



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0048338
(43) 공개일자 2014년04월23일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7008188(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2006년08월09일
심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2008-7005824
원출원일자(국제) 2006년08월09일
심사청구일자 2011년08월09일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년03월27일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/GB2006/002977</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2007/017686
국제공개일자 2007년02월15일</p> <p>(30) 우선권주장
0516527.9 2005년08월11일 영국(GB)
(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
마토씨안-로저스, 알피
영국 엔더블유 3 7에이제이 런던 핀클레이 로드 376</p> <p>(72) 발명자
마토씨안-로저스, 알피
영국 엔더블유 3 7에이제이 런던 핀클레이 로드 376</p> <p>(74) 대리인
양영준, 양영환</p> |
|---|--|

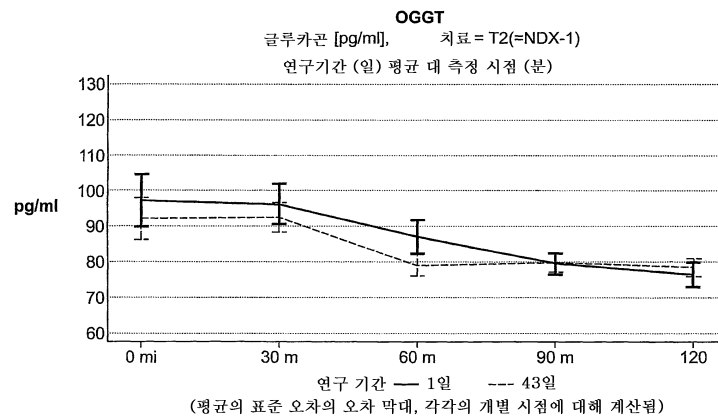
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 자가면역 질병의 치료 및 진단용 TCR-V-베타 관련 펩티드

(57) 요약

GPI 연결 에피토프에 대해 반응성을 갖는 항체 및 기능상 동등한 리간드로부터 유도된 펩티드를 제공한다. 상기 펩티드는 모두 GPI 연결 에피토프와 반응성인 자가항체의 체내의 부적절한 존재에 의해 유발되는 것으로 생각되는 다양한 질병의 치료 및 진단에 사용될 수 있다. 유기체를 손상시켜 질병을 유발하는 상기 자가항체의 작용 기전을 설명하고, 질병의 예방 및 상기 자가항체의 검출 방법을 또한 설명한다.

대표도 - 도5



(30) 우선권주장

0609920.4 2006년05월18일 영국(GB)

0609921.2 2006년05월18일 영국(GB)

특허청구의 범위

청구항 1

- (a) 함께 연결된 아미노산 서열 NIYPSPDSYTNYNQKFKD (서열 8)을 포함하는 2 이상의 펩티드;
- (b) 함께 연결된 아미노산 서열 LRGLLPDY (서열 10)를 포함하는 2 이상의 펩티드; 또는
- (c) 함께 연결된 아미노산 서열 QQYNSYPLT (서열 16)를 포함하는 2 이상의 펩티드를 포함하거나 상기 펩티드로 이루어지는 펩티드.

청구항 2

제1항에 있어서, 단량체 펩티드가 추가의 시스테인 잔기에 의해 함께 연결된 펩티드.

청구항 3

제2항에 있어서, 단량체 펩티드가 C 말단 또는 N 말단 또는 둘 다에서 추가의 시스테인 잔기에 의해 함께 연결된 펩티드.

청구항 4

제3항에 있어서,

- (a) 서열 CNIYPSPDSYTNYNQKFKD (서열 159);
- (b) 서열 CLRGLLPDY (서열 160); 또는
- (c) 서열 CQQYNSYPLT (서열 161)

를 포함하거나 상기 서열로 이루어지는 단량체 펩티드의 동종이량체인 펩티드.

청구항 5

- (a) 함께 연결된 아미노산 서열 NIYPSPDSYTNYNQKFKD (서열 8)을 포함하는 2 이상의 펩티드를 포함하거나 상기 펩티드로 이루어진 펩티드;
- (b) 함께 연결된 아미노산 서열 LRGLLPDY (서열 10)를 포함하는 2 이상의 펩티드를 포함하거나 상기 펩티드로 이루어진 펩티드; 또는
- (c) 함께 연결된 아미노산 서열 QQYNSYPLT (서열 16)를 포함하는 2 이상의 펩티드를 포함하거나 상기 펩티드로 이루어진 펩티드

를 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는, 인슐린 의존성 당뇨병 (IDDM), 인슐린 비-의존성 당뇨병 (NIDDM), 고인슐린혈증, 고글루카곤혈증, 인슐린 저항 및 포도당 불내성으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질병을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 6

- (i) 서열 8 또는 서열 159로 이루어지는 펩티드의 동종이량체;
- (ii) 서열 10 또는 서열 160으로 이루어지는 펩티드의 동종이량체; 및
- (iii) 서열 16 또는 서열 161로 이루어지는 펩티드의 동종이량체

를 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는, 인슐린 의존성 당뇨병(IDDM), 인슐린 비-의존성 당뇨병(NIDDM), 고인슐린혈증, 고글루카곤혈증, 인슐린 저항 및 포도당 불내성으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질병을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물.

명세서

기술분야

- [0001] 본 발명은 GPI 연결 에피토프에 대해 반응성을 갖는 항체로부터 유도된 펩티드 및 기능상 동등한 리간드를 제공한다. 이들 펩티드는 모두 체내에 GPI 연결 에피토프와 반응성인 자가항체의 부적절한 존재에 의해 유발되는 것으로 생각되는 다양한 질병의 치료 및 진단에 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 유기체를 손상시켜 질병을 유발하는 상기 자가항체의 작용 기전을 설명하고, 질병의 예방 및 상기 자가항체의 검출 방법을 설명한다.
- [0002] 본원에 인용된 모든 공개, 특허 및 특허 출원은 전체가 참고로 포함된다.

배경기술

- [0003] 본 발명은 자가면역 질병 및 현재 자가면역으로 여겨지지 않는 다른 질병의 원인에 관한 새로운 발상에 관한 것이다. 상기 발상은 원래 국제 특허 출원 공개 W099/05175에 설명되었고, 여기서 특이적 반응성을 갖는 천연 자가항체의 발생은 다양한 자가면역 질병, 예를 들어 당뇨병과 연관되었다. 노화 과정과 관련되는 유전적 소인 또는 병태를 갖거나 갖지 않는 감염 또는 비-감염 기원의 대부분의 질병이 다중특이적 자가항체의 출현에 의해 명백해지거나 악화된다는 것이다. 대부분의 인구집단이 상기 자가항체를 생성하고, 이는 혈당 수준, 인슐린 수준, 인슐린 및/또는 GPI 연결 분자에 의해 제어되거나 그에 영향을 미치는 다른 호르몬 수준, 자가항체에 의해 인식되는 다른 조절 분자 및 인지질에 의해 영향을 받는 모든 계통 및 장기를 손상시킨다. 상기 자가항체는 노화 및 노화-관련 질병을 가속시키고, 암을 촉진하고, 유전적 소인에 기반하든 그렇지 않든 질병의 소견을 매개하고, 감염원에 대한 제1선 방어를 저해할 가능성이 있다. 즉, 하나 이상의 문제가 되는 병태 또는 질병을 일으키는, 개체 감수성에 의존하는 자가항체의 생산인 근원적인 병원성 문제가 존재한다. 임의의 주어진 약물에 대해, 약물의 부재 하에는 존재하지 않을 하나 이상의 부작용이 존재할 수 있는 것이 유사성일 것이다. 따라서, 상기 항체는 동일한 기전을 통해 표명된 많은 상이한 질환의 원인이 되는 것으로 간주된다.
- [0004] 병원성 자가항체는 항-TCR V β 항체, 신호전달 능력을 갖는 분자, 포스파티딜 이노시톨을 포함하는 인지질, 인슐린 작용의 제2 메신저, 단일 및 이중가닥 DNA 및 GPI 연결의 성분을 인식하는 모노클로날 항체에 의해 표현된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0005] 본원에서 논의되는 질병 및 병태에 대한 특정 치료법이 존재하지만, 상기 질병의 대부분은 문제가 남아있고 이환율 및 사망률의 중요한 원인이다. 따라서, 상기 병태의 예방, 치료 및 진단에서 효과적인 신규한 치료법이 매우 필요하다. 물론, 본원에 논의된 매우 다양한 질병 종류에 비추어, 상기 모든 질병에 대해 효과적인 단일 치료법을 유도하는 것이 가능하다면 매우 유익할 것이다.

과제의 해결 수단

- [0006] 본 출원인은 펩티드-중화(counteracting) 항체로 일컬어지는 특정 펩티드 또는 항체가 매우 다양한 질병 및 병태의 예방, 치료 및 진단에 사용될 수 있음을 확립하기에 이르렀다.
- [0007] <발명의 개요>
- [0008] 본 발명에 따라, GPI 연결 에피토프에 대해 반응성을 갖는 항체로부터 유도된 펩티드, 또는 기능상 동등한 리간드를 제공한다.
- [0009] 본 출원인의 연구로부터 알려진 발상은 많은 질병이 특정 자가항체의 출현에 의해 명백해지거나 악화된다는 것이다. 상기 항체는 GPI 연결 에피토프에 대해 반응성을 갖지만, 항-TCR V β 항체의 에피토프, 신호전달 능력을 갖는 분자, 포스파티딜 이노시톨, 포스파티딜 세린 및 카디오리핀 (디아실 글리세롤), 및 인지질 글리칸을 포함하는 인지질, 인슐린 작용의 제2 메신저, 단일 및 이중가닥 DNA 및 GPI 연결의 성분에 대해서도 반응성을 나타낸다는 의미에서 다중특이적이다. 이러한 발견의 성분은 그 전체 내용이 본원에 참고로 포함된 국제 특허 출원 공개 W099/05175 (A. Matossian-Rogers)에 처음 보고되었다.
- [0010] 상기 자가항체의 존재와 연관된 질환의 하나는 당뇨병이다. 당뇨병 원인에 대한 현재의 이해 상태로는 감염과 β 세포의 자가면역 T 세포 파괴 이론 (이것은 후속적으로 많은 공지의 자가항체의 발생을 유도함) 사이에 어떠한 기계적 연관성을 밝히지 못하고 있다. 당뇨병에서 초기 인슐린 분비의 증가 및 글루카곤 분비의 조절 곤란

이라는 중요한 관찰도 상기 이론에 의해서는 설명되지 못한다.

[0011] 본 발명이 기초로 하는 발상을 당뇨병의 특수한 경우에 적용하면, 감염은 모노클로날 또는 폴리클로날 T 세포 증식 및 T 세포수의 증가를 야기하고, 이는 다시 항상성 기작으로 조절된다. 이것은 그에 의해 상이한 T 세포가 확인되는 항체 (항-TCR V β)를 생성시키는 T 세포 수용체 (TCR) 단편을 방출하는 T 세포의 사멸을 수반한다 (1). 상기 항체는 다시 항-항-TCR V β 항체의 발생을 자극할 수 있다. 상기 모노클로날 항-항-TCR V β 항체는 시험관내 연구에서 항-TCR V β 항체에 결합할 뿐만 아니라 인간 췌장 α 세포에도 결합한다 (W099/05175 참조). 상기 항-항-TCR V β 항체는 또한 인지질, 예를 들어 카디오리핀, 포스파티딜 세린 및 포스파티딜 이노시톨에 대해 반응성이다.

[0012] 항-항-TCR V β 항체는 GPI 연결의 성분 중의 하나인 포스파티딜 이노시톨에 대한 그들의 교차반응성 인식 때문에 α 세포 상의 GPI 연결 분자를 인식하는 것으로 생각할 수 있다. 포스파티딜이노시톨은 항-GPI 항체의 GPI 연결 표적 분자에 대한 결합을 유의하게 억제하는 것으로 입증되었다 (2). GPI 연결은 인슐린 활성화된 포스포리파제를 통한 인슐린 작용에 감수성이다 (3, 4). 포스포리파제에 의해 신속하게 가수분해되는 GPI 연결 분자는 배양된 뇌하수체 프로락틴 분비세포 (lactotroph)에서 제2 메신저를 생성시키는 것으로 밝혀졌다 (5). 따라서, α 세포 상의 GPI 연결 분자에 대한 항체 결합이 상기 세포에 의한 글루카곤 분비에 대한 인슐린의 정상적인 음성 피드백을 어떻게 붕괴시켜 글루카곤 분비를 증가시키는지 이해하는 것이 가능하다.

[0013] 글루카곤은 섬 β 세포에서 cAMP 생산을 자극함으로써 영양분-유도된 인슐린 분비에 참여하고, 정제된 β 세포로부터의 인슐린 생산은 글루카곤 또는 α 세포의 첨가 후에 현저하게 증가한다 (6). 글루카곤은 또한 포도당에 반응하여 박동성 인슐린 방출의 크기를 향상시키는 것으로 밝혀졌다 (7). 따라서, 상기 항체의 췌장 섬세포에 대한 효과는 인슐린의 과다생산이어야 한다.

[0014] 이것은 실제로 그런 것으로 밝혀졌고, W099/05175에 제시된 데이터는 상기 개념을 지지한다. 사체 공여자로부터 단리된 인간 췌장 섬세포를 모노클로날 항-항-TCR V β 항체에 노출시켰을 때, 인슐린 분비는 대조군 세포에 비해 조절이 곤란한 것으로 밝혀졌다. 따라서, 시험관 내에서 항-항-TCR V β 항체의 췌장 α 세포에 대한 결합은 인슐린 분비의 조절 곤란을 야기한다. 또한, 새로 진단된 당뇨병 아동에서, 자가-항체는 모노클로날 항-TCR V β 항체에 결합하는 것으로 밝혀졌다 (표 3 참조). 상기 자가-항체는 항-항-TCR V β 항체와 유사하다. 상기 자가-항체는 당뇨병에서 α 세포의 정상적인 생리학적 자극에 대한 반응성의 결여에 관여하여 고혈당증 및 역조절 결함을 야기할 수 있다. 분명한 사실은, 상기 분자의 역할은 아마도 표적 분자가 하향 조절되거나 또는 이미 자가-항체로 포화되었기 때문에 모노클로날 항-항-TCR V β 항체가 확립된 타입 I 당뇨병의 섬세포에 결합하지 않는다는 사실에 의해 제안되었다는 점이다.

발명의 효과

[0015] 본 발명은 매우 다양한 질병 및 병태의 예방, 치료 및 진단에 사용될 수 있는 펩티드-중화(counteracting) 항체를 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0016] 도 1A 및 1B. 클로닝된 항체 VH 및 VL 구역의 뉴클레오티드 및 아미노산 서열.
- 도 2. 무관한 대조 모노클로날 항체의 존재 하의 인간 종양 세포주.
- 도 3A 및 3B. 액틴 세포골격 및 세포 돌출의 전형적인 형태를 보여주는, 항-항-TCR V β 항체의 존재 하의 인간 종양 세포주.
- 도 4A 내지 4E. 클로닝된 항체 VH 및 VL 구역의 뉴클레오티드 및 아미노산 서열.
- 도 5. 제 01일 및 제 43일에 NDX-1 처리군에서 75 g 포도당의 섭취 전 및 후의 혈청 글루카곤 (평균 $\pm$ SD).
- 도 6. 항-당뇨약의 투여 중지 후에 타입 2 당뇨병 환자의 HbA1c 수준. 모든 대상으로부터의 평균 데이터를 제시하고, 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다. 항-당뇨 투약의 회복 후에 대상으로부터 얻은 데이터는 제외하였다.
- 도 7. 항-당뇨약 투여 중지 후에 타입 2 당뇨병 환자의 공복시 모세관 포도당 수준. 모든 대상으로부터의 평균 데이터를 제시하고, 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다. 항-당뇨 투약의 회복 후에 대상으로부터 얻은 데이터는 제외하였다.

도 8. 항-당뇨약의 투여 중지 후에 타입 2 당뇨병 환자의 알부민에 대해 보정된 혈청 프록토사민 수준. 모든 대상으로부터의 평균 데이터를 제시하고, 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다. 항-당뇨 투약의 회복 후에 대상으로부터 얻은 데이터는 제외하였다.

도 9. 항당뇨약의 투여 중지 후의 남성 타입 2 당뇨병 환자의 HbA1c 수준. 대상으로부터의 평균 데이터를 제시하고, 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다. 항-당뇨 투약의 회복 후에 대상으로부터 얻은 데이터는 제외하였다.

도 10. 항-당뇨약의 투여 중지 후에 남성 타입 2 당뇨병 환자의 공복시 모세관 포도당 수준. 평균 데이터를 제시하고, 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다. 항-당뇨 투약의 회복 후에 대상으로부터 얻은 데이터는 제외하였다.

도 11. 항-당뇨약의 투여 중지 후의 남성 타입 2 당뇨병 환자의 알부민에 대해 보정된 혈청 프록토사민 수준. 평균 데이터를 제시하고, 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다. 항-당뇨 투약의 회복 후에 대상으로부터 얻은 데이터는 제외하였다.

도 12A 내지 12E. 본원에서 확인된 추가변 구역 서열에 대해 정렬시킨, 공지의 VH 및 VL 서열로부터의 추가변 구역 서열.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

펩티드

펩티드는 현재 상기 설명된 다특이적 자가항체를 제시하는 모노클로날 항체의 구조를 기초로 하여 설계되었다. 상기 펩티드는 토끼에서 면역원성이고, 매우 광범한 인간 혈청과 반응한 항체를 생성시키는 것으로 밝혀졌다. 상기 펩티드는 또한 인간 환자에 유용한 치료 효과를 제공하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 상기 펩티드 또는 동등한 리간드에 대해 생산된 폴리클로날 또는 모노클로날 항체, 및 펩티드 및 동등한 리간드 자체는 치료 목적으로 및 자가항체 또는 그에 대해 제조된 중화 항체의 존재를 정성적으로 또는 정량적으로 검출하는 분석 기술에 모두 사용될 수 있다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "펩티드"는 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 아미노산을 포함하는 임의의 구조 또는 변형된 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 아미노산을 포함하는 구조, 즉 펩티드 동배체 (isostere)를 포함한다. 상기 용어는 단쇄 (5-20개의 아미노산) 및 보다 장쇄의 올리고펩티드 (20-500개의 아미노산)를 모두 의미한다. 바람직하게는, 펩티드는 펩티드 결합 또는 변형된 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 적어도 5, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40 또는 적어도 45개의 아미노산을 포함한다.

바람직하게는, 본 발명에 따른 펩티드는 GPI 연결 에피토프, 및 항-TCR V β 항체, 신호전달 능력을 갖는 분자, 인지질 (포스파티딜 이노시톨, 포스파티딜 세린, 카디오리핀 (디아실 글리세롤), 또는 인지질 글리칸 포함), 인슐린 작용의 제2 메신저, 및 단일 또는 이중가닥 DNA 중의 하나 이상에 대해 반응성을 갖는 항체의 아미노산 서열을 포함한다. 또한, 항체는 인간 췌장 α 세포, 갑상선의 소포 세포, 부신 수질, 위 및 장관, 타액선, 난소, 횡문근 및 결합 조직의 세포를 포함하고 이로 제한되지 않는 하나 이상의 세포 종류에 대해 반응성을 보일 수 있다. 용어 "반응성"은 특이적 결합을 보이지 않는 다른 항원에 대한 친화도보다 실질적으로 더 큰 친화도를 언급된 항체에 대해 갖는다는 것을 의미한다. 바람직하게는 상기 실질적으로 더 큰 친화도는 적어도 1.5배, 보다 바람직하게는 적어도 2배, 보다 바람직하게는 5배, 10배, 100배, 1000배, 10,000배, 100,000배, 10^6 배 이상이다. 당업자는 항체의 특이성이 높은 경우에도 특정 항체가 2 이상의 항원에 대해 높은 특이성을 보일 수 있음을 이해할 것이다. 용어 "교차반응성"을 포함하여 다양한 용어가 상기 현상을 설명하기 위해 당업계에 사용되고 있다. 항체가 교차반응하는 항원은 구조적으로 유사할 수 있거나, 구조적으로 유사하지 않을 수 있다. GPI 연결 에피토프 및 상기 언급된 하나 이상의 구조 또는 세포 종류에 대해 반응성을 갖는 상기 항체가 상기 "교차반응성"의 예이다.

본 발명에 따른 펩티드는 따라서 상기 언급된 특성을 갖는 항체의 단편일 수 있다. 예를 들어, 상기 단편은 적절한 항체의 가변 구역으로부터 유도될 수 있고, Fab, F(ab')₂, Fv 및 ScFv 부분은 유리한 특성을 갖는 항체 단편의 예이다. 상기 항체 단편을 제작하기 위한 방법은 선행 기술 문헌에 잘 제시되어 있다 (Molecular Immunology, Hames, B.D. and Glover D.M. eds., IRL Press, New York, 1996; Practical Immunology, Hay, F. and Westwood, O. Blackwell Science Ltd., 2002). 상기 단편이 그로부터 유도되는 바람직한 항체는 국제 특

허 출원 공개 W099/05175에 기재되어 있다.

- [0022] 일부 실시태양에서, W099/05175에 개시된 항체, 동등한 리간드 및 그의 용도는 특이적으로 본 발명의 범위로 부터 제외된다.
- [0023] 본 발명에 따른 펩티드가 그로부터 유도될 수 있는 특히 바람직한 가변 구역은 그 서열이 본원에 서열 2 (중쇄) 및 4 (경쇄)로서 제시된 것이다. 상기 가변 구역을 코딩하는 유전자는 항-TCR V β 항체를 인식하는 항체를 분비하는 쥐 모노클로날 세포로부터 단리되었다. 대응하는 DNA 서열은 서열 1 및 3에 제시된다.
- [0024] 본 발명에 따른 펩티드가 그로부터 유도될 수 있는 다른 바람직한 가변 구역은 그 서열이 본원에 서열 18, 20, 34, 36, 50, 52, 66, 68, 82 및 84로서 제시된 것이다. 상기 가변 구역을 코딩하는 유전자도 항-TCR V β 항체를 인식하는 항체를 분비하는 쥐 모노클로날 세포로부터 단리되었다. 대응하는 DNA 서열은 서열 17, 19, 33, 35, 49, 51, 65, 67, 81 및 83에 제시된다.
- [0025] 본 발명에 따른 펩티드는 바람직하게는 상기 언급한 특성을 갖는 항체의 초가변 구역의 단편일 수 있다. 항체의 초가변 구역은 항원 표면의 일부와 직접 접촉하는 구역이다. 이러한 이유로, 초가변 구역은 때때로 상보성 결정 구역, 또는 CDR로 언급된다. 각각의 중쇄 및 경쇄는 본원에서 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3로 명명된 3개의 CDR을 갖는다.
- [0026] 본 발명에 따른 펩티드가 그로부터 유도될 수 있는 특히 바람직한 초가변 구역은 그 서열이 본원에 서열 6, 8, 10, 12, 14 및 16으로서 제시된 것이다.
- [0027] 상기 초가변 구역의 서열에 일치하는 특정 펩티드를 제조하여 항-TCR V β 항체에 결합할 수 있는 항원으로서의 효능에 대해 시험하였다. 상기 펩티드는 서열 8, 10 및 16에 언급된 아미노산 서열을 갖고, 본 발명에 따른 특히 바람직한 펩티드이다.
- [0028] 본 발명에 따른 펩티드가 그로부터 유도될 수 있는 다른 바람직한 초가변 구역은 그 서열이 본원에 서열 22, 24, 26, 28, 30, 32, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 86, 88, 90, 92, 94 및 96으로서 제시된 것이다.
- [0029] 본 발명은 또한 상기 펩티드가 함께 연결되어 형성될 수 있는 이량체 또는 다량체를 제공한다. 이량체 또는 다량체는 동종이량체 또는 동종다량체이거나, 이종이량체 또는 이종다량체일 수 있다. 상기 연결된 분자는 결합 부위 및/또는 제시되는 에피토프 범위의 보다 큰 이용가능성 때문에 결합 효능이 증가할 수 있기 때문에 단리시에 단일 펩티드를 사용하는 것보다 효능이 더 클 수 있다. 펩티드는 직접 연결될 수 있거나, 또는 링커(linker) 분자, 예를 들어 아미노산 (특히 글리신), 펩티드 또는 화학적 연결기를 통해 연결될 수 있다. 바람직한 다량체는 서열 8, 서열 10 또는 서열 16에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 동종이량체를 포함한다. 서열 8, 서열 10 또는 서열 16에 제시된 아미노산 서열 및 추가의 N 말단 시스테인 잔기를 포함하는 동종이량체는 인간 환자에 유용한 치료 효과를 제공하는 것으로 나타났다 (본원의 실시예 6 및 7 참조). 상기 펩티드는 또한 그 아미노산 서열이 서열 6, 8, 10, 12, 14, 16, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 86, 88, 90, 92, 94 및 96에 제시된 펩티드의 조합물을 포함할 수 있다. 펩티드의 바람직한 조합물은 그 아미노산 서열이 서열 8, 10 및 16에 제시된 펩티드를 포함하는 것 (예를 들어, 서열 8 및 10, 서열 8 및 16, 서열 10 및 16 및 서열 8, 10 및 16)을 포함한다.
- [0030] 본 발명의 상기 설명된 측면에 따른 펩티드는 자연 과정에 의해, 예를 들어 번역후 처리에 의해 또는 당업계에 공지되어 있 화학적 변형 기술에 의해 변형된, 20개의 유전자 코딩 아미노산 이외의 다른 아미노산을 포함할 수 있다. 본 발명의 폴리펩티드에 통상적으로 존재할 수 있는 공지의 변형에는 글리코실화, 지질 부착, 황산화, 예를 들어 글루탐산 잔기의 감마-카르복실화, 히드록실화 및 ADP-리보실화가 존재한다. 다른 잠재적인 변형은 아세틸화, 아실화, 아미드화, 플라빈의 공유 부착, 헴 잔기의 공유 부착, 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유도체의 공유 부착, 지질 유도체의 공유 부착, 포스파티딜이노시톨의 공유 부착, 가교결합 (예를 들어, 시스테인 잔기 사이에), 고리화, 디설피드 결합 형성, 탈메틸화, 공유 가교결합의 형성, 시스테인의 형성, 피로글루타메이트의 형성, 포르밀화, GPI 앵커(anchor) 형성, 요오드화, 메틸화, 미리스토일화, 산화, 단백질 분해 처리, 인산화, 프레닐화, 라세미화, 셀레노일화, 아미노산의 단백질에 대한 t-RNA 매개 첨가, 예를 들어 아르기닐화 및 유비퀴틴화를 포함한다. 변형은 펩티드 골격, 아미노산 측쇄 및 아미노 또는 카르복실 말단을 포함하여 펩티드의 어느 부위에서도 발생할 수 있다.
- [0031] 본 발명에 따른 펩티드는 상기 서열 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86,

88, 90, 92, 94 및 96에서 명백하게 확인된 펩티드에 상동성일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 폴리펩티드의 하나의 서열이 다른 폴리펩티드의 서열과 충분히 높은 정도의 동일성 또는 유사성을 가질 경우 두 폴리펩티드는 "상동성"으로 언급된다. "동일성"은 정렬된 서열 내의 임의의 특정한 위치에서, 아미노산 잔기가 서열 사이에서 동일함을 나타낸다. "유사성"은 정렬된 서열 내의 임의의 특정한 위치에서, 아미노산 잔기가 서열 사이에서 유사한 종류임을 나타낸다. 동일성 및 유사성의 정도는 쉽게 계산할 수 있다 (Computational Molecular Biology, Lesk, A.M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing. Informatics and Genome Projects, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part 1, Griffin, A.M., and Griffin, H.G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; and Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991).

[0032] 일반적으로, 두 펩티드 사이의 (바람직하게는, 특정 구역, 예를 들어 추가된 구역에 걸친) 25% 초과와 동일성이 기능적 동등성을 나타내는 것으로 간주된다. 바람직하게는, 본 발명의 제1 측면의 기능상 동등한 폴리펩티드는 서열 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94 및 96에 나타난 펩티드 또는 그의 활성 단편과 25% 초과와 서열 동일성 정도를 갖는다. 보다 바람직한 폴리펩티드는 상기 펩티드 또는 그의 활성 단편과 각각 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 초과와 동일성 정도를 갖는다.

[0033] 본원에서 언급되는 동일성 비율은 NCBI (National Center for Biotechnology Information; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)에서 특정한 디폴트 파라미터 [블로섬 (Blosum) 62 매트릭스; 갭 (gap) 개방 페널티 = 11 및 갭 연장 페널티 = 1]를 사용하여 BLAST 버전 2.1.3을 사용하여 결정된다.

[0034] 따라서, 상동성 펩티드는 상기 서열 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94 및 96에서 명백하게 확인되는 펩티드의 천연 생물학적 변이체 (예를 들어, 펩티드가 그로부터 유도되는 종 내의 대립유전자 변이체 또는 지리학적 변이체) 및 돌연변이체 (예를 들어, 아미노산 치환, 삽입, 변형 또는 결실을 포함하는 돌연변이체)를 포함한다. 상기 돌연변이체는 하나 이상의 아미노산 잔기가 보존 또는 비보존 아미노산 잔기 (바람직하게는 보존 아미노산 잔기)로 치환된 펩티드를 포함할 수 있고, 상기 치환된 아미노산 잔기는 유전자 코드에 의해 코딩되는 것일 수 있거나 아닐 수 있다. 전형적인 상기 치환은 군 Ala, Val, Leu 및 Ile 중에서; Ser 및 Thr 중에서; 산성 잔기 Asp 및 Glu 중에서; Asn 및 Gln 중에서; 염기성 잔기 Lys 및 Arg 중에서; 또는 방향족 잔기 Phe 및 Tyr 중에서 이루어진다. 복수의, 즉 1 내지 5개, 1 내지 3개, 1 내지 2개 또는 단지 1개의 아미노산이 임의의 조합으로 치환, 결실 또는 첨가된 변이체가 특히 바람직하다. 단백질의 특성 및 활성을 변경시키지 않는 침묵 치환, 첨가 및 결실이 특히 바람직하다. 상기 돌연변이체는 또한 상기 설명된 치환군을 포함하는 펩티드를 포함한다.

[0035] 상기 변이체는 서열 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94 및 96에서 본원에서 명백하게 확인된 펩티드의 연장된 또는 말단 절단된 (truncated) 형태를 포함한다. 연장된 변이체의 경우, 추가의 잔기가 서열의 C 말단 및/또는 N 말단에서 펩티드 단편에 포함될 경우 상기 펩티드의 항원 구역이 적절하게 폴딩하고 항원 활성을 보일 가능성이 높을 것으로 생각된다. 예를 들어, 서열 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94 및 96에서 본원에서 명백하게 확인된 펩티드, 또는 상동성 서열로부터의 추가의 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100 또는 심지어 200개의 많은 아미노산 잔기가, 폴리펩티드 단편이 적절하게 폴딩하는 능력을 손상시키지 않으면서 펩티드 경계의 C 말단 및/또는 N 말단에 포함될 수 있다.

[0036] 상기 펩티드의 말단 절단된 변이체의 경우, 펩티드가 적절하게 폴딩하는 능력을 손상시키지 않으면서 일반적으로 하나 이상의 아미노산 잔기가 펩티드의 C 말단 또는 N 말단의 어느 하나 또는 둘 모두에서 결실될 수 있다.

[0037] 변형된, 돌연변이된 또는 치환된 펩티드를 사용하는 이유는 예를 들어 야생형 펩티드와 유사한 또는 개선된 치료 및/또는 약동학적 특성을 갖는 펩티드를 생성시키기 위한 것일 수 있다. 상기 펩티드는 그의 생물학적 표적에 대한 결합시에 야생형 펩티드의 효능을 보유하여야 한다. 예를 들어, 대상에게 주사된 후에 펩티드의 펩티다제에 의한 절단에 대한 감수성이 문제인 경우, 특히 감수성인 펩티드 결합을 비절단가능한 펩티드 모방체

(mimetic)로 대체하면 보다 안정하여 치료제로서 보다 유용한 펩티드를 제공할 수 있다. 유사하게, L-아미노산 잔기의 교체는 펩티드를 단백질 분해에 대해 덜 감수성으로 만들고, 최종적으로 펩티드 이외의 다른 유기 화합물에 보다 유사하도록 만드는 표준 방법이다. 또한, 아미노-말단 차단기, 예를 들어 t-부틸옥시카르보닐, 아세틸, 테일, 숙시닐, 메톡시숙시닐, 수베릴, 아디필, 아젤라일, 단실, 벤질옥시카르보닐, 플루오레닐메톡시카르보닐, 메톡시아젤라일, 메톡시아디필, 메톡시수베릴, 및 2,4-디니트로페닐이 유용하다. 펩티드의 대전된 N- 및 C-말단을 차단하면 펩티드가 소수성 세포막을 통해 세포 내로 통과하는 것을 향상시키는 추가의 잇점을 얻을 수 있다. 펩티드 모방체 및 다른 비-펩티드 모방체의 합성 및 개발을 위한 기술은 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Hruby VJ and Balse PM, Curr Med Chem 2000, 7:945-70; Golebiowski A et al., Curr Opin Drug Discov Devel 2001, 4: 428-34; Kim HO and Kahn M, Comb Chem High Throughput Screen 2000; 3: 167-8] 참조). 예를 들어, 단백질-단백질 상호작용을 붕괴시키고 단백질 복합체 형성을 억제할 수 있는 미니단백질 및 합성 모방체가 문헌에 기재되어 있다 (Cochran AG, Curr Opin Chem Biol 2001, 5(6):654-659). 단백질 구조 및 기능을 규명 및/또는 개선시키기 위해 시험관 내 및 생체 내 번역 시스템을 사용하여 비천연 아미노산을 단백질 내로 포함시키기 위한 다양한 방법도 또한 문헌에 개시되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Dougherty DA, Curr Opin Chem Biol 2000, 4: 645-52] 참조).

[0038] 문헌에서는 보존적 아미노산 치환을 천연 단백질의 서열 및/또는 구조에 대한 통계적 및 물리화학적 연구를 기초로 하여 수행할 수 있는 많은 모델을 제공한다 (예를 들어, 문헌 [Bordo and Argos, J Mol Biol 1991, 217: 721-9; Rogov and Nekrasov, Protein Eng 2001, 14: 459-463] 참조). 단백질 설계 실험은, 아미노산의 특이적 서브셋을 사용하여 폴딩가능한 활성 단백질을 생산하여, 단백질 구조에 보다 쉽게 수용될 수 있고 기능적 및 구조적 상동체 및 이원체 (paralog)를 검출하기 위해 사용될 수 있는 아미노산 치환의 분류를 도울 수 있음을 보여주었다 (Murphy LR et al., Protein Eng. 2000, 13:149-52).

[0039] 본 발명의 펩티드는 융합 단백질의 일부를 형성할 수 있다. 예를 들어, 분비 또는 리더 (leader) 서열, 프로 (pro)-서열, 정제를 돕는 서열, 또는 예를 들어 재조합 생산 동안 보다 높은 단백질 안정성을 부여하는 서열을 포함할 수 있는 하나 이상의 추가의 아미노산 서열을 포함하는 것이 종종 유리하다. 별법으로 또는 추가로, 성숙 펩티드는 또다른 화합물, 예를 들어 폴리펩티드의 반감기를 증가시키기 위한 화합물 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜)과 융합될 수 있다. 펩티드는 또한 생물학적 또는 합성 물질에 융합될 수 있거나, 효소, 인디케이터 화합물, 약물, 독소 또는 표지 (방사성, 형광 등)과 같은 구조에 융합될 수 있다.

[0040] 본 발명의 펩티드는 임의의 적합한 방식으로 제조할 수 있다. 특히, 상기 제조 방법은 재조합 생산, 합성 생산 또는 상기 방법들의 조합을 포함한다. 합성 생산을 위해, t-Boc 또는 FMOC-기반 화학법이 고상 펩티드 합성 방법에 사용될 수 있다 (문헌 ["Solid Phase Peptide Synthesis", eds. Stewart & Young, Pierce Chem. Co]. 별법으로, 용액상 합성이 적용될 수 있다 (문헌 ["Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins", Lloyd-Williams, P., Albericio, F. and Giralt, E., CRC Press, 1997] 참조).

[0041] 본 발명에 따른 펩티드는 상기 서열 6, 8, 10, 12, 14, 16, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 86, 88, 90, 92, 94 및 96에서 명백하게 확인된 펩티드와 유의한 구조적 상동성을 공유할 수 있다. 특히, 본 발명에 따른 펩티드는 서열 6, 8, 10, 12, 14, 16, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 86, 88, 90, 92, 94 및 96에서 확인된 추가변 서열과 중요한 특정 추가변 구역 잔기를 공유할 수 있다. 서열 6, 8, 10, 12, 14, 16, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 86, 88, 90, 92, 94 및 96에 존재하는 중요한 추가변 구역 잔기는 추가변 구역 서열의 비교에 의해 확인되었다.

[0042] 6개의 교차반응성 쥐 항-항-TCR V β IgM 및 IgG 모노클로날 항체의 추가변 구역을 클로닝하고 서열을 결정하였다 (본원의 실시예 1 및 5 참조). 상기 항체의 추가변 구역 서열의 분석을 통해, 교차반응성 항-TCR V β 결합 (즉, 본원에 설명된 바와 같이 GPI 연결 에피토프에 대한 다중특이적 반응성)에 필요한 잔기에 대한 중요한 정보를 얻을 수 있다.

[0043] 먼저, 서열 분석은 특이적 아미노산이 각각의 CDR 내의 특정 위치에 필수적일 수 있음을 제시한다 (실시예 5 참조). 따라서, 본 발명의 펩티드는 다음 서열 중의 하나를 포함하거나 하나로 이루어질 수 있고, 여기서 'x'는 임의의 아미노산 잔기를 나타내고, '-'는 펩티드 결합을 나타내고, 펩티드는 N 말단에서 C 말단 배향으로 제시된다:

[0044] 컨센서스 1 G-Y-x-F-T-x-x-x-x-W (서열 162)

- [0045] 컨센서스 2 x-I-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-x-F-K-x (서열 163)
- [0046] 컨센서스 3 x-A-S-x-x-x-x-x-x-x (서열 164)
- [0047] 컨센서스 4 x-x-S-x-x-x-S (서열 165)
- [0048] 컨센서스 5 Q-Q-x-x-x-x-P-x-x (서열 166)
- [0049] 다음으로, 서열 분석을 통해 클로닝된 서열을 기초로 하여 각각의 CDR에 대한 '일반식'을 생성시킬 수 있었다 (실시예 5 참조). 따라서, 본 발명의 펩티드는 다음 '일반식' 중의 하나의 요건을 충족하는 아미노산 서열을 포함하거나 그 서열로 이루어질 수 있고, 여기서 해당하는 각 위치에서 괄호에 나타낸 아미노산 중 하나가 선택되고, '-'는 펩티드 결합을 나타내고, 펩티드는 N 말단에서 C 말단 배향으로 제시된다:
- [0050] 일반식 1 G-Y-[TA]-F-T-[RNS]-[YN]-[WGN]-[IM]-[NF]-W
- [0051] 일반식 2 [NWy]-I-[YND]-[PT]-[SY]-[DNT]-[SG]-[YDE]-[TP]-[NRT]-Y-[NSA]-
- [0052] [QD]-[KD]-F-K-[DG]
- [0053] 일반식 3 [LKE]-[RG]-[GML]-[LTY]-[LTG]-[PGN]-[DY]-[YAF]
- [0054] 일반식 4 [KR]-A-S-[QS]-[NDS]-[VI]-[DSG]-[TNS]-[NY]-[VLY]-[ANL]
- [0055] 일반식 5 [SYR]-[AT]-S-[YRI]-[RL]-[YHA]-S
- [0056] 일반식 6 Q-Q-[YG]-[NS]-[TS]-[YFS]-P-[LTP]-[TF]
- [0057] 상기 '일반식'은 본 발명자들에 의해 클로닝되고 서열이 결정된 교차반응성 항체의 모든 CDR 서열을 포함한다.
- [0058] 세번째로, 서열 분석을 통해 CDR의 각각의 위치에서 완전히 보존된 아미노산뿐만 아니라 대부분의 통상적인 (우세한) 아미노산(들)을 고려한 아미노산 일반식을 각각의 CDR에 대해 생성시킬 수 있었다 (실시예 5 참조). 따라서, 본 발명의 펩티드는 다음 일반식 중의 하나의 요건을 충족하는 아미노산 서열을 포함하거나 그 서열로 이루어질 수 있고, 여기서 해당하는 각 위치에서 괄호에 나타낸 아미노산 중 하나가 선택되고, '-'는 펩티드 결합을 나타내고, 펩티드는 N 말단에서 C 말단 배향으로 제시된다:
- [0059] 일반식 7 G-Y-T-F-T-R-[YN]-W-[IM]-N-W
- [0060] 일반식 8 N-I-Y-P-[SY]-D-[SG]-Y-T-N-Y-N-Q-K-F-K-[DG]
- [0061] 일반식 9 L-[RG]-G-L-L-P-[DY]-Y
- [0062] 일반식 10 K-A-S-Q-N-V-[DSG]-T-N-V-A
- [0063] 일반식 11 S-A-S-Y-R-Y-S
- [0064] 일반식 12 Q-Q-Y-N-S-Y-P-L-T
- [0065] 하나 이상의 상기 컨센서스 서열 및 일반식의 요건을 충족하는 아미노산 서열을 포함하거나 이 서열로 이루어지는 펩티드는 본원의 실시예 6 및 7에서 생체 내에서 시험된 펩티드와 동등한 생물학적 활성을 갖고 본 발명에 따라 유용할 것으로 생각된다.
- [0066] 실시예 1 및 5에서 확인된 초가변 구역 서열은 또한 본 발명자들에 의해 확인된 서열에 높은 수준의 서열 동일성 및 관련 결합 특성을 갖는 공지의 초가변 구역 서열을 확인하기 위해 사용하였다 (본원의 실시예 8 및 도 12A 내지 12E 참조). 교차반응성 항-TCR V β 결합 (즉, 본원에 설명된 바와 같이 GPI 연결 에피토프에 대한 다중특이적 반응성)에 중요한 초가변 구역 잔기를 추가로 분석하기 위해 공지의 초가변 구역 서열을 실시예 1 및 5에서 확인된 초가변 구역 서열과 비교하였다. 실시예 5에 사용된 것과 동일한 종류의 분석을 사용하여 추가의 일련의 컨센서스 서열 및 일반식을 확인하였다 (도 12A 내지 12E 참조).
- [0067] 따라서, 본 발명의 펩티드는 다음 서열 중의 하나를 포함하거나 하나로 이루어질 수 있고, 여기서 'x'는 임의의 아미노산 잔기를 나타내고, '-'는 펩티드 결합을 나타내고, 펩티드는 N 말단에서 C 말단 배향으로 제시된다:
- [0068] 컨센서스 6 G-Y-T-F-T-x-x-x-x-W (서열 167)
- [0069] 컨센서스 7 G-Y-x-F-x-x-Y-x-M-x-W (서열 168)

- [0070] 컨센서스 8 x-I-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-x-F-K-x (서열 169)
- [0071] 컨센서스 9 x-I-x-P-x-x-x-T-x-Y-x-x-K-F-x-G (서열 170)
- [0072] 컨센서스 10 x-A-S-x-x-x-x-x-x-x (서열 171)
- [0073] 컨센서스 11 x-A-S-x-x-x-x-x-x-L-x (서열 172)
- [0074] 컨센서스 12 x-x-S-x-x-x-S (서열 173)
- [0075] 컨센서스 13 x-T-S-x-L-x-x (서열 174)
- [0076] 컨센서스 14 Q-Q-x-x-S-x-P-x-T (서열 175)
- [0077] 컨센서스 15 Q-Q-x-N-x-x-P-x-x (서열 176)
- [0078] 본 발명의 펩티드는 또한 다음 '일반식' 중의 하나의 요건을 충족하는 아미노산 서열을 포함하거나 그 서열로 이루어질 수 있고, 여기서 해당하는 각 위치에서 괄호에 나타난 아미노산 중 하나가 선택되고, '-'는 펩티드 결합을 나타내고, 펩티드는 N 말단에서 C 말단 배향으로 제시된다:
- [0079] 일반식 13 G-Y-T-F-T-[RNYSTDEG]-[NYF]-[WGAY]-[IMV]-[NGQH]-W
- [0080] 일반식 14 G-Y-[ATS]-F-[T/S]-[SDG]-Y-[NWV]-M-[FQHN]-W
- [0081] 일반식 15 [NWEAY]-I-[YND]-[PT]-[SYG]-[DTGY]-[SGD]-[YEGS]-[TP]-[NTYGS]-
- [0082] Y-[NAI]-[QDE]-[KD]-F-K-[DGN]
- [0083] 일반식 16 [YWKNLR]-I-[DN]-P-[YAEFS]-[NYS]-[GD]-[DSG]-T-[RESKN]-Y-[SAN]
- [0084] -[QSEP]-K-F-[KQT]-G
- [0085] 일반식 17 [KR]-A-S-[QS]-[NSDT]-[VI]-[DGSR]-[TSYNK]-[NADY]-[VYGL]-[ALD]
- [0086] 일반식 18 [RK]-A-S-[QR]-[DSG]-[IV]-[SN]-[NSG]-[YW]-L-[NHA]
- [0087] 일반식 19 [SRW]-[AT]-S-[YIT]-[RL]-[YAE]-S
- [0088] 일반식 20 [YLDTK]-T-S-[RNKV]-L-[HAG]-[SP]
- [0089] 일반식 21 Q-Q-[YGWR]-[NSAG]-S-[YSDW]-P-[LPYI]-T
- [0090] 일반식 22 Q-Q-[GNSTY]-N-[TES]-[FDWY]-P-[TYRF]-[FT]
- [0091] 본 발명의 펩티드는 또한 다음 일반식 중의 하나의 요건을 충족하는 아미노산 서열을 포함하거나 그 서열로 이루어질 수 있고, 여기서 해당하는 각 위치에서 괄호에 나타난 아미노산 중 하나가 선택되고, '-'는 펩티드 결합을 나타내고, 펩티드는 N 말단에서 C 말단 배향으로 제시된다:
- [0092] 일반식 23 G-Y-T-F-T-[RNS]-Y-W-[IM]-N-W
- [0093] 일반식 24 G-Y-T-F-T-S-Y-W-M-H-W
- [0094] 일반식 25 N-I-Y-P-S-D-S-Y-T-N-Y-N-Q-K-F-K-G
- [0095] 일반식 26 [YW]-I-N-P-Y-N-G-D-T-[ES]-Y-N-Q-K-F-K-G
- [0096] 일반식 27 K-A-S-Q-N-V-S-T-N-V-A
- [0097] 일반식 28 R-A-S-Q-S-I-S-N-Y-L-[NA]
- [0098] 일반식 29 S-A-S-Y-R-Y-S
- [0099] 일반식 30 Y-T-S-N-L-A-S
- [0100] 일반식 31 Q-Q-Y-N-S-Y-P-L-T
- [0101] 일반식 32 Q-Q-N-N-E-D-P-[YR]-T
- [0102] 본 발명의 펩티드는 또한 다음 일반식 중의 하나의 요건을 충족하는 아미노산 서열을 포함하거나 그 서열로 이

루어질 수 있고, 여기서 해당하는 각 위치에서 괄호에 나타난 아미노산 중 하나가 선택되고, 'x'는 임의의 아미노산 잔기를 나타내고, '-'는 펩티드 결합을 나타내고, 펩티드는 N 말단에서 C 말단 배향으로 제시된다:

[0103] 일반식 33 [EYWSL]-I-[YSND]-[PSH]-[SGNY]-[GSNTD]-[SGD]-[YTGS]-[TIA]

[0104] -[NY]-[YN]-[NAP]-[QDSEP]-[KSL]-[FVK]-[KQS]-[GR]

[0105] 일반식 34 E-I-[YSN]-[PS]-[SGN]-[GS]-[SG]-[TGS]-T-[NY]-Y-[NAP]-[QDS]

[0106] -[KS]-[FVK]-[KQ]-[GR]

[0107] 일반식 35 x-I-x-P-S-G-x-T-Y-x-A-D-[KS]-[FV]-K-G

[0108] 하나 이상의 상기 컨센서스 서열 및 일반식의 요건을 충족하는 아미노산 서열을 포함하거나 이 서열로 이루어지는 펩티드도 실시예 6 및 7에서 생체 내에서 시험된 펩티드와 동등한 생물학적 활성을 갖고, 본 발명에 따라 유용할 것으로 생각된다.

[0109] 본원의 다른 부분에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 펩티드는 함께 연결되어 이량체 또는 다량체를 형성할 수 있다. 따라서, 또한, 본 발명은 하나 이상의 상기 컨센서스 서열 및 일반식의 요건을 충족하는 아미노산 서열을 포함하거나 이 서열로 이루어지는 펩티드의 이량체 또는 다량체를 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 본원에 기재된 2개의 상이한 컨센서스 서열 또는 일반식의 요건을 충족하는 아미노산 서열을 포함하는 두 펩티드의 이중이량체를 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 동일한 컨센서스 서열 또는 일반식의 요건을 충족하는 아미노산 서열을 포함하는 두 펩티드의 동종이량체를 제공한다.

[0110] 본 발명은 또한 본원에 개시된 컨센서스 서열 또는 일반식의 요건을 충족하는 아미노산 서열을 포함하거나 이 서열로 이루어지는 펩티드를 제공하고, 상기 아미노산 서열은 또한 서열 6, 8, 10, 12, 14, 16, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 86, 88, 90, 92, 94 및 96의 임의의 하나와 25% 초과 서열 동일성 정도를 갖는다. 바람직하게는, 상기 펩티드는 서열 6, 8, 10, 12, 14, 16, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 86, 88, 90, 92, 94 및 96의 임의의 하나와 각각 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 초과 서열 동일성 정도를 갖는다.

[0111] 본 발명의 펩티드는 또한 하나 이상의 가변 위치 (즉, 완전히 보존되지는 않은 'x' 위치)에 본원에 상응하는 일반식에서 (즉, 동일한 CDR에 상응하는 일반식에서) 그 위치에 개시된 임의의 하나의 아미노산을 포함하는, 상기 컨센서스 서열의 하나의 요건을 충족하는 아미노산 서열을 포함하거나 이 서열로 이루어지는 것을 포함한다.

[0112] 예를 들어, 클로닝된 CDR-H2 서열 (실시예 5 참조)로부터 본원에서 확인된 컨센서스 서열 및 '일반식'은 다음과 같다:

[0113] 컨센서스 2 x-I-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-x-F-K-x

[0114] 일반식 2 [NWY]-I-[YND]-[PT]-[SY]-[DNT]-[SG]-[YDE]-[TP]-[NRT]-Y-[NSA]-

[0115] [QD]-[KD]-F-K-[DG]

[0116] 따라서, 본 발명의 펩티드는 다음 서열을 포함하거나 다음 서열로 이루어지는 펩티드와 같은 상기 서열의 조합을 포함한다:

[0117] 조합 1 [NWY]-I-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-x-F-K-x

[0118] 조합 2 x-I-[YND]-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-x-F-K-x

[0119] 조합 3 x-I-x-[PT]-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-x-F-K-x

[0120] 조합 4 x-I-x-x-[SY]-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-x-F-K-x

[0121] 조합 5 x-I-x-x-x-[DNT]-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-x-F-K-x

[0122] 조합 6 x-I-x-x-x-x-[SG]-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-x-F-K-x

[0123] 조합 7 x-I-x-x-x-x-x-[YDE]-x-x-x-x-x-x-x-F-K-x

[0124] 조합 8 x-I-x-x-x-x-x-x-[TP]-x-Y-x-x-x-x-F-K-x

- [0125] 조합 9 x-I-x-x-x-x-x-x-[NRT]-Y-x-x-x-F-K-x
- [0126] 조합 10 x-I-x-x-x-x-x-x-x-Y-[NSA]-x-x-F-K-x
- [0127] 조합 11 x-I-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-[QD]-x-F-K-x
- [0128] 조합 12 x-I-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-[KD]-F-K-x
- [0129] 조합 13 x-I-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-x-F-K-[DG]
- [0130] 본 발명의 펩티드는 또한 본원에 개시된 컨센서스 서열 및 일반식의 보다 복잡한 조합을 포함한다. 따라서, 본 발명은 또한 예를 들어 다음 서열을 포함하거나 다음 서열로 이루어지는 펩티드를 제공한다:
- [0131] 조합 14 [NWY]-I-[YND]-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-x-F-K-x
- [0132] 조합 15 [NWY]-I-x-[PT]-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-x-F-K-x
- [0133] 조합 16 [NWY]-I-x-x-[SY]-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-x-F-K-x
- [0134] 조합 17 [NWY]-I-x-x-x-[DNT]-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-x-F-K-x
- [0135] 조합 18 [NWY]-I-x-x-x-x-[SG]-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-x-F-K-x
- [0136] 조합 19 [NWY]-I-x-x-x-x-x-[YDE]-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-x-F-K-x
- [0137] 조합 20 [NWY]-I-x-x-x-x-x-x-[TP]-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-x-F-K-x
- [0138] 조합 21 [NWY]-I-x-x-x-x-x-x-x-x-[NRT]-Y-x-x-x-F-K-x
- [0139] 조합 22 [NWY]-I-x-x-x-x-x-x-x-x-x-Y-[NSA]-x-x-F-K-x
- [0140] 조합 23 [NWY]-I-x-x-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-[QD]-x-F-K-x
- [0141] 조합 24 [NWY]-I-x-x-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-[KD]-F-K-x
- [0142] 조합 25 [NWY]-I-x-x-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-x-F-K-[DG]
- [0143] 본원의 실시예 8 및 9는 관련 결합 특이성에 대한 공지의 추가변 구역 서열의 분석을 설명한다. 상기 분석은 공공 데이터베이스에서 입수가능한 중쇄 및 경쇄 가변 구역 서열을 기초로 하였다. 일부 실시태양에서, 기탁 번호 1921302A, 1921302B, A39276, B39276, AAA20444.1, AAA20447.1, AAB32203.1, AAB32202.1, AAB46758.1, AAB46763.1, AAB46759.1, AAB46764.1, AAB46760.1, AAB46765.1, AAB46761.1, AAB46766.1, AAB46762.1, AAB46767.1, AAB58061.1, AAB58062.1, AAC53642.1, AAC53642.1, AAD00604.1, AAD00605.1, AAD00606.1, AAD00607.1, AAE72083.1, AAE72082.1, AAG30427.1, AAG30432.1, AAG30428.1, AAG30433.1, AAG30429.1, AAG30434.1, AAG30430.1, AAG30435.1, AAG33839.1, AAG40815.1, AAK11244.1, AAL59364.1, AAL59381.1, AAL59365.1, AAL59380.1, AAL59366.1, AAL59379.1, AAL59367.1, AAL59378.1, AAL59368.1, AAL59377.1, AAL59369.1, AAL59376.1, AAL59370.1, AAL59375.1, AAL59371.1, AAL59374.1, AAL59372.1, AAL59373.1, AAL67507.1, AAL67508.1, AAL67509.1, AAL67510.1, AAL67511.1, AAP19642.1, AAP19641.1, AAR90997.1, AAS01840.1, AAR90998.1, AAS01841.1, AAR90999.1, AAR91002.1, AAS01843.1, AAR91003.1, AAS01844.1, AAR91004.1, AAR91005.1, AAR91007.1, AAS01847.1, AAT68292.1, AAT76236.1, AAT76271.1, AAT76245.1, AAT76280.1, AAT76246.1, AAT76281.1, B30502, C30502, CAA46142.1, CAA51998.1, CAA52929.1, CAA56180.1, CAA52930.1, CAA56181.1, CAA52931.1, CAA56178.1, CAA52932.1, CAA56179.1, CAA63586.1, CAA63587.1, CAA63589.1, CAA63590.1, CAA84376.1, CAA84375.1, CAB45250.1, CAB45251.1, CAB45252.1, CAB45253.1, CAB46481.1, CAB46447.1, CAB46482.1, CAB46448.1, CAC22102.1, CAC22102.1, F30502, G30502, PC4280, PC4283, PC4281, PC4282, S67941, S67940, S69897 및 S69898 하에 저장된 하나 이상의 서열은 특이적으로 본 발명의 범위로부터 제외된다.
- [0144] 본 발명의 제1 측면은 또한 본원에서 명백하게 확인되는 펩티드에 기능상 동등한 리간드를 포함한다. 기능상 동등한 리간드는 자가항체 또는 그의 대표적인 모노클로날 항체 및 그의 유도체와 동일한 기능을 수행하거나 동일한 표적 구조에 결합할 수 있는, 생물학적으로 유도되는 구조일 수 있거나 합성되거나 라이브러리 (예를 들어 화학적 화합물의 랜덤 또는 조합 라이브러리)로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 상기 화합물은 서열 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94 및 96에서 본원에서 명백하게 확인

되는 펩티드 서열과 유의한 구조적 상동성을 공유할 수 있다. 상기 화합물은 쓰레딩 (threading)과 같은 기술에 의해 확인할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Jones, D. T. (1997). Progress in protein structure prediction. Curr. Opin. Struct. Biol. 7(3), 377-387] 참조). 상기 화합물은 또한 본 발명의 제1 측면의 펩티드-중화 항체 또는 기능상 동등한 리간드를 사용하는 스크리닝 방법으로 확인할 수 있다.

[0145] 항원에 대한 결합에 필요한 위치에 상기 펩티드의 아미노산 측쇄를 보유할 수 있는 임의의 분자 프레임워크가 본 발명에 따라 사용하기 적합할 것이 고려된다. 이와 관련하여, 그들의 연결기 및 결합에 의해 정밀한 프레임워크에 유지된 시클릭 펩티드가 특히 적합할 수 있다. 아미노산 측쇄는 야생형 펩티드 내에서의 그들의 위치와 실질적으로 동일한 위치에 유지될 수 있다. 바람직하게는, 시클릭 펩티드는 5 내지 30개의 아미노산, 바람직하게는 7 내지 20개의 아미노산을 포함한다.

[0146] 본 발명에 따른 항원 결합 부위를 모방하는 항원 결합 부위를 갖는 생물학적으로 활성인 펩티드는 파지 라이브러리를 사용하여 생성시킬 수 있다. 주위의 프레임워크 잔기를 코딩하는 핵산과 함께, 항원 부위에 참여자로서 확인된 아미노산 잔기를 코딩하는 핵산을 융합시켜 10 내지 1000개의 잔기, 바람직하게는 25 내지 100개의 잔기의 폴리펩티드 단위를 생성시킬 수 있다. 상기 핵산 단편을 파지 단백질, 예를 들어 박테리오파지 fd의 pIII를 코딩하는 핵산 단편에 융합시킴으로써, 융합 분자는 파지 표면 상에 제시될 수 있다. 이어서, 항원을 사용한 파지 라이브러리의 스크리닝을 통해 목적하는 클론을 확인할 것이다. 상기 클론은 이어서 생성된 분자의 항원에 대한 친화도를 개선시키기 위해 반복적인 라운드의 돌연변이 및 스크리닝에 적용될 수 있다.

[0147] 펩티드계 화합물에 추가하여, 합성 또는 유기 분자가 본원에서 명백하게 확인되는 펩티드에 기능상 동등할 수 있다. 조합 화학 및 조합 라이브러리의 생성에 대한 개념이 최근에 급속도로 발전되어 목적하는 특성을 갖는 분자의 합리적인 설계 및 개선이 촉진되었다. 상기 기술은 본원에서 확인된 펩티드와 동일하거나 유사한 결합 부위를 갖는 분자를 생성시키기 위해 사용될 수 있다.

[0148] 상기 화합물은 예를 들어 표준 합성 기술을 분자 모델링 및 컴퓨터 가시화 프로그램과 함께 사용하여 합리적인 설계에 의해 생성시킬 수 있다. 상기 기술 하에, 기본 펩티드와 유사한 프레임워크를 갖는 "선도" 화합물은 다양한 스캐폴드 (scaffold) 및 성분 치환체를 조합하여 최적화된다.

[0149] 별법으로, 또는 분자의 구조에 근거한 설계에서 1단계로서, 프레임워크 스캐폴드 주위에 동종 (congeneric) 조합 어레이 (array)를 생산함으로써 상기 펩티드의 항원 부위를 모방하는 화합물의 구조를 생성시키거나 개량하기 위해 조합 화학이 사용될 수 있다. 상기 단계는 고상 분할 및 재결합 (split and recombine) 과정을 사용하는 표준 펩티드 또는 유기 분자 합성 또는 고체상 또는 용액 기술을 사용하는 평행 (parallel) 조합 단위 합성을 포함할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Hogan, 1997]과 여기에 인용된 참조문 참조).

[0150] 펩티드-함유 항체

[0151] 본 발명의 제1 측면의 추가의 실시태양에 따르면, 서열 2, 18, 34, 50, 66 또는 82에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 구역을 포함하는 항체가 제공된다. 또한, 서열 4, 20, 36, 52, 68 또는 84에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 구역을 포함하는 항체가 제공된다.

[0152] 따라서, 본 발명은 서열 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 구역 및 서열 4에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 구역을 포함하는 항체를 제공한다. 또한, 본 발명은 서열 18에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 구역 및 서열 20에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 구역을 포함하는 항체를 제공한다. 또한, 본 발명은 서열 34에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 구역 및 서열 36에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 구역을 포함하는 항체를 제공한다. 또한, 본 발명은 서열 52에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 구역 및 서열 54에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 구역을 포함하는 항체를 제공한다. 또한, 본 발명은 서열 66에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 구역 및 서열 68에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 구역을 포함하는 항체를 제공한다. 또한, 본 발명은 서열 82에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 구역 및 서열 84에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 구역을 포함하는 항체를 제공한다.

[0153] 또한, 본 발명은 서열 6, 8, 10, 12, 14 및 16에 제시된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR 서열을 포함하는 항체를 제공한다. 또한, 본 발명은 서열 22, 24, 26, 28, 30 및 32에 제시된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR 서열을 포함하는 항체를 제공한다. 또한, 본 발명은 서열 38, 40, 42, 44, 46 및 48에 제시된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR 서열을 포함하는 항체를 제공한다. 또한, 본 발명은 서열 54, 56, 58, 60, 62 및 64에 제시된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR 서열을 포함하는 항체를 제공한다. 또한, 본 발명은 서열 70, 72, 74, 76, 78 및 80에 제시된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR 서열을 포함하는 항체를 제공한다. 또한, 본 발명은 서열 86, 88,

90, 92, 94 및 96에 제시된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR 서열을 포함하는 항체를 제공한다.

- [0154] 또한, 본 발명은 서열 2, 18, 34, 50, 66 또는 82에 제시된 아미노산 서열에 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 초과와 동일성을 갖는 중쇄 가변 구역 서열을 포함하는 항체를 제공한다. 또한, 본 발명은 서열 4, 20, 36, 52, 68 또는 84에 제시된 아미노산 서열에 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 초과와 동일성을 갖는 경쇄 가변 구역 서열을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0155] 또한, 본 발명은 서열 6, 8, 10, 12, 14, 16, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 86, 88, 90, 92, 94 및 96에 제시된 아미노산 서열에 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 초과와 동일성을 갖는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0156] 또한, 본 발명은 본원에 개시된 컨센서스 서열 및 일반식의 요건을 충족시키는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 아미노산 서열(들)을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0157] 또한, 본 발명은 본원의 다른 부분에서 언급된 상기 항체의 단편, 예를 들어 Fab, F(ab')₂, Fv 및 ScFv 단편을 제공한다.
- [0158] 펩티드-중화 항체
- [0159] 본 발명의 제1 측면의 추가의 실시태양에 따르면, 본 발명의 제1 측면의 펩티드에 대해 반응성을 나타내는 항체, 또는 기능상 동등한 리간드를 제공한다. 상기 항체 또는 기능상 동등한 리간드는 특히 이들이 수동 전달에 의해 치료 목적으로 사용될 수 있기 때문에 질병의 치료 및 진단에 유용하다.
- [0160] 폴리클로날 항체가 요구되는 경우, 선택된 포유동물, 예를 들어 마우스, 토끼, 염소 또는 말에 본 발명의 제1 측면의 펩티드로 면역처리될 수 있다. 동물을 면역처리하기 위해 사용되는 펩티드는 재조합 DNA 기술에 의해 유도될 수 있거나 또는 화학적으로 합성될 수 있다. 필요한 경우, 펩티드는 담체 단백질에 컨쥬게이팅될 수 있다. 펩티드를 화학적으로 커플링시키기 위해 통상적으로 사용되는 담체는 소 혈청 알부민, 갑상선 글로불린 및 키홀 림프 헤모시아닌을 포함한다. 이어서, 커플링된 펩티드는 동물을 면역처리하기 위해 사용된다. 면역처리된 동물로부터 혈청을 수거하고, 공지된 절차에 따라, 예를 들어 면역친화도 크로마토그래피에 의해 처리한다.
- [0161] 또한, 본 발명의 제1 측면의 펩티드에 대한 모노클로날 항체도 당업자에 의해 쉽게 생산될 수 있다. 하이브리도마 기술을 사용하여 모노클로날 항체를 제조하기 위한 일반적인 방법이 잘 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Kohler, G. and Milstein, C, Nature 256: 495-497 (1975); Kozbor et al., Immunology Today 4: 72 (1983); Cole et al., 77-96 in Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc. (1985)] 참조).
- [0162] 본 발명의 제1 측면의 펩티드에 대해 생산된 일군의 모노클로날 항체는 다양한 특성, 즉 이소형, 에피토프, 친화도 등에 대해 스크리닝될 수 있다. 모노클로날 항체는 그 항체가 작용하는 개별 펩티드의 정제에 특히 유용하다. 별법으로, 관심있는 모노클로날 항체를 코딩하는 유전자는 예를 들어 당업계에 공지된 PCR 기술에 의해 하이브리도마로부터 분리되고, 클로닝되어 적절한 벡터에서 발현될 수 있다.
- [0163] 비-인간 가변 구역이 인간 불변 구역에 연결되거나 융합된 키메라 항체도 유용할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Liu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 3439 (1987)]) 참조).
- [0164] 항체는 개체에서 면역원성을 보다 작게 만들기 위해, 예를 들어 인간화에 의해 변형될 수 있다 (문헌 [Jones et al., Nature, 321, 522 (1986); Verhoeyen et al., Science, 239: 1534 (1988); Kabat et al., J. Immunol, 147: 1709 (1991); Queen et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA, 86, 10029 (1989); Gorman et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA, 88: 34181 (1991); 및 Hodgson et al., Bio/Technology 9: 421 (1991)] 참조). 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "인간화 항체"는 CDR 아미노산 및 비-인간 공여 항체의 중쇄 및/또는 경쇄의 가변 도메인의 선택된 다른 아미노산이 인간 항체의 동등한 아미노산 대신에 치환된 항체 분자를 의미한다. 인간화 항체는 인간 항체와 매우 유사하지만, 공여 항체의 결합능을 갖는다.
- [0165] 추가의 다른 실시태양에서, 항체는 "이중특이적" 항체, 즉 각각의 도메인이 상이한 에피토프에 대해 작용하는 2개의 상이한 항원 결합 도메인을 갖는 항체일 수 있다.
- [0166] 파지 디스플레이 기술은 관련 항체 보유에 대해 스크리닝된 인간으로부터의 림프구의 PCR 증폭 V-유전자의 레퍼

토리로부터 또는 실험되지 않은 (naive) 라이브러리로부터 본 발명의 펩티드에 대한 결합 활성을 갖는 항체를 코딩하는 유전자를 선택하기 위해 사용될 수 있다 (McCafferty, J. et al., (1990), Nature 348, 552-554; Marks, J. et al., (1992) Biotechnology 10, 779-783). 또한, 상기 항체의 친화도는 사슬 셔플링 (shuffling)에 의해 개선될 수 있다 (Clackson, T. et al., (1991) Nature 352, 624-628).

[0167] 폴리클로날 또는 모노클로날 항체에 상관없이 상기 기술에 의해 생성된 항체는 면역분석, 방사선 면역분석 (RIA) 또는 효소 연결 면역흡착 검사 (ELISA)에서 시약으로서 사용될 수 있다는 점에서 추가의 효용성을 갖는다. 상기 용도에서, 항체는 분석적으로-검출가능한 시약, 예를 들어 방사성 동위원소, 형광 분자 또는 효소로 표지될 수 있다.

[0168] 핵산 분자

[0169] 본 발명의 제2 측면에 따르면, 상기 설명된 본 발명의 실시태양 중 임의의 하나에 따른 펩티드, 항체 또는 기능상 동등한 리간드를 코딩하는 핵산 분자가 제공된다. 상기 펩티드를 코딩하는 핵산 분자는 서열 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93 또는 95 중 임의의 하나에 제시된 핵산 분자의 코딩 서열과 동일할 수 있다. 또한, 상기 분자는 유전자 코드의 다의성 (degeneracy)의 결과로서 각각 서열 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94 또는 96에 제시된 펩티드를 코딩하는 상이한 서열을 가질 수 있다. 바람직하게는, 정제된 핵산 분자는 서열 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93 또는 95 중 임의의 하나에 제시된 핵산 서열을 갖거나, 또는 상기 서열의 임의의 하나의 다양한 동등물 또는 단편이다.

[0170] 본 발명의 핵산 분자는 RNA 형태, 예를 들어 mRNA, 또는 예를 들어 cDNA, 합성 DNA 또는 게놈 DNA를 포함하는 DNA 형태일 수 있다. 상기 핵산 분자는 클로닝, 화학적 합성 기술 또는 이들의 조합에 의해 수득할 수 있다. 핵산 분자는 예를 들어 게놈 또는 cDNA 라이브러리로부터 고상 포스포라미다이트 화학적 합성과 같은 기술을 사용하여 화학적 합성에 의해 또는 유기체로부터 분리에 의해 제조할 수 있다. RNA 분자는 일반적으로 DNA 서열의 시험관내 또는 생체내 전사에 의해 생성될 수 있다. 핵산 분자는 이중가닥 또는 단일가닥일 수 있다. 단일가닥 DNA는 코딩 가닥 (또한 센스 가닥으로도 알려짐)일 수 있거나, 비-코딩 가닥 (또한 안티-센스 가닥으로도 칭함)일 수 있다.

[0171] 용어 "핵산 분자"는 또한 변형된 골격을 포함하는 것과 같은 DNA 및 RNA의 유사체 및 펩티드 핵산 (PNA)을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "PNA"는 바람직하게는 라이신으로 종결되는 아미노산 잔기의 펩티드 골격에 연결된 길이가 적어도 5개의 뉴클레오타이드인 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 분자 또는 항-유전자 물질을 의미한다. 말단 라이신은 조성물에 대한 가용성을 부여한다. PNA는 그의 세포내 수명을 연장시키기 위해 PEG화 (pegylation)될 수 있고, 여기서 PNA는 상보성 단일가닥 DNA 및 RNA에 우선적으로 결합하고 전사체 신장을 정지시킨다 (Nielsen, P.E. et al. (1993) Anticancer Drug Des. 8:53-63).

[0172] 본 발명의 핵산 분자는 성숙 펩티드 또는 항체 자체의 코딩 서열; 성숙 펩티드 또는 항체의 코딩 서열 및 추가의 코딩 서열, 예를 들어 리더 또는 분비 서열을 코딩하는 서열, 예를 들어 프로 (pro)-, 프리 (pre)- 또는 프리프로 (prepro)-폴리펩티드 서열; 비코딩 5' 및 3' 서열, 예를 들어 전사, 리보솜 결합 및 mRNA 안정성에서 기능하는 전사된, 비-번역된 서열 (종결 신호 포함)을 포함하는 추가의 비-코딩 서열과 함께, 상기 언급된 추가의 코딩 서열이 존재하거나 존재하지 않는 성숙 펩티드 또는 항체의 코딩 서열을 포함할 수 있고, 이로 제한되지 않는다. 또한, 핵산 분자는 추가의 기능을 제공하는 것과 같은 추가의 아미노산을 코딩하는 추가의 서열을 포함할 수 있다.

[0173] 상기 설명되는 변이체 펩티드를 코딩하는 변이체 핵산 분자가 본 발명의 범위 내에 포함된다. 이와 관련된 변이체 중에는 뉴클레오타이드 치환, 결실 또는 삽입에 의해 본원에서 명백하게 확인된 핵산 분자와 상이한 변이체가 존재한다. 치환, 결실 또는 삽입은 하나 이상의 뉴클레오타이드를 수반할 수 있다. 변이체는 코딩 또는 비코딩 구역에서 또는 두 구역 모두에서 변경될 수 있다. 코딩 구역의 변경은 보존적 또는 비-보존적 아미노산 치환, 결실 또는 삽입을 생성시킬 수 있다.

[0174] 또한, 본 발명의 핵산 분자는 다양한 이유로 유전자 산물 (폴리펩티드)의 클로닝, 프로세싱 및/또는 발현의 변형을 포함하여 당업계에 일반적으로 공지된 방법을 사용하여 공학처리될 수 있다. 유전자 단편 및 합성 올리고

뉴클레오타이드의 랜덤한 단편화 및 PCR 재조립에 의한 DNA 서플링이 뉴클레오타이드 서열을 공학처리하기 위해 사용될 수 있는 특이적 기술로서 언급된다. 새로운 제한 부위를 삽입하고, 글리코실화 패턴을 변경시키고, 코돈 선호도를 변경시키고, 스플라이스 (splice) 변이체를 생성시키고, 돌연변이를 도입시키기 위해 부위 지정 돌연변이가 사용될 수 있다.

[0175] 본 발명의 상기 측면의 바람직한 실시태양은 서열 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93 또는 95 중 임의의 하나에 제시된 핵산 분자에 대해 그들의 전체 길이에 걸쳐 적어도 25% 동일한 핵산 분자이다. 바람직하게는, 본 발명의 상기 측면에 따른 핵산 분자는 상기 서열의 임의의 하나를 갖는 핵산 분자에 대해 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 30% 동일한, 보다 바람직하게는 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 99% 이상 동일한 구역을 포함한다.

[0176] 본 발명의 제3 측면에 따르면, 고 엄격성 조건 하에서 본 발명의 제2 측면의 핵산 분자와 혼성화하는 정제된 핵산 분자가 제공된다. 본 발명의 제2 측면의 핵산 분자에 부분적으로 또는 완전히 상보성인 상기 분자는 안티센스 또는 프로브 목적으로 유용할 수 있다. 상기 안티센스 분자, 예를 들어 올리고뉴클레오타이드는 당업자에게 잘 알려진 바와 같이 본 발명의 폴리펩티드를 코딩하는 표적 핵산을 인식하고, 특이적으로 결합하고, 전사를 억제하도록 설계될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Cohen, J.S., Trends in Pharm. Sci., 10, 435 (1989); Okano, J. Neurochem. 56, 560 (1991); O'Connor, J. Neurochem 56, 560 (1991); Lee et al., Nucleic Acids Res 6, 3073 (1979); Cooney et al., Science 241, 456 (1988); Dervan et al., Science 251, 1360 (1991)] 참조). 본원에서 사용되는 용어 "혼성화"는 두 핵산 분자가 서로 수소 결합에 의해 회합하는 것을 의미한다. 일반적으로, 하나의 분자는 고체 지지체에 고정될 것이고, 다른 분자는 용액에 유리된 상태일 것이다. 이어서, 2개의 분자는 수소 결합에 우호적인 조건 하에서 서로 접촉시킬 수 있다. 표적 분자에 대한 완전히 상보성인 분자의 혼성화의 역제는 당업계에 공지된 혼성화 분석을 사용하여 조사할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Sambrook et al., 상기 문헌] 참조). 이어서, 실질적으로 상동성인 분자는 문헌 [Wahl, G.M. and S.L. Berger (1987; Methods Enzymol. 152:399-407) 및 Kimmel, A.R. (1987; Methods Enzymol. 152:507-511)]에 교시된 바와 같이 상이한 엄격성 조건 하에서 표적 분자에 대한 결합을 위해 경쟁하여 완전히 상동성인 분자의 결합을 억제할 것이다.

[0177] "엄격성"은 상이한 분자의 회합보다 매우 유사한 분자의 회합에 유리한 혼성화 반응 조건을 의미한다. 고 엄격성 혼성화 조건은 50% 포름아미드, 5XSSC (150 mM NaCl, 15 mM 시트르산삼나트륨), 50 mM 인산나트륨 (pH7.6), 5x 덴하르츠 (Denhardt's) 용액, 10% 텍스트란 술페이트, 및 20 µg/ml의 전단된 변성 연어 정자 DNA를 포함하는 용액 중에서 42°C에서 철야 인큐베이션한 후, 약 65°C에서 0.1X SSC로 필터를 세척하는 것으로 규정된다. 저 엄격성 조건은 35°C에서 수행되는 혼성화 반응을 수반한다 (문헌 [Sambrook et al., 상기 문헌] 참조). 바람직하게는, 혼성화에 사용되는 조건은 고 엄격성의 조건이다.

[0178] 벡터

[0179] 제4 측면에서, 본 발명은 본 발명의 제2 또는 제3 측면의 핵산 분자를 포함하는 벡터, 예를 들어 발현 벡터를 제공한다. 본 발명의 벡터는 본 발명의 핵산 분자를 포함하고, 클로닝 또는 발현 벡터일 수 있다. 따라서, 본 발명의 펩티드는 숙주 세포 내에 포함된 벡터 내의 그들의 코딩 핵산 분자의 발현에 의해 재조합 형태로 제조될 수 있다. 상기 발현 방법은 당업자에게 잘 알려져 있고, 많은 방법이 문헌에 상세하게 기재되어 있다 [Sambrook 등 (상기 문헌), 및 Fernandez & Hoeffler (1998, eds. "Gene expression systems. Using nature for the art of expression". Academic Press, San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto)].

[0180] 일반적으로, 요구되는 숙주에서 폴리펩티드를 생산하기 위해 핵산 분자의 유지, 증식 또는 발현에 적합한 임의의 시스템 또는 벡터가 사용될 수 있다. 적절한 뉴클레오타이드 서열은 예를 들어, 문헌 [Sambrook 등 (상기 문헌)]에 기재된 것과 같은 임의의 다양한 잘 공지된 통상적인 기술을 사용하여 발현계 내에 삽입될 수 있다. 일반적으로, 코딩 유전자는 목적하는 폴리펩티드를 코딩하는 DNA 서열이 형질전환된 숙주 세포에서 RNA로 전사되도록 조절 성분, 예를 들어 프로모터, 리보솜 결합 부위 (세균 발현을 위해) 및, 임의로 오퍼레이터 (operator)의 조절 하에 위치할 수 있다.

[0181] 특히 적합한 발현계는 미생물, 예를 들어 재조합 박테리오파지, 플라스미드 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 세균; 효모 발현 벡터로 형질전환된 효모; 바이러스 발현 벡터 (예를 들어, 바콜로바이러스)로 감염된 곤충 세포 시스템; 바이러스 발현 벡터 (예를 들어, 꽃양배추 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스

스, TMV) 또는 세균 발현 벡터 (예를 들어, Ti 또는 pBR322 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포 시스템; 또는 동물 세포 시스템을 포함한다. 본 발명의 펩티드를 생산하기 위해 무세포 번역계도 사용될 수 있다.

[0182] 본 발명의 펩티드를 코딩하는 핵산 분자의 숙주 세포 내로의 도입은 많은 표준 실험실 매뉴얼 [예를 들어 Davis et al., Basic Methods in Molecular Biology (1986) 및 Sambrook 등 (상기 문헌)]에 기재된 방법에 의해 수행될 수 있다. 진핵 세포에서, 발현계는 시스템의 필요성에 따라 일시적이거나 (예를 들어, 에피솜에 의한) 또는 영구적 (염색체 통합)일 수 있다.

[0183] 코딩 벡터는 예를 들어 번역된 폴리펩티드의 소포체의 내강 (lumen) 내로의, 원형질막주위 공간 내로의 또는 세포외 환경 내로의 분비를 위해 필요한 경우, 조절 서열, 예를 들어 신호 펩티드 또는 리더 서열을 코딩하는 서열을 포함할 수 있다. 상기 신호는 펩티드에 내인성일 수 있거나 또는 이종성 신호일 수 있다. 리더 서열은 번역후 처리시에 세균 숙주에 의해 제거될 수 있다.

[0184] 상기 조절 서열 이외에, 숙주 세포의 성장에 비해 폴리펩티드의 발현을 제어할 수 있는 제어 서열을 첨가하는 것이 바람직할 수 있다. 제어 서열은 벡터의 비-번역 구역, 예를 들어 인핸서, 프로모터 및 5' 및 3' 비번역 구역이다. 이 서열은 전사 및 번역을 수행하기 위해 숙주 세포성 단백질과 상호작용한다. 제어 서열의 예는 제어 화합물의 존재를 포함하여 화학적 또는 물리적 자극에, 또는 다양한 온도 또는 대사 조건에 반응하여 유전자의 발현을 증가 또는 감소시키는 것이다. 조절 서열 및 다른 제어 서열은 벡터에 삽입하기 전에 핵산 코딩 서열에 라이게이션될 수 있다. 별법으로, 코딩 서열은 이미 조절 서열 및 적절한 제한 부위를 포함하는 발현 벡터 내로 직접 클로닝될 수 있다.

[0185] 또한, 본 발명에 따른 핵산 분자를 사용하여 트랜스제닉 (transgenic) 동물, 특히 설치류 동물을 생성시킬 수 있다. 상기 트랜스제닉 동물은 본 발명의 추가의 측면을 형성한다. 이는 체세포의 변형에 의해 국소적으로, 또는 유전될 수 있는 변형을 포함시키기 위해 생식세포 요법에 의해 수행될 수 있다. 상기 트랜스제닉 동물은 본 발명의 펩티드의 조정자로서 효과적인 약물 분자에 대한 동물 모델의 수립에 특히 유용할 수 있다.

[0186] 숙주 세포

[0187] 제5 측면에서, 본 발명은 본 발명의 제4 측면의 벡터를 사용하여 형질전환된 숙주 세포를 제공한다. 본 발명의 숙주 세포 (본 발명의 벡터를 사용하여 형질전환되거나, 형질감염되거나, 형질도입될 수 있음)는 원핵 또는 진핵 세포일 수 있다.

[0188] 재조합 펩티드의 장기간 고수율 생산을 위해, 안정한 발현이 바람직할 수 있다. 발현을 위한 숙주로서 이용가능한 적합한 포유동물 세포주의 예는 당업계에 공지되어 있고, 차이니스 햄스터 난소 (CHO), HeLa, 베이비 햄스터 신장 (BHK), 원숭이 신장 (COS), C127, 3T3, BHK, HEK 293, 보웬스 (Bowes) 흑색종 및 인간 간세포 암종 (예를 들어 Hep G2) 세포를 포함하여 이로 제한되지 않는, 아메리칸 타입 컬처 컬렉션 (American Type Culture Collection (ATCC))으로부터 입수가 가능한 많은 불멸화된 세포주를 포함한다.

[0189] 추가의 바람직한 시스템은 바쿨로바이러스 시스템 (특히 인비트로젠 (Invitrogen, 미국 캘리포니아주 샌디에고)으로부터 키트 형태로 구입가능)이다. 상기 기술은 일반적으로 당업자에게 공지되어 있고, 문헌 [Summers and Smith, Texas Agricultural Experiment Station Bulletin No. 1555 (1987)]에 상세히 기재되어 있다. 상기 시스템에 사용하기 특히 적합한 숙주 세포는 곤충 세포, 예를 들어 드로소필라 (*Drosophila*) S2 및 스포도테라 (*Spodoptera*) Sf9 세포를 포함한다.

[0190] 많은 식물 세포 배양 및 전체 식물 유전자 발현계가 당업계에 공지되어 있다. 적합한 식물 세포 유전자 발현계의 예는 US 5,693,506; US 5,659,122; 및 US 5,608,143에 기재된 것을 포함한다. 식물 세포 배양에서 유전자 발현의 추가의 예는 문헌 [Zenk, (1991) *Phytochemistry* 30, 3861-3863]에 기재되어 있다.

[0191] 특히 바람직한 세균 숙주 세포의 예는 스트렙토코커스 (*streptococcus*), 스태필로코커스 (*staphylococcus*), 이. 콜라이 (*E. coli*), 스트렙토마이세스 (*Streptomyces*) 및 바실러스 썩틸리스 (*Bacillus subtilis*) 세포를 포함한다. 진균 발현에 특히 적합한 숙주 세포의 예는 효모 세포 (예를 들어, 에스. 세레비시아 (*S. cerevisiae*) 및 아스페르길루스 (*Aspergillus*) 세포를 포함한다.

[0192] 발현 방법

[0193] 본 발명의 제6 측면에 따르면, 본 발명의 제2 또는 제3 측면에 따른 핵산 분자 또는 본 발명의 제4 측면에 따른 벡터를 숙주 세포 내에서 발현시키는 것을 포함하는, 본 발명의 제1 측면의 실시태양 중 임의의 하나에 따른 펩

티드, 항체 또는 동등한 리간드를 발현하는 방법을 제공한다.

[0194] 질병의 치료

[0195] 제7 측면에서, 본 발명은 환자에게 본 발명의 제1 측면의 펩티드, 항체 또는 동등한 리간드, 또는 본 발명의 제2 또는 제3 측면의 핵산 분자, 또는 본 발명의 제4 측면의 벡터, 또는 본 발명의 제5 측면의 숙주 세포를 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 질병을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 상기 측면은 또한 질병의 치료 또는 진단에 사용하기 위한 본 발명의 제1 측면의 펩티드, 항체 또는 동등한 리간드, 또는 본 발명의 제2 또는 제3 측면의 핵산 분자, 또는 본 발명의 제4 측면의 벡터, 또는 본 발명의 제5 측면의 숙주 세포를 제공한다.

[0196] 상기 방식으로 치료 또는 진단에 적합한 질병은 GPI 연결 에피토프에 대해 반응성을 갖는 자가항체의 존재를 특징으로 하고, 상기 항체는 바람직하게는 항-TCR V β 항체 내의 에피토프, 신호전달 능력을 갖는 분자, 포스파티딜 이노시톨, 포스파티딜 세린 및 카디오리핀 (디아실 글리세롤) 및 인지질 글리칸을 포함하는 인지질, 인슐린 작용의 제2 메신저, 단일 및 이중가닥 DNA 및 GPI 연결의 성분에 대해서도 반응성이다. 상기 자가항체는 본 출원인에 의해 확인되었고, 체내에 상기 항체의 존재는 노화 및 노화-관련 질병을 가속시키고, 암을 촉진하고, 유전적 소인에 기반하든 그렇지 않든 질병의 소견을 매개하고, 감염원에 대한 제1선 방어를 저해하는 것으로 여겨진다. 따라서, 상기 항체의 존재는 본 발명에 따른 치료 또는 진단에 적합한 모든 질병에서 공통적인 인자이다. 많은 상기 병태는 인슐린 의존성 당뇨병 (IDDM), 인슐린 비-의존성 당뇨병 (NIDDM), 장기 또는 비-장기 특이적 자가면역 질병, 심혈관 질병, 암성 악액질 및 암, 또는 항-인지질 항체 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 고글루카곤혈증 및/또는 포도당 불내성 및/또는 인슐린 저항이 존재하는 임의의 다른 질병의 총체적인 정의 하에 놓인다. 상기 병태 중 일부는 아래에 설명되지만; 이들 질병이 예로서 나열되고 본 목록은 망라한 것은 아님을 알아야 한다.

[0197] 상기 방식으로 치료 또는 진단에 적합한 질병은 타입 I 당뇨병, 타입 II 당뇨병, 건선, 습진, 백반증, 흑색극세포증, 원형 탈모증, 알츠하이머(Alzheimer) 질병, 정신분열병, 우울증, 파킨슨(Parkinson) 질병, 편두통, 다발 경화증, 중증 근무력증, 근위축성 측삭 경화증 및 다른 운동 신경원성 질환, 진행성 핵상 마비, 픽(Pick) 질병 및 다른 신경변성 질병, 갑상선 질병, 복합 내분비선 신생물 타입 2A 및 B, 쿠싱(Cushing) 증후군, 애디슨(Addison) 질병, 다낭성 난소 증후군, 성선기능저하증, 남성의 조기 대머리, 비만, 증후군 X, 재발성 태아 소모, 재발성 자연 유산, 재발성 혈전증, 전신 루푸스 홍반증, 복강 질병, 자가면역 위 질병, 염증성 장 질병, 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 천식, 낭성 섬유증, 골다공증 및 골감소증, 편평 태선, 백색관증, 재생불량성 및 다른 빈혈, 발작성 야간 혈색소뇨증, 수면 무호흡, 불면증, 암, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), 감염 및 면역조절 질병을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0198] 인간 환자에 대한 실험에서 본 발명에 따른 펩티드가 당뇨병 환자에서 경구 당부하 (실시예 6 참조) 및 자가 혈당 조절 (실시예 7 참조)을 개선하기 위해 성공적으로 사용될 수 있는 것으로 나타났다. 따라서, 본 발명에 따른 치료 또는 진단에 적합한 질병은 포도당 불내성과 연관된 (즉, 경구 당부하 검사에서 비정상적인 반응과 연관된) 질병 및 자가 혈당 조절의 손실 또는 악화와 연관된 질병을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0199] 적합한 치료 기전은 문제가 되는 자가항체를 능동적으로 또는 수동적으로 제거하고 자가항체-생성 세포를 파괴에 대해 표적할 수 있는, 상기 설명된 펩티드 또는 동일한 배위 또는 3차원 구조를 갖는 기능상 동등한 리간드의 사용을 포함할 수 있다. 본 발명의 상기 측면에 따르면, 펩티드는 단독으로 또는 조합으로, 단독으로 또는 그들의 효능을 증진시키도록 고안된 약제와 함께, 링커 요소 및 담체와 함께 또는 그 없이 단일, 이중 또는 다중 사슬로 사용될 수 있다. 다른 치료 기전은 생성된 항체가 자가항체에 결합하여 그들의 표적 세포 또는 분자의 인식을 방지하거나 자가항체와 착화되어 그들의 제거 또는 상기 자가항체 생산을 중단하는 것을 돕도록 상기 자가항체에 대한 중화 항체를 생성함에 의한다.

[0200] 별법으로, 중화 항체 또는 동등한 리간드는 수동 처치를 위해 사용될 수 있고, 폴리클로날의 생산 또는 모노클로날 항체의 유도화를 일으키는 동물 면역치료로부터, 또는 인간 B 세포의 불멸화로부터, 인간 모노클로날 항체, 또는 라이브러리를 스크리닝함으로써 유도될 수 있다. 상기 항체 및 동등한 리간드의 생성은 상기 설명된다.

[0201] 다른 처치 방법은 서프레서 세포, 베토 (veto) 세포, 클로날 결실, 클로날 무반응 (anergy) 또는 관련 자가항체의 예방 또는 형성 또는 방출을 생성시키는 다른 기전을 생성시킬 방식으로 본 발명의 펩티드 또는 자가항체와 반응하는 상기 펩티드의 최소 반응 단위 또는 펩티드-중화 항체를 사용하여 자가항체가 제조되고/되거나 분비되는 것을 방지하도록 클로날 결실, 무반응, 서프레서 또는 베토 세포 생성과 같은 관용 유발의 원리를 이용할 수

있다. 상기 방법은 자가항체에 의해 또는 상기 자가항체 및 그의 서열을 나타내는 모노클로날 항체 및 그들의 단편에 의해 인식되는 펩티드의 사용을 포함할 수 있다. 자가항체는 또한 본 발명의 펩티드를 포함하는 경쟁적 또는 비-경쟁적 억제제에 의해 그들의 표적에 결합하는 것이 방지될 수 있다. 또한, 표적 분자 또는 상기 분자의 최소 반응 단위는 혈장분리교환 종류의 절차로 관련 자가항체를 선택적으로 제거하기 위해 매트릭스에 연결되어 사용될 수 있다.

[0202] 자가항체는 또한 본 발명의 펩티드 또는 동등한 리간드의 세포 또는 분자 상의 관련 표적 부위에의 결합을 방지하도록 고안된 경쟁적 또는 비경쟁적 억제제에 의해 그들의 표적에 결합하는 것이 방지될 수 있다.

[0203] 펩티드 또는 그의 RNA 및 cDNA 유도체 또는 효능을 보유하는 변형체 또는 그의 산물이 본원에 설명된 동일한 작용 기전을 이용하는 다른 서열이 본원에 교시된 문맥에서 사용될 수 있고, 적합한 벡터와 함께 백신으로서 포장될 수 있다.

[0204] 본 발명에 따른 치료 또는 진단에 적합한 질병을 아래에 보다 상세히 설명한다.

[0205] 타입 I 및 II 당뇨병

[0206] 타입 I 당뇨병은 인간 백혈구 항원 HLA DQ 로커스에 위치하는 강하게 연관된 유전적 소인을 갖는다. 90%를 초과하는 타입 I 당뇨병 환자가 소인이 되는 DQ8 및/또는 DQ2 대립유전자를 갖지만(8,9), 소수의 감수성 개인만이 임상 질병으로 진행된다. 일관성 쌍둥이에서도, 일치율은 단지 50%이다 (10). 환경 인자가 타입 I 당뇨병의 발병기전에서 중요한 역할을 한다 (11).

[0207] 전임상 기간 동안 췌장 섬세포의 β 세포에 대한 손상은 당뇨병-연관 자가항체의 출현을 특징으로 한다. 대부분의 연구된 항체는 인슐린 (IAA)(12), 글루탐산 데카르복실라제 (GADA)(13), 단백질 타이로신 포스포타제-관련 IA-2 분자에 대한 항체(14) 및 세포질 섬세포 항체 (15)에 대한 것이다.

[0208] 유전적 감수성이 있는 3개월 내지 2세의 아동에서 상기 나열한 당뇨병-연관 항체의 출현의 최근 보고된 핀니쉬 (Finnish) 연구에서는 혈청 전환이 6개월령에서부터 꾸준히 증가하였고 유의하게 더 높은 비율의 혈청 전환이 봄 및 여름에 비해 가을 및 겨울철에 나타났음을 밝혔다. 자가항체의 발생 및 당뇨병의 진단에서 상기 계절적 변이는 상기 계절 동안 감염의 우세에 기인하는 것으로 여겨졌다. 상기 연구에서 아동에서 검출된 첫번째 자가항체는 인슐린에 대한 것이고 (IAA), 이로 인해 저자는 인슐린이 자가면역 타입 I 당뇨병의 대부분의 사례에서 1차 자가항원일 수 있는 것으로 결론지었다. 상기 가설에 찬성하여 출발한 관찰은 인슐린이 유일한 공지의 진실한 β 세포 특이적 자가항원이고, 두번째로, IAA가 새로 진단된 타입 I 당뇨병의 아동에서 매우 일반적이고, 세번째로, 타입 I 당뇨병은 인슐린-반응성 T 세포에 의해 실험적으로 전달될 수 있다 (16,17)는 것이었다.

[0209] 항-인슐린 반응성의 발달은 항원 유사성으로 인한 것으로 가정되었지만; 감염원 및 인슐린 반응성을 항원에 대해 연결시키는 실험 데이터는 지금까지 존재하지 않는다. 타입 I 당뇨병의 진단에 앞서거나 새로 진단된 타입 I 당뇨병에서 알려지는 핵심 관찰은 상기 질병의 원인에 관한 개념의 서술에서 무시되었다. 이들 관찰은 β 세포에 대한 스트레스 및 말초 인슐린 저항 및 새로 진단된 타입 I 당뇨병에서 역-조절 호르몬, 예를 들어 글루카곤의 분비에서 기능장애를 나타내는 진단에 앞서 증가된 프로인슐린 대 면역반응성 인슐린 비이다 (18-20). 이들 관찰은 타입 I 당뇨병에서 β 세포 사멸에서 최고점에 도달하는 진행중인 질병 과정을 입증한다. 상승된 프로인슐린 대 인슐린 비, 인슐린 저항의 동일한 비정상성 및 글루카곤 분비의 손상된 프로파일 또한 타입 II 당뇨병에 적용된다 (21, 22). 또한, 두 질병은 유사한 합병증 프로파일을 갖는다.

[0210] 당뇨병전 및 당뇨병후 현상을 포함하는 타입 I 및 II 당뇨병 모두의 유도에 대한 통합된 가설은 매우 광범한 교차-반응 특이성을 갖는 새로 확인된 자가항체에 기초하여 출발하였다. 그의 유도체화의 표시인 상기 자가항체의 핵심 특이성은 TCR $V\beta$ 사슬에 대한 항체에 대한 반응성이다. 모노클로날 항-TCR $V\beta$ 항체에 대해 생산된 모노클로날 항체는 유사한 특이성의 자가항체의 가능한 효과의 인디케이터로서 사용되었다. 항-TCR $V\beta$ 시약에 대해 생성된 상기 모노클로날은 시험관 내 인간 췌장 섬세포로부터 인슐린 분비의 조절 곤란을 야기하여 섬세포가 분비를 중단할 때까지 과다분비에 이은 분비저하 사이클을 일으키는 능력을 가졌다.

[0211] 항-TCR $V\beta$ 항체에 대해 생성된 상기 모노클로날 항체는 인간 λ gt11 cDNA 라이브러리를 스크리닝하기 위해 사용되었고, 특히 GP-2 단백질 (글리코실 포스파티딜 이노시톨 (GPI) 연결 분자), 세크레토그라닌 I (접착 단백질, 세린-인산화된, 타이로신-황산화된, O-글리코실화된 이중체, 이는 N-말단 디설파이드-결합된 루프 펩티드를 통해 막에 결합한다), 라미닌 결합 단백질 (전이-연관 67 kD, 지방산 아실화된 접착 단백질), ESRPI (새로 확인된 N-말단 디설파이드-결합된 분자)에 대해 코딩하는 클론을 확인하였다. 상기 분자들은 신호전달 특성을

갖는다.

[0212] 모노클로날 항체는 인간 섬 α 세포, 다른 많은 내분비 장기, 예를 들어 갑상선, 부신, 위, 창자 및 다른 조직, 예를 들어 근육 및 결합 조직 내의 세포를 강하게 염색한다. 모노클로날 항체-생산 클론은 항-TCR $V\beta$ 모노클로날 시약 및 카디오리핀 (인지질의 인디케이터로서 사용됨)에 대해 스크리닝함으로써 선택되었다. 상기 교차 반응 특이성을 갖는 클론으로부터의 상등액은 또한 다른 음이온성 인지질, 예를 들어 포스파티딜 이노시톨 및 포스파티딜 세린과 반응하는 것으로 나타났고; 이들은 또한 단일 및 이중가닥 DNA와 반응하였다.

[0213] 항-TCR- $V\beta$ 시약과 반응하는 자가항체는 또한 상기한 바와 같이 동일한 교차반응성을 갖고, 따라서 유사한 특이성의 모노클로날 항체에 대해 입증된 바와 같이 인슐린 분비의 조절 곤란의 원인인 것으로 가정된다. 이들 항체가 인슐린 분비의 조절 곤란을 야기하는 기전은 증가된 글루카곤 분비를 일으키는 α 세포의 조절 곤란에 의해 야기된 인슐린을 분비시키는 β 세포에 대한 증가된 압력 때문인 것으로 가정된다. 인슐린 분비에 대한 글루카곤의 강화 효과는 잘 알려져 있다. 분리된 β 세포에 의한 인슐린의 분비는 글루카곤, α 세포 또는 cAMP의 첨가에 의해 증대된다 (6). 자가항체는 GPI 연결의 이노시톨 포스포글리칸 구조에 결합함으로써 인슐린 활성화된 포스포리파제에 의한 그들의 절단을 방지하여 그들의 신호전달 특성에 영향을 미칠 수 있다. 상기 분자의 신호전달 특성은 충분히 설명되었다 (5, 23). 포스포이노시톨글리칸에 결합하는 동일한 능력에 의해, 자가항체는 인슐린 작용의 매개체를 없애고, 그에 의해 인슐린 저항 또는 손상된 인슐린 작용을 유발할 수 있다. 이노시톨 포스포글리칸의 부적절한 생성/방출은 인슐린-저항 인간에서 입증되었다 (24).

[0214] **건선**

[0215] 건선은 당뇨병과 연관된 질병이고 (25, 26); 정상 체중 또는 과체중이고 유전된 당뇨병 소인이 없는 건선 환자는 인슐린 저항성이다 (1, 2). 정상 혈장 포도당을 갖는 건선 대상은 2hr. OGTT 동안 대조군에 비해 인슐린 수준이 유의하게 더 높았다 (28). 동일한 연구에서, 15분 정맥내 인슐린 부하 시험 동안 포도당 소실률은 대조군에 비해 건선 환자의 인슐린 저항 상태를 입증하였다. 높은 값의 콜레스테롤, 트리글리세리드 및 감소된 HDL-콜레스테롤이 고인슐린혈증 및 인슐린 저항과 연관된 이상지질혈증과 일관되게 건선에서 입증되었다 (29). 포스포리파제 C/단백질 키나제 신호 전달계의 과다활성화가 또한 건선 피부에서 GPI 연결 분자의 예상된 감소 및 건선 병소에서 그들의 실질상의 소실을 일으키는 것으로 건선에서 보고되었다 (30).

[0216] **습진**

[0217] 습진 환자에서 내당력이 손상된다. 39명의 환자를 정맥내 당부하 시험으로 연구하여, 유의한 수준의 포도당 불내성을 입증하였다 (31).

[0218] **백반증**

[0219] 백반증은 대부분의 사례가 멜라닌세포의 손실에 대응하는 후천적 멜라닌저하증이다. 표피의 기저층에 위치하는 멜라닌세포가 멜라닌소체로 불리는 멜라닌 함유 소기관을 제조하지만, 각질세포가 또한 항산화제 분자를 멜라닌세포에 제공함으로써 및 멜라닌의 합성에서 보조인자로서 관여된다 (32).

[0220] 백반증은 인구집단의 1%에서 발생하지만, IDDM 환자의 9%에서 발생한다 (33). 백반증은 또한 다른 자가면역 질환, 예를 들어 자가면역 갑상선염, 악성 빈혈, 저혈소판증 등과 공존한다.

[0221] 피부 색소침착에 영향을 미치는 인자 중 하나는 알파-멜라닌세포 자극 호르몬 (α -MSH)이다. α -MSH가 그의 수용체에 결합하면 티로시나제 활성 및 유멜라닌 생산을 증가시킨다 (34). α -MSHdlm 생산은 인슐린 수준에 의해 영향을 받고, 인슐린 저항, 공복시 인슐린 수준 및 체질량 지수 (35)와 직접 상호관련된다. 멜라닌소체는 α -MSH의 영향 하에 멜라닌세포로부터 세포외유출되고 사상족 (filopodia)을 통해 각질세포로 전달된다 (36, 37). 그러나, 백반증 피부에서 생존하는 멜라닌세포는 멜라닌전소체를 탄곳에 분출하는 것으로 나타났고 (38), 이는 멜라닌소체 성숙 및 세포외유출의 조절이 백반증에서 비정상임을 나타낸다. 멜라닌전소체 분출은 전 IDDM (18) 및 NIDDM (21)의 과다 프로-인슐린혈증과 평행이고, 당뇨병에서 β -세포 스트레스와 유사하다.

[0222] 전환 성장 인자 $\beta 1$ (TGF $\beta 1$)이 또한 티로시나제를 하향조절하여 색소침착저하증을 유발함으로써 (39) 멜라닌형성에서 역할을 한다. TGF β 는 또한 멜라닌소체의 수에서 α -MSH 유도된 증가를 차단한다. TGF β 는 당뇨병 유발 상태에서 우세한 고 포도당 조건에서 상향조절된다 (40). TGF $\beta 1$ 은 또한 멜라닌세포에 보조인자를 제공하는 각질세포에 대해 현저한 효과를 갖는다. 각질세포는 그들의 표면 상에 TGF β 결합 수용체를 갖고, TGF β 결합 단백질은 150 kDa GPI 연결 분자이다. 상기 분자에 대한 항체는 모든 TGF β 결합 단백질과 착화하는 것으로 나타났고, 이는 150 kDa GPI 연결 수용체가 다른 TGF β 수용체와 함께 이가 (heteromeric) 착체를 형성함을 입증

한다. 각질세포는 그들의 수용체를 하향조절하고 DNA 합성을 억제함으로써 TGF 베타에 반응한다 (41). 따라서, 상기 신호전달 분자의 GPI 연결에 대한 자가항체는 각질세포의 정상적인 기능수행에 요구되는 신호전달 사건을 파괴할 수 있다.

[0223] 병소 및 병소주위 모두의 백반증 피부의 표피에서, 막 보조인자 단백질의 발현 및 붕괴 가속 인자 CD59는 비-병소 피부보다 더 낮다. CD59는 자가 보체 용해에 대하여 보호하는 GPI 연결 분자이고, 그의 부재 또는 하향조절 (본원에 기재된 자가항체로 인해)은 백반증에서 항멜라닌세포 및 멜라닌세포의 보체 매개된 파괴와 연관될 수 있다 (42).

[0224] 흑색극세포증

[0225] 백반증 및 흑색극세포증은 IDDM 및 NIDDM과 유사하여, 흑색극세포증은 색소과다침착 상태이고 (NIDDM의 고인슐린혈증과 유사함), 백반증은 색소침착저하 상태이다 (IDDM의 저인슐린혈증과 유사함). 유전 인자가 고인슐린혈증 및 인슐린 저항을 일으키는 기초 인자에 의해 모두 유발되는 상기 두 표시 상태의 원인이 된다. 증가된 α -MSH와 같은 스트레스 인자에 유전상 감수성인 멜라닌세포는 증가된 인슐린으로 인해 멜라닌형성을 중지 또는 감소시킬 수 있는 반면, 유전적인 감수성 결핍은 색소과다침착을 일으킬 수 있다.

[0226] 흑색극세포증의 환자는 비정상적인 내당력 및 고인슐린혈증의 높은 유병률을 갖는다 (43). 비만인 청소년에서 흑색극세포증은 또한 고인슐린혈증 및 인슐린 저항과 종종 연관된다 (44-46). 102,733명의 스크리닝된 8세 내지 15세의 아동에 대해 보고된 데이터는 14.4%가 흑색극세포증을 가졌음을 보여주었다. 인슐린 저항 및 고인슐린혈증을 감소시키는 수단은 상기 병태를 개선하기 위해 중요한 것으로 간주된다 (47).

[0227] 피부

[0228] 노화 피부는 증가된 엘라스타제 활성, 매트릭스 메탈로프로테이나제의 증가된 발현 및 콜레스테라제 합성에서 비정상성과 상호 관련된다 (48-50). GPI 연결 프로테오글리칸 글리피칸은 각질세포의 세포의 구역 내에 존재하고, 성장 인자 이용성을 조절하고, 매트릭스 수용체로서 작용한다 (51). GPI 연결 유로키나제-타입 플라스미노겐 활성화제 수용체, uPAR은 또한 각질세포 상에 존재하고, 각질세포에서 분비된 uPA에 결합한다. 유로키나제 시스템의 활성화가 상처 치유 동안 및 자가면역 물질 피부 질병인 천포창에서 관찰되었다. 자외선 B는 상기 시스템을 활성화시키고, 결과는 36시간까지 지속한다 (52). GPI 연결의 성분에 대한 항체에 의해 uPAR이 손상될 때 유발될 수 있는 손상은 관절염 및 관련 질병 하에 설명되었다. 엘라스타제 및 매트릭스 메탈로프로테이나제 발현에 대한 인슐린의 효과는 잘 알려져 있다 (53, 54). 본 발명의 항체가 노화, UV 및 자가면역-관련 피부 병태를 진행시키고 또한 상처 치유의 지연에서 역할을 하는 것을 생각할 수 있다.

[0229] 원형 탈모증

[0230] 이는 50세 인구집단의 약 1%에 침범하는 추측되는 자가면역 병태이다. 피크 발생율은 아동 및 청소년에서이다 (55). 원형 탈모증은 다양한 아토피성 및 자가면역 병태와 연관된다. 당뇨병은 환자 사이에서 증가되지 않지만, 친척들 사이에서 크게 증가된다 (56, 58). 조기 발병 탈모증의 남성에 대한 연구에서 인슐린 저항과의 연관성이 밝혀졌다 (59).

[0231] 탈모증은 그의 다양한 형태에서 유전상 감수성인 개인에서 인슐린 저항의 다른 소견이고 본 발명이 포함하는 질병의 범위의 일부임이 제안된다.

[0232] 알츠하이머병

[0233] 알츠하이머병은 인슐린 저항 및 비정상적인 내당력 특징과 연관된다. 아포지단백질 E4 대립유전자가 없는 532명의 비-당뇨병 대상에서, 알츠하이머병의 유병률은 정상인슐린혈증 대상에서 1.4%에 비해 고인슐린혈증 대상 사이에서 7.5%이었다 (60).

[0234] 환원당의 유리 아미노기에의 비효소적 공유 부착으로 인해 형성된 최종 당화 산물 (AGE)은 노화 동안 발생하고 당뇨병에서 가속된 비율로 발생한다. AGE는 침범된 분자의 물리화학적 특성을 변화시키고, 또한 당뇨병 합병증 및 알츠하이머병의 원인이 되는 세포 신호전달 및 유전자 발현을 유도한다 (61).

[0235] 알츠하이머 및 타입 II 당뇨병은 모두 아밀로이드 단백질; 췌장 섬세포에서 섬세포 아밀로이드 폴리펩티드 (아밀린) 및 알츠하이머병의 뇌에서 아밀로이드 베타-단백질의 침착과 연관된다. 아밀린 및 아밀로이드 베타-단백질은 모두 인슐린-분해 효소 (IDE)에 의해 정상적으로 분해된다. IDE에 의한 상기 두 아밀로이드 단백질의 분해 결함이 공통적인 발병 기전을 나타낸다 (62, 63). GPI 연결을 통해 연결된 단백질은 또한 알츠하이머병에서

신경변성의 원인이 될 수 있다. 보체 방어 단백질 CD59는 비-치매 노인 환자에 비해 알츠하이머 환자의 전두엽 피질 및 해마에서 유의하게 감소된다. 비-치매 환자로부터보다 알츠하이머 뇌 피질의 절편으로부터 PIPLC에 의해 유의하게 더 적은 CD59가 방출되었다. 아밀로이드 베타-단백질은 CD59를 하향 조절하는 것으로 밝혀졌다 (64). GPI 연결에 대한 자가항체는 하향 조절을 일으키고 보체 용해에 대한 뉴런의 감수성을 증가시킬 수 있다.

[0236] 다른 GPI 연결 단백질은 변연 구조체와 연관되는 뇌에서 성인 뉴런의 하위집단의 세포체 및 수상돌기에서 발견되는 변연-연관 막 단백질 (LAMP)이다. 뇌 피질 내에서, lamp 전사체는 학습 및 기억과 연관된 영역에서 보다 풍부하고, 전전통적으로 변연부로 간주된 뇌 및 간뇌의 영역에서 강하게 발견되고, 드물게 비-변연, 중뇌 및 후뇌 구역에서 발견된다. 이는 인 시츄 (in situ) 혼성화 기술에 의해 성인 뇌 내에 존재하는 것으로 나타났다 (65). 항-GPI 자가항체로 인한 상기 LAMP 분자의 하향조절 또는 조절 곤란은 학습 및 기억을 포함하는, 알츠하이머병 또는 다른 노화 관련 정신적 불능에서 인지 기능의 상실과 연관될 수 있다.

[0237] 카텝신 D (GPI 연결 (아스파르트산 프로테이나제) 리소솜 효소 (66))가 또한 알츠하이머병에서 역할을 할 수 있다. 카텝신 D는 비-알츠하이머 대조군에 비해 알츠하이머병 환자의 전두엽 피질에서 하향조절되는 것으로 보인다 (67). 상기 효소에서 결핍되는 마우스에서 카텝신 D 결핍의 효과의 몇몇은 신경 세로이드 리포푸신의 현저한 축적, 장 점막 및 림프관 장기의 위축이고, 이는 카텝신 D가 조직 항상성에 필수적임을 제안한다 (68).

[0238] GPI 연결 분자인 헤파란 술페이트 프로테오글리칸 (HSPG)은 기저막 및 세포막 상에 어디에나 존재하고, 알츠하이머병에 관여되는 것으로 나타났다. 하나의 그러한 HSPG인 글리피칸-1은 뇌 아밀로이드 혈관병증 및 알츠하이머병에서 풍부하게 발견된다 (69). HSPG는 알츠하이머 환자의 뇌에서 신경반 및 콩고레드친화성 혈관병증에 존재하는 아밀로이드 원섬유에 국재하였다. HSPG는 또한 원시 노인반에서 나타났고, 이는 이들이 플라크 발달 (70)의 초기 단계에서 역할을 하는 것을 제안한다. HSPG는 뇌로부터 과잉의 콜레스테롤의 제거에서 HDL 및 Apo E와 상호작용하고 (71), 이는 뇌에서 혈관 완전성에 기여한다. 신경노인반은 종종 모세관 부근에서 보이고, 이는 혈액 뇌 장벽의 파괴가 플라크 형성에 전체 조건일 수 있음을 제안한다 (72). 혈관 손상은 알츠하이머병에서 중요한 병원성 인자이고, 본 발명에 설명되는 병원성 항체의 역할과 일치한다.

[0239] 마지막으로, 노화 뇌에서 변경된 포도당/에너지 대사 및 타입 II 당뇨병에서와 같이 뉴런 인슐린 수용체의 탈감작 (인슐린 저항) 및 신호전달 및 신경친화 분자의 조절 곤란은 함께 아밀로이드형성 캐스케이드 및 과다인산화된 tau 단백질, 및 알츠하이머병에서 침범된 뉴런에서 신경섬유 매듭의 발달에 기여한다.

[0240] 정신분열병 및 우울증

[0241] 정신분열병은 인슐린 저항과 함께 뇌에서 포도당 대사의 비정상적으로 인해 '뇌 당뇨병'으로서 설명되었다 (73, 74). 포도당 불내성 및 타입 II 당뇨병은 모두 정상적인 인구집단에서보다 상기 군에서 더 일반적이다 (The British Journal of Psychiatry (2004) 184: s112-S114) (Diabetes Care 28:1063-1067, 2005). 조증 및 양성 정신분열병은 고혈당증, 과다도파민증후군 및 과다세로토닌증후군과 연관되는 반면, 우울증 및 음성 정신분열증은 저혈당증, 저도파민증후군 및 저세로토닌증후군과 연관된다. 상기 2가지 상태는 질병의 범위에서 반대 말단에 존재한다 (74). 내인성 우울증 환자의 약 50%에서 인슐린 저항과 질병 지속기간 사이에 양의 상관관계가 존재한다. 상기 환자는 또한 코티졸을 과다분비한다 (75).

[0242] 파킨슨 질병

[0243] 파킨슨 질병 (PD)은 흑색질에서 도파민성 신경의 70-80%의 진행성 손실을 특징으로 한다 (76). 신경 변성은 높은 수준의 도파민으로 인한 산화 스트레스 때문인 것으로 여겨진다 (76). PD 환자의 사후 뇌 조직 연구에서 신경성 인구집단에서 증가된 산화 스트레스 및 손상된 포도당 섭취의 증거를 제공하였다 (77).

[0244] 50% 내지 80%의 PD 환자가 비정상적인 내당력을 갖는 것으로 보고되었다 (78). 그 결과는 고혈당증 및 그 결과로 고인슐린혈증이다. 인슐린은 신경 대사 및 신호 전달에서 큰 조절 역할을 하는 것으로 공지되어 있다. 증가량의 인슐린을 래트에 주사하면 도파민 분비의 증가를 일으키는 것으로 나타났다 (79). 또한, 인슐린은 도파민 전달체의 합성 및 활성도를 조절하는 것으로 나타났고 (80), 인슐린 β 사슬의 C 말단으로부터의 9-펩티드는 래트 도파민 전달체에 의한 도파민 섭취를 강하게 억제하는 것으로 밝혀졌다 (81). 상기 전달체 분자는 시냅스 공간으로부터 신경전달물질을 제거함으로써 도파민성 신호전달을 종료시킨다. 도파민 자체는 간세포로부터 포도당을 직접 방출시킴으로써 고혈당증을 일으키는 것으로 공지되어 있다 (82). 이는 PD 환자에서 비정상적 내당력에 기여할 수 있다.

[0245] 뇌 유래된 및 아교 세포주 유래된 향신경성 (neurotrophic) 인자는 PD에서 변성되는 도파민성 신경, 및 다른 신

경학적 질환, 예를 들어 근위축성 측삭 경화증, 수면 장애, 정신분열병 및 알츠하이머병에서 변성되는 다른 교감, 감각 및 중추 신경계 신경에 대한 강력한 생존 인자인 것으로 나타났다. 시험관 내 시스템에서, 아교 세포-유래된 항신경성 인자 (GDNF)는 도파민-유래된 세포 사멸을 60-70% 감소시켰다 (83).

[0246] 뉴르투린 (NTN)으로 불리는 구조적으로 관련된 폴리펩티드가 또한 도파민성, 운동, 교감 및 감각 뉴런에 대한 강력한 생존 인자인 것으로 나타났다. GDNF (GDNFR- α) 및 NTN (NTNR- α)에 대한 수용체는 모두 막통과 타이로신 키나제 수용체 Ret를 공유하는 GPI 연결 단백질이다 (84). 상기 수용체 단백질의 GPI 연결 성분에 대한 자가항체는 그들의 신호전달 활성을 불활성화시킬 수 있어서, 그들의 항신경성 능력을 제거할 수 있다.

[0247] **편두통**

[0248] 항인지질 항체 및 비정상적인 포도당 조절이 편두통에서 알려졌다 (85, 86).

[0249] **다발 경화증**

[0250] MS와 다른 자가면역 질환과의 연관을 결정하기 위한 MS 클리닉의 357명의 연속 MS 환자의 연구에서, 15.4%의 환자가 MS 및 다른 자가면역 질병을 갖는 1등친 (first degree relative)을 갖는 것으로 밝혀졌다. 그레이브스 (Graves) 질병, 류마티스 관절염, 백반증, 타입 I 인슐린 의존성 당뇨병 및 포도막염이 MS와 연관된 가장 흔한 자가면역 질환이다 (87).

[0251] 당뇨병 및 MS 환자로부터의 자가반응성 T 세포는 전통적인 섬세포 및 CNS 자가항원에 모두 반응하였다. 38명의 MS 환자의 약 90%가 T 세포 증식 분석에서 수초 염기성 단백질 (MPB)에 반응하였다. 프로인슐린 및 IA-2 섬세포 자가항원에 대한 반응은 거의 당뇨병에서와 같이 일반적이었고, MPB 반응과 동일한 크기를 가졌다 (8). 상기 반응은 대조군에서는 희박하였다. 54명의 새로 진단된 당뇨병 아동의 T 세포 반응의 연구에서는 53%가 MPB에 반응한 것으로 보여주었다 (88). 상기 겹치는 T 세포 반응이 임상적인 제2 질병의 표시는 아니었지만, 이들이 두 질병에 대한 공통 기전임을 크게 암시한다.

[0252] MS 환자는 글루카곤 및 코르티솔을 포함한 손상된 포도당 역-조절 반응을 나타내는 공복시 저혈당증에 대한 증가된 감수성을 갖는다 (89). 과다프로인슐린혈증의 기전은 이미 설명되었고, MS 환자가 프로인슐린에 대해 T 세포 반응을 갖는다는 사실은 무증상 β 세포 손상이 MS 환자에서 우세함을 나타낸다. 항-TCR V β 및 GPI 연결 분자를 인식하는 동일한 자가항체는 췌장 α 세포의 조절 곤란을 통해 β 세포 손상을 유발하고, 희소돌기아교세포 성숙 동안 수초로 분류되는 GPI-앵커링된 단백질을 통해 수초를 손상시킬 수 있다 (90).

[0253] **중증 근무력증**

[0254] 중증 근무력증 (MG)는 자가면역 다분비선 증후군 타입 I 및 II의 성분 질병인 것으로 보고되었다 (91, 92). 아세틸콜린 수용체 (ACHR) 및 아세틸콜린에스테라제에 대한 항체가 MG의 발병기전에서 역할을 하는 것으로 여겨진다 (93, 94). 그러나, 상기 항체에 대해 혈청반응음성인 전신 MG에 걸린 환자가 존재하고, 이는 다른 자가항체 또는 인자가 질병 유도에 관여함을 나타낸다. 전신 MG에서, 증가된 수준의 DNA 자가항체가 보고되었고 (95), 높은 수준의 루푸스 항응고인자 항체가 또한 MG 환자에서 알려졌다 (96).

[0255] MG는 아세틸콜린 (ACH)의 ACHR에의 결합을 포함하는 신경근 접합부의 질병이다. 아세틸콜린에스테라제는 아세틸콜린을 파괴하여, 회복된 점령 및 신호 전달을 위해 수용체를 방출시킨다. ACH 및 아세틸콜린에스테라제는 모두 인슐린 및 포도당의 수준에 의한 조절에 감수성이다. 인슐린 유도된 저혈당증은 래트 뇌에서 아세틸콜린에스테라제 활성을 유의하게 감소시키는 것으로 보고되었다 (97). 고혈당 래트 뇌에서, 아세틸콜린 수준은 감소되었고; 인슐린은 상기 수준을 증가시켰다 (98). 당뇨병 래트에서, 아세틸콜린 수용체의 탈감작이 또한 향상되었다 (99).

[0256] 본 발명의 관점에서, 신호전달 분자, DNA 및 인지질을 인식하는 자가항체가 포도당 대사 및 신호전달 분자의 조절 곤란을 통해 MG에서 신경근 비정상성의 원인이 된다. 아세틸콜린에스테라제는 GPI 연결되고 (100), 상기 분자가 ACH 수준을 증가시켜 ACH 수용체를 손상시키기 때문에 조절이 곤란하게 될 수 있다. 섬모 항신경성 인자 수용체 (이는 또한 GPI 연결됨)의 발현은 당뇨 신경병증에 관여하는 것으로 나타났다 (101). 상기 수용체는 혈청 반응양성 MG 환자의 근육에서 감소되고 (102), 이는 MG와 당뇨 신경병증 사이의 원인의 유사성을 표시한다.

[0257] **근위축성 측삭 경화증, 운동뉴런 및 관련 질병**

[0258] 유의한 비율의 근위축성 측삭 경화증 (ALS) 환자가 포도당 불내성이다. 그러나, 이것이 1차 대사 비정상인지 또는 근 위축에 2차적인지 논쟁이 되고 있다. ALS 환자 및 질병 및 체중에 대한 2가지 대조군에서 정상혈당 인

슬린 클램프 (clamp) 연구에서 인슐린 감수성이 두 대조군에 비해 ALS에서 감소되었음을 밝혔다 (103). 비정상적인 혈장 글루카곤 수준이 또한 대조군에 비해 ALS 환자에서 나타났다. 1주 간격으로 2회 시험 식사를 한 환자는 대조군에 비해 공복시에 및 식후 2시간 30분에서 고글루카곤혈증인 것으로 나타났다 (104). 많은 ALS 환자가 타입 II 당뇨병의 특징을 갖는 것으로 보고되었다 (105).

[0259] 당뇨병의 만성 합병증에 관련된 최종 당화 산물 (AGE)는 신경변성 질병, 예를 들어 진행성 핵상 마비, 픽 질병, 괄 (Guamanian) 근위축성 측삭 경화증/파킨슨병-치매 복합증의 발병기전에 역할을 하는 것으로 또한 보고되었다 (106). 운동 신경의 생존 및 성장은 항신경성 인자에 의존하는 것으로 알려져 있다. 인슐린 유사 성장 인자 1 (IGF-1) 및 아교 세포-유도된 항신경성 인자 (GDNF)는 운동 신경에 대한 강력한 항신경성/생존 인자이다 (107). 항신경성 인자의 결핍은 성인 뉴런의 변성을 일으키는 것으로 생각된다. ALS 환자에서 몇몇 IGF-결합 단백질의 증가가 관찰되었지만, 혈청 IGF-1 및 인슐린 수준은 유의하게 감소되었다 (108). 따라서, 포도당/인슐린/글루카곤 대사의 개선은 운동 신경의 생존 및 성장에 상당히 유익할 것이다.

[0260] 인슐린 및 IGF-1 외에, GDNF 및 뉴르투린이 또한 뉴런 생존에 대해 강력한 효과를 갖는다. GDNF는 생체 내에서 및 시험관 내에서 운동 신경의 생존을 촉진하고, 세포 사멸로부터 구출한다. GDNF의 최고 발현은 인간 골격근, 특히 신경근 접합부에서이다. GDNF는 또한 말초 신경의 축삭 및 둘러싸는 슈반 (Schwann) 세포 내에서 검출되었다 (109). GDNF 수용체, GFR α -1은 면역조직학에 의해 수초화된 말초 신경 및 신경근 접합부에 존재하였다. RT-PCR에 의한 분석은 또한 GFR α -1의 mRNA가 척수의 전각 (ventral horn) 내에 존재하지만 골격근에 존재하지 않음을 보여주었고, 이는 상기 분자가 신경근 접합부에서 GDNF의 흡수 및 내재화에서 주요 역할을 하는 것을 제안한다 (110). GDNF에 관련된 항신경성 인자인 뉴르투린이 그의 수용체 GFR α -2에 결합하고, 또한 뉴런 생존을 지지한다 (111). 따라서, GDNF 패밀리 리간드에 결합하는 지금까지 확인된 모든 GFR α 1- α 4 수용체가 GPI 연결되고, Src 패밀리 키나제의 구성원과의 Ret 상호작용을 통해 신호하고, 이는 신경돌기 증식 및 생존에 필요하다 (112).

[0261] 유전 인자가 신경변성에 관여하고, 비-MHC 유전자가 관련되었다 (13). 따라서, 유전상으로 손상된 개인에서, 항-GPI 연결 성분 항체는 뉴런 세포 생존을 방지하도록 GPI 연결 분자의 신호전달을 충분히 변경할 수 있음이 예상된다.

[0262] 갑상선 질병

[0263] 갑상선 질병은 그레이브스 질병에서 관찰되는 바와 같은 과다분비에서부터 하시모토 (Hashimoto) 갑상선염에서와 같은 분비저하까지 광범한 병태를 포괄한다. 갑상선 질병의 발병은 당뇨병 환자 사이에서 유의하게 증가된다. 1310명의 당뇨병 성인의 무작위로 선택된 군에서, 유리 티록신 및 갑상선 자극 호르몬 (TSH) 농도를 측정함으로써 갑상선 질병을 평가하였다. 총 유병률은 13.4%이고, 타입 1 당뇨병 여성에서 최고 수준은 31.4%이었다 (114).

[0264] 갑상선 호르몬 합성 및 분비에서의 단계는 TSH에 의해 조절된다. 상기 조절 기능은 이노시톨포스포글리칸 (IPG) 제2 메신저를 통한 신호전달을 포함한다. TSH는 IPG의 극성 헤드기의 방출을 자극한다. 상기 가용성 IPG는 갑상선 세포에서 요오드 대사를 조정하는 것으로 나타났다 (115). 돼지 갑상선 세포로부터 단리된 IPG는 섬유모세포 및 돼지 갑상선 세포의 증식을 유도한다 (116).

[0265] 갑상선 세포는 GPI 연결 분자가 풍부하고, 이는 첨단에 및 기저측면에 분포된다 (117). 일부 GPI 연결 분자, 예를 들어 HSPG는 여포강으로부터 갑상선 세포의 기저측막으로 갑상선 글로불린 (Tg)의 이송에 관여하고, 상기 기저측막으로부터 Tg가 혈류 내로 방출된다. 갑상선 글로불린은 메갈린 결합 부위와 기능상 관련된 부위를 통해 표면 HSPG와 상호작용한다. 메갈린은 HSPG 결합된 Tg를 상피 세포를 통하여 이송시키는 저밀도 지단백질 세포내이입 수용체이다 (118, 119).

[0266] HSPG 및 다른 기저막 구성분을 포함하는 면역조직화학적 연구에서 하시모토 갑상선염, 유리질화 소주상 선종, 유두상 암종 및 역형성 암종 및 갑상선 질병의 다른 조직병리학적 변이체에서 병리학적 기저막 변경을 밝혔다 (120). GPI 연결 분자의 패밀리 (GFR α 1-4)는 아교 세포주-유도된 항신경성 인자 (GDNF)에 대한 수용체이다. 상기 분자는 정상 및 갑상선 종양, 수질성 갑상선 암종 (GFR α 4), 크롬친화세포종, 부갑상선 과다형성, 장관 신경절신경종, 골격 비정상 및 점막 신경종 (종합적으로 복합 내분비선 신생물 타입 2A 및 B로 공지됨) 내에 존재한다 (121).

[0267] 쿠싱 증후군 및 애디슨 질병

[0268] 쿠싱 질병은 일반적으로 포도당 불내성, 당뇨병, 중심부 비만, 다모증 및 상승된 동맥 혈압과 연관된다. 주요

진단 특징은 환자의 20-40%에서 오래 지속되는 ACTH 과다분비로부터 기인할 수 있는 고코르티솔혈증이고 (122); 이는 뇌하수체 선종의 부재 하에 발생할 수 있고, 증가된 코르티솔 분비는 자가 분비하는 미세결절 또는 대결절을 갖거나 갖지 않는 한쪽 또는 양쪽 부신 과다형성때문일 수 있다 (123).

[0269] 비만 및 당뇨병이 있는 90명의 환자의 최근의 단면 연구에서, 쿠싱 증후군의 유병률은 3.3%인 것으로 보고되었다 (124). 잘 조절되지 않는 당뇨병으로서 나타나는 쿠싱 증후군의 전임상 및 무증상 사례가 상기 설명을 상당히 보완한다. 유사한 방식으로, 상승된 공복시 코르티솔 및 낮중 유리 코르티솔, 및 양 코르티코트로핀-방출 호르몬에 대한 증가된 반응으로 반영되는 경증 만성 고코르티솔혈증이 타입 1 당뇨병에서 보고되었다 (125).

[0270] ACTH 과다분비는 뇌하수체 선종의 부재 하에, 그러나 과다코르티솔혈증의 존재 하에 일어날 수 있고 (126), 이는 정상적인 음성 피드백 제어의 조절 곤란을 제안한다. 몇몇 보고에서는 뇌하수체 호르몬 분비 및 부신, 갑상선, 생식선 등으로부터 그들이 자극하는 호르몬의 분비의 조절에서 포스포리파제 C의 활성화에 의해 방출된 GPI 연결 분자 및 이노시톨 포스포글리칸의 역할을 표시한다 (127-129). 따라서, 본원에 설명된 자가항체는 호르몬의 박동성 분비의 파괴로부터 억제되거나 과장된 분비 및 심지어 종양의 형성에 이르기까지 병원성 효과를 가질 것으로 예상되고, 이는 GPI 연결 분자에 대한 항체는 또한 활성화 시그널에 대한 억제성 입력의 손실을 일으킴으로써 세포 증식을 유도하는 것으로 나타났기 때문이다 (130, 131).

[0271] 애디슨 질병은 또한 발달하는 인슐린 의존성 당뇨병, 백반증, 탈모증, 악성 빈혈, 복강 질병, 중증 근무력증 및 원발성 성선기능저하증의 위험이 증가된 자가면역 다분비선 증후군 타입 II의 성분 질병이다 (91). 쿠싱 증후군 및 애디슨 질병은 함께 자가항체로부터 기인한 내분비 과다자극의 결과의 다른 예를 제공한다. 강건한 내분비선은 계속 과다분비할 것인 반면, 유전상으로 손상된 분비선은 중단하고 분비저하가 일어날 것이다.

[0272] PCOS, 성선기능저하증 및 남성의 조기 대머리

[0273] 다낭성 난소 증후군 (PCOS)은 여성에서 고안드로겐혈증의 95%를 차지하고, 전형적으로 다모증, 여드름, 중심부 비만, 남성형 대머리 및 다른 신체적인 남성화 변경으로 나타난다. PCOS 외의 차별적인 진단은 쿠싱 증후군 및 안드로겐 생산 난소 및 부신 신생물을 포함한다. 남성호르몬 질환은 10-20%의 여성을 침범하는 가장 일반적인 내분비병증이다 (132).

[0274] 고안드로겐혈증은 난소 또는 부신 기원일 수 있는 스테로이드생성의 전신 조절 곤란으로부터 발생한다. 상기 조절 곤란은 중추 및 말초 인자 제어 호르몬 작용의 조정으로부터 발생하는 것으로 보인다. 증가된 GnRH 및 LH, 및 불충분한 FSH는 PCOS에서 만성 무배란을 일으키는 촉진 인자이다 (133). 그러나, 고인슐린혈증은 유전상으로 손상된 개인에서 스테로이드생성의 조절에서 잠복 비정상을 촉발하는데 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. 남성형 대머리에서, 손상된 여성 및 남성 모두에서, 인슐린은 안드로겐과 상호작용하여 모낭 및 연합된 피지선 발달을 조절한다 (134).

[0275] PCOS의 대상의 남성 및 여성 가족 구성원의 인슐린 분비의 장애를 검토하기 위한 5 가족의 연구에서, 고인슐린 혈증은 24명의 여성 가족 구성원의 69%, PCOS에 걸린 여성 가족 구성원의 79%에서 발견되었다. 8명의 남성 구성원 중에서, 88%가 조기 대머리였다 (135).

[0276] PCOS에서 고인슐린혈증은 포도당 불내성, 증가된 공복시 인슐린 수준 및 인슐린 저항과 연관된다. 죽상형성 지질 프로파일 또한 존재할 수 있다. PCOS 환자는 타입 II 당뇨병 및 심혈관 질병의 증가된 발생을 보인다 (136).

[0277] 인슐린 저항성 여성에서 고안드로겐혈증은 난소 스테로이드 호르몬 생산에 대한 인슐린의 자극 효과 때문인 것으로 생각된다. 인슐린 및 인슐린 유사 성장 인자 1 (IGF-1)은 난소 세포에서 핵심 스테롤 조절 유전자의 발현을 증대시킴으로써 생식선 자극 호르몬-자극된 스테로이드생성을 증대시킬 수 있다 (137). 인슐린 및 IGF-1은 또한 황체화 호르몬과 상승적으로 작용하여 부신에서 시토크롬 P450c17의 활성을 증가시킨다. 인슐린은 배양된 인간 과립층 세포로부터 IGF-1 결합 단백질 (IGFBP-1) 생산의 억제를 유도한다 (138). IGF-1 수준 및 과립층 세포 상의 IGF-1 수용체의 감소는 스테로이드 방향족화를 감소시킨다 (139). 고인슐린혈증으로 인한 난포막 세포에서 증가된 스테로이드생성을 포함하는 다른 인자 중에서 안드로스텐디온 및 테스토스테론의 에스트론 및 에스트라디올로의 불충분한 방향족화는 혈류 중에 과도한 유리 안드로겐 호르몬을 유발시킨다. 또한, 인슐린과 함께 배양된 난소 세포에서, 프로그스테론 농도는 대조군에 비해 2.5 ± 0.2 ng/ml에서 5.4 ± 0.3 mg/ml로 극적으로 증가하였다 (138). 상기 호르몬은 뇌하수체 전엽으로부터 LH 및 FSH 분비를 자극하는 생식선 자극 호르몬 방출 호르몬 (GnRH)에 대해 시상하부 박동 생산자와 피드백 관계를 갖는다. 반대로, 생식선 자극 호르몬 저항성 성선기능 저하증의 환자는 손상된 인슐린 감수성을 갖는다 (140).

- [0278] 인슐린이 그의 조절 역할을 발휘하는 다수의 방식 외에, GPI 연결 분자는 또한 배란 과정에 관여한다. 과립층 세포는 GPI 연결되는 헤파란 술페이트 프로테오글리칸 (HSPG)이 풍부하다. 표지 실험에서 세포 표면 상의 헤파란 술페이트 프로테오글리칸의 20-30%가 GPI 연결되고, 포스포티딜 이노시톨-특이적 포스포틸라제 C에 의해 제거되었음을 입증하였다 (141). 난포-자극 호르몬 (FSH) 및 인간 융모 생식선 자극 호르몬은 GPI 농도에서 변화를 유도하였고, 이는 상기 분자가 호르몬 감수성임을 나타낸다 (142).
- [0279] 프로락틴의 존재 하에 과립층 세포 상의 프로락틴 수용체의 신호 전달 효과는 또한 가용성 글리코실-포스포티딜 이노시톨 구조의 생성을 통해 나타났다. FSH-프라이밍된 과립층 세포에서, 프로락틴 및 GPI-구조는 모두 생식선 자극 호르몬-자극된 3β -HSD 활성을 방지하였다 (143). 3β -HSD는 콜레스테롤을 테스토스테론 경로로 전환시키고, 따라서, 음성 피드백 기전은 GPI 구조에 의해 제어된다.
- [0280] HSPG는 또한 항응고 효과를 갖고, 배란 전의 난포에서 발견되고, 배란후 난포에서 일시적으로 감소된다. 이들은 프로테아제 억제제와 상호작용하고, 이는 그들이 난포에서 섬유소 침착에 관여함을 제한한다 (144). 배란을 위해 조직 재형성 및 단백질 분해가 요구되므로, HSPG의 파괴는 무배란과 관련될 수 있다.
- [0281] HSPG는 또한 난포의 발달에서 역할을 할 수 있다. 간암 세포주에 대해 수행된 연구에서는 외인성으로 첨가된 HSPG가 내재화되었고 유리 사실이 핵 내에 나타났음을 입증하였다. 이는 G1기에 세포를 정지시켰다 (145). 성장 발달의 유사한 조절 곤란이 상기 GPI 연결 분자에 대한 항체 때문에 소포 세포에서 일어날 수 있다.
- [0282] **비만**
- [0283] 인슐린 및 렙틴은 에너지 균형 및 체중을 조절하는 시상하부에 협조 신호를 제공한다. 증가하는 인슐린 수준은 렙틴 생산을 자극하는 것으로 나타났다 (146). 렙틴 수용체는 또한 뉴로펩티드-Y (NPY) 및 프로오피오멜라노코르틴 (POMC)을 발현하는 시상하부 뉴런 상에 존재한다. 증가하는 혈장 렙틴은 NPY 생산을 억제하여 음식 섭취를 감소시키는 것으로 나타났다 (147). 렙틴은 또한 α -멜라닌세포 자극 호르몬 (α MSH)의 POMC 전구체의 발현을 증가시킨다 (148). 알파-MSH는 시상하부에서 작용하여 식품 섭취를 감소시키고 포만을 매개한다 (149).
- [0284] 비만에서, 고인슐린혈증 및 고렙틴혈증은 인슐린 및 렙틴 저항성과 공존한다 (150). 렙틴 생산에 대한 인슐린의 효과는 증가하는 인슐린 저항과 함께 감소된다 (151). 3일 동안 인슐린을 사용하는 예비처리가 렙틴-유도된 반응을 폐지하는 것이 동물 연구에서 또한 입증되었다 (150). 고인슐린혈증 및 인슐린 저항은 음식 섭취 및 체중의 렙틴-유도된 제어의 조절에서 중대한 인자임이 명백하다. 추가로, 유리 지방산의 혈장 수준은 생리학적 고인슐린혈증 동안 억제된다 (152). 따라서, 본 발명에 따른 상기 병태의 치료는 인슐린 저항 상태에 관련된 비만의 문제를 개선시킬 것이다.
- [0285] **증후군 X**
- [0286] 이것은 고인슐린혈증, 고콜레스테롤혈증, 고혈압 및 관상 동맥 질병을 특징으로 하는 대사 질환이다 (153). 즉 상경화 병소에서, GPI 연결 분자, 예를 들어 T 카드헤린이 관련되었다 (15). 일차적인 결함은 관련된 비정상을 유발하는 인슐린 저항에 대한 결과로서 고인슐린혈증인 것으로 간주된다 (155). 상기 증후군의 최초의 설명 이래로, 질병의 범위가 처음에 인식된 것보다 더 넓은 것이 명백해졌다. 관상 동맥 질병이 없는 협심증을 갖는 비-비만 남성 환자는 인슐린 저항성 및 고인슐린혈증인 것으로 밝혀졌고, 건강한 대조군보다 더 높은 트리글리세리드 및 더 낮은 고밀도 지단백질을 가졌고; 따라서 심근 허혈증이 또한 증후군 X의 일부이다 (156). 고요산혈증 (157) 및 원발성 비알콜성 지방성 간염 (158)은 고인슐린혈증 및 인슐린 저항과 상호관련되는 것으로 보이고, 따라서 대사 증후군의 성분으로 간주될 수 있다.
- [0287] 인슐린 저항 및 고인슐린혈증은 선천성 고혈압을 갖는 비-비만, 비-당뇨 대상의 70%에서 관찰되었다. 혈압은 염 감수성 및 안지오텐신 II와 또한 상호관련되는 인슐린 저항과 상호관련된다 (159). 시험관내 실험에서 인슐린 농도 및 생체 내에서 인슐린 감수성에서의 변화는 Li^+/Na^+ 및 Na^+/H^+ 역-수송 (CT)에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 높은 CT는 고혈압, IDDM 및 비대성 심근병증 (160)에서 심장 및 혈관 재형성과 연관된다. 일반적으로, 양성 및 일시적 비대성 심근병증은 당뇨병 모체의 유아에서 인식된다. 상기 병태로 인한 태아 사망이 보고되었다 (161). 일반적으로, 증후군 X에 관련된 사건은 노화 관련되지만, 상기 병태가 아동기 및 청소년기에 시작할 수 있다는 증거가 있다 (162-164).
- [0288] **항인지질 및 루푸스 항응고인자 항체에 관련된 질병**
- [0289] 항인지질 및 루푸스 항응고인자 항체는 재발성 태아 소모, 자연 유산 및 혈전증과 연관된다. 항인지질 항체를 갖는 51명의 환자의 연구에서, 53명의 임신이 뒤따랐다. 33명의 임신에서 공격적 요법은 90.0%의 성공적인 결

과를 얻었지만; 상기 성공 사례의 48.6%에서, 임신 당뇨병이 발병하였다 (165). 이는 항인지질 항체가 당뇨병 감수성에 대한 소인 인자일 수 있음을 나타내고, 이는 임신 지속의 가중된 스트레스에 의해 나타났다. 임신 주수 16 내지 37 사이의 비선택된 임신의 1698명의 검사에서, 정상 범위를 넘는 항카디오리핀 수준이 임신-유도된 고혈압, 자간전증, 임신 당뇨병, 타입 1 당뇨병, 정맥 혈전증, 저혈소판증 및 류마티즘 질병을 갖는 환자에서 발견되었다 (166).

[0290] 29명의 당뇨병 아동 및 청소년의 연구에서, 항카디오리핀 항체는 대조군에서 보다 IDDM 환자에서 더 빈번하게 발견되었다. 항체는 5년 넘게 당뇨병을 겪는 군에서보다 진단 6개월 미만의 환자에서 더 우세하였다. 이는 당뇨병의 초기 단계에서 비정상적 면역학적 반응으로서 간주되었다 (167). 다른 당뇨병 연구에서, 카디오리핀 항체의 유병률은 합병증이 없는 당뇨병에서보다 합병증이 있는 당뇨병에서 더 높았고 (168), 이는 당뇨병 합병증에서 상기 항체의 잠재적인 역할을 제안한다.

[0291] 혈관 내피의 기능장애는 당뇨병 합병증의 발병에서 초기 단계인 것으로 공지되었다. 임상적으로 명백한 혈관 합병증을 갖지 않는 45명의 IDDM 환자의 연구에서, 1/3이 엔도텔린-1의 수준과 직접 상관되는 항카디오리핀 항체의 대조 수준보다 더 높았다 (169).

[0292] 카디오리핀은 일반적으로 다양한 관련 인지질, 예를 들어 포스파티딜 세린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜 이노시톨, 포스파티딘산 및 포스파티딜 콜린의 존재에 대한 표시하는 표적으로서 사용된다. 70개의 샘플의 연구에서, 카디오리핀 반응성은 독립 요소임이 입증되었다. 항카디오리핀 또는 항응고제는 다른 인지질에 대한 수준과 상호관련되지 않았다 (17). 병리적 임신의 매우 많은 혈청에서, 항카디오리핀에 대한 양성 28.6%가 또한 항-포스파티딜 세린 및 항-포스파티딜 이노시톨에 대해 양성이고, 23.8%가 항-포스파티딜 콜린에 대해 양성이고, 19%가 항-포스파티딜 에탄올아민에 대해 양성이었다. 상기 비율은 IgM 항-카디오리핀 항체를 갖는 것에 대한 것보다 더 높았다 (171).

[0293] SLE 환자의 유사한 연구에서, 환자의 최고 % 반응성은 카디오리핀에 대한 것이고, 이어서 항-포스파티딜 세린, 포스파티딘산 및 항-포스파티딜이노시톨에 대한 것이었다 (172). 마지막 인지질, 즉, 포스파티딜이노시톨에 대한 반응성은 병인 미확인의 뇌혈관 질병을 갖는 51세 미만의 77명의 비-SLE 환자의 군에서 최고 유병률의 것으로 밝혀졌다 (173).

[0294] SLE 또는 다른 결합 조직 장애를 갖지 않는 원발성 항인지질 증후군을 갖는 39명의 환자에 대한 10년에 걸친 연구에서 15명의 환자가 10년 추적 조사 후 장기 손상을 보였음을 밝혔다. 8명은 편측부전마비를 발병향 반면, 3명은 치매를 보였고; 사지마비, 확장 심근병증, 심근 경색증, 폐 경색증 및 말기 신장 질병이 각각 1명의 환자에서 존재하였다 (174).

[0295] **복강 질병**

[0296] 임상 증상을 갖거나 갖지 않는 복강 질병은 일반적으로 타입 1 당뇨병과 연관된다. 최근의 연구에서, 당뇨 환자들 사이에서 복강 질병의 유병률은 5.7%이고, 친척들 사이에서 1.9%인 것으로 밝혀졌다 (175).

[0297] 높은 수준의 무증상 또는 침묵 복강 질병은 또한 위장병 클리닉에 조회한 설명되지 않은 또는 비반응성 질병을 갖는 환자들 사이에서 알려졌고; 108명의 상기 환자 중 42.8%가 무증상/침묵 복강 질병을 갖는 것으로 나타났다 (176). 무증상 복강 질병의 장관외 마커는 철-결핍성 빈혈 (27%), 탈모증 및 포진상 피부염 (11.3%) 및 IDDM (20%)이다. 복강 질병과 연관된 항체는 당뇨병 또는 그들의 1등친에서 빈도를 증가시키는 것으로 보고되었다 (177). 복강 질병의 부재 시에, 트랜스글루타미나제 항체의 유병률은 당뇨 환자에서 13.4% 및 그들의 비-당뇨 친척에서 7%이고; 913명의 친척의 3.5%가 IgG 트랜스글루타미나제 항체를 갖고, 이들 중 44%가 IgA 근 내막 (endomysial) 항체를 가졌다 (177). 유사하게, 당뇨병 관련 항체는 복강 환자들 사이에서 증가하였다. 항-인슐린 항체는 진단 시에 복강 질병을 갖는 15명의 아동의 27%에서 존재하고, 무-글루텐 식이 후 복강 질병을 갖는 15명의 아동의 20%에서 존재하였다 (178). 글루탐산 데카르복실라제에 대한 항체는 또한 복강 질병 환자의 23%에서 존재하였다 (179).

[0298] 흡수장애는 복강 질병의 일반적인 특징이다. 복강 질병에서 철 결핍의 원인이 될 수 있는 분자는 트랜스페린에 40% 상동성을 갖는 철-결합 막 당단백질인 멜라노트랜스페린 (p97)이다. 상기 분자는 GPI 연결되고, 장 상피 세포에서 침단 분포를 갖는다 (180). 다른 GPI 연결 분자인 뮤신 결합 단백질은 보호 장벽을 구성하는 위장관 점막의 침단 상피의 통합 성분이다 (181). GPI 연결 에피토프를 인식하는 항체로 인한 상기 분자 및 유사한 분자의 조절 곤란은 뮤신의 결합 및 보호 장벽의 불이행에 영향을 미쳐서, 유전상으로 감수성인 개인에서 위장관 점막에 대한 손상 및 글리아딘 펩티드에 대한 불내성을 유발할 수 있다.

- [0299] **위염**
- [0300] 타입 1 당뇨병에서 위 벽세포 항체 (PCA)의 유병률이 높고, 이는 자가면역 위 질병을 동반할 수 있다 (182, 183). 벽세포는 그들의 표면 상에 GPI 연결 분자를 갖고 (184), 따라서 GPI 연결 에피토프를 인식하는 항체는 상기 병태에 관련될 수 있다.
- [0301] **염증성 장 질병**
- [0302] 만성 염증성 장 질병은 복부 증상에 수년 선행할 수 있는 손상된 분비라기보다 과도한 성장 호르몬 예비력의 면에서 성장 장애가 있는 역설적인 병태이다 (185). 공복시 및 식후 지질 산화는 모두 비활성 질병에서보다 활성 크론 (Crohn) 질병을 갖는 환자에서 유의하게 더 높다 (186). 케톤체 생산이 또한 환자에서 유의하게 더 많다 (187). 전신 포도당 섭취는 또한 정상혈당 고인슐린혈증 클램프 연구에 의해 평가될 때 정상 대조군에서보다 크론 환자에서 더 높은 것으로 나타났다 (188). 그러나, 동맥 포도당 농도는 대조군에 비해 환자에서 10% 더 낮았고, 포도당 산화도 그러하였다 (186, 187).
- [0303] 증가된 지방 산화 및 케톤체 생산의 대사 그림은 글루카곤 구동된 것으로 나타난다. 저혈장 LDL 콜레스테롤 및 고트리글리세리드를 포함하는 이상지질혈증은 또한 잘 입증되어 있고 (189), 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성 상태에 유사성을 갖는다. 당뇨병의 동물 모델, 복강 질병의 BB 래트 및 개 모델 모두에서, 질병의 발병 전에 증가된 장 투과성이 또한 존재한다 (190). 증가된 장 투과성은 또한 크론 환자 및 그들의 발병하지 않은 친척에서 존재한다 (191). 또한, 크론 질병 발병 위험이 큰 개인은 증가된 기저선 투과성을 갖거나, 손상제에 대해 과장된 장 투과성 반응을 갖는다 (192).
- [0304] 조직 완전성 및 구조를 유지하는 기능을 갖는 GPI 연결 분자가 위장 조직 내에 풍부하다. 이는 항-항-TCR V β 모노클로날 항체를 사용하는 장 절편의 매우 높은 정도의 염색에 의해 입증된다. 장 상피 (193) 및 평활근 세포 내의 GPI 연결 분자는 T-카드헤린이고, 이는 LDL 결합 부착 분자이다 (194). T-카드헤린은 또한 평활근 세포 성장의 음성 조절인자이다 (195). T-카드헤린 유전자를 함유하는 염색체 절편의 손실은 암 발달과 상호관련되고, 종양 세포를 T-카드헤린 cDNA로 형질감염시키면 감소된 증식 활성 및 성장 인자에 대한 세포 감수성의 손실을 일으켰다 (196). 또 다른 GPI 연결 분자인 OCI-5는 글리피칸 및 세레브로글리칸에 관련된 헤파란 술페이트 프로테오글리칸이다 (197). 헤파란 술페이트 프로테오글리칸은 라미닌에 결합한다. 세레브로글리칸의 부분 단백질 분해는 라미닌 결합 친화도의 400배 초과 손실을 일으켰다 (198). 자가항체의 상기 분자의 GPI-성분에 의한 결합은 질병 발달의 전제조건일 것 같은, 예상가능하게 상피 장벽을 파괴하고 장 투과성을 증가시킬 수 있다.
- [0305] 장벽의 비후, 특히 점막내 근육의 비후는 크론 질병의 질병 활성의 징후이다 (199). 특히, 장에서 발견되는 상기 언급된 GPI 연결 분자의 조절 곤란은 증가된 투과성, 평활근 증식 및 장벽 비후화, 및 평활근 세포에 의한 증가된 콜라겐 합성을 설명할 수 있다 (200).
- [0306] 염증성 장 질병, 궤양 대장염 및 크론 질병은 정맥 및 동맥 혈전증의 연관된 증가된 위험을 갖는다. 100명의 대조군에 비해 궤양 대장염의 83명의 환자 및 크론 질병의 45명의 환자의 연구에서, 항카디오리핀 항체의 보다 높은 유병률이 건강한 대조군에 비해 환자에서 관찰되었다 (201). 137명의 환자 및 137명의 대조군의 유사한 연구에서, 항카디오리핀 역가는 대조군에 비해 크론 질병 및 궤양 대장염에서 유의하게 상승되었다 (202).
- [0307] **관절염 및 관련 질병**
- [0308] 류마티스 관절염 (RA)는 관절 파괴를 일으키는 윤활 관절에 침범하는 만성 진행성 염증성 질병이다. 정상적으로 2 내지 3 세포층만의 대식세포 및 섬유모세포-유사 세포로 이루어지는 윤활 내층 (lining)은 동반 혈관신생을 가지면서 과다형성되게 되고, 연골 및 뼈와 함께 윤활 계면에서 국소 침습 능력을 얻는다. RA 환자에서 증가된 사망률은 가속된 죽상경화증 및 심혈관 질병과 연관된다. 많은 감염원은 RA의 원인 물질로서 관련되었다 (54).
- [0309] RA 및 관련 질병, 예를 들어 전신 루푸스 홍반증, 전신 경화증 및 통풍을 갖는 환자는 인슐린 저항성이고, 비정상적인 내당력을 갖는다 (203, 204). 정상적인 체중의 앞서 치료되지 않은 관절염 환자는 대조군에 비해 정상 혈당 클램프 연구에서 향상된 인슐린 반응 및 감소된 포도당 이용률을 보였다 (205). 따라서, 고인슐린혈증 및 인슐린 저항은 상기 질병 군의 병원성 특징이다.
- [0310] 활성 RA를 갖는 45명의 치료하지 않은 환자에서, 혈장 글루카곤 수준은 정맥내 당부하 시험 동안 대조군에서보다 유의하게 더 낮았고, 이는 역-조절 호르몬의 비정상성을 가르킨다 (206).

- [0311] 활성 강직성 척추염 (AS)을 갖는 14명의 환자에 대한 경구 당부하 시험 (OGTT)에서 이들이 OGTT의 곡선 하에 측정될 때 대조군에 비해 유의하게 증가된 인슐린 수준을 가졌음을 밝혔다 (207). RA 및 척추관절염증 모두에서, 인슐린 저항은 이상지질혈증과 상호관련되었다 (208).
- [0312] 또한, RA 및 다른 자가면역 질환의 공통 원인 기전의 존재는 건강한 혈액 공여자에서 6%에 비해 RA 환자의 31%에서 섬세포 항원 69 (ICA69)에 대한 항체 (209) 및 소아 만성 관절염 및 SLE를 갖는 매우 많은 아동에서 항-갑상선 글로불린 항체 (210)의 존재에 의해 입증되었다.
- [0313] 혈관신생을 동반하는 윤활 내층 세포의 증식은 관절염에서 판누스 (pannus) 형성 및 뼈 부식에서 핵심 인자이다. 유로키나제 플라스미노겐 활성화제 (uPA) 및 그의 표면 결합된 uPA 수용체 uPAR은 매트릭스 분해 및 조직 재형성에서 유의한 역할을 갖는다. 그의 수용체 uPAR에 결합된 uPA는 플라스미노겐으로부터 단백질 분해 효소 플라스민의 형성을 촉매하고, 이를 세포 표면에 집중시킨다 (211). 플라스미노겐은 세포의 매트릭스 단백질의 단백질 분해를 매개하여, 세포 침입을 촉진시킨다. 유로키나제-타입 플라스미노겐 활성화제 수용체는 GPI 연결 분자이고, 인테그린에 대한 리간드이다. uPAR-인테그린 상호작용은 uPA의 결합 시에 세포에 증식 또는 이동 신호를 전달도입한다 (212). 유로키나제는 그의 수용체를 절단하는 능력을 가져서, uPA 및 비트로넥틴 모두에 대한 그의 결합 가능성을 불활성화시킨다. 그러나, 상기 절단은 절단 부위가 분자의 제1 및 제2 도메인 사이에 존재하고 GPI 연결이 제3 도메인 상에 존재하더라도 uPAR의 GPI 연결이 무손상인 경우에만 일어난다 (213). 또한, 무손상 유로키나제 수용체는 인테그린 비트로넥틴에 대한 효율적인 결합에 요구된다 (214). 비트로넥틴의 $\alpha v \beta 3$ 및 다른 수용체는 혈관신생, 세포 부착 및 이동에 관여하고, 따라서 판누스 형성에 관여한다 (215). 정상적인 상황 하에, uPA에 의한 uPAR의 절단은 uPA의 그의 수용체에 대한 및 uPAR의 비트로넥틴 및 PAI-1에 대한 결합의 조절을 곤란하게 할 것이고, 그에 의해 uPA에 의한 플라스민의 생성을 감소시키고 비트로넥틴 수용체 및 PAI-1을 통한 증식 및 혈관신생 신호를 감소시킨다. uPAR에 대한 상기 uPA 친화도의 변화는 GPI 앵커의 탈지질화에 의해 일어날 수 있다. GPI 앵커의 링커 구역에서 uPAR 펩티드에 대한 항체는 단지 GPI 연결만을 인식하고 가용성 uPAR을 인식하지 않는다. 다른 GPI 연결 분자, 예를 들어 Thy-1, Ly-6 및 암배아 항원의 항원 특성에서 상기 및 유사한 변화는 입체형태적 변화에 속하는 것으로 생각되었다 (213). 본 발명은 GPI 연결 성분에 대한 uPA 및 비트로넥틴과의 uPAR 상호작용에 대해 나타난 것과 같이 항체가 시스 및 트랜스로 작용하는 특이적 리간드와의 그들의 반응성을 변경시키도록 상기 분자의 입체형태를 충분히 변경할 수 있어서, 그에 의해 자가면역 질병, 암 및 혈관신생 질병, 예를 들어 자궁내막증을 유발함을 제안한다.
- [0314] uPAR은 비트로넥틴과의 상호작용을 통해 세포 부착을 촉진하고, uPA를 세포 표면에 국제화함으로써 세포 이동 및 침입을 용이하게 한다 (213). 부착과 이동 사이의 균형은 uPAR과 비트로넥틴 상의 동일한 부위에 결합하는 PAI-1에 의해 제어된다 (216). 프로테아제 억제제로서 그의 기능 외에, PAI-1은 혈관신생 동안 모세관 발아에서 필수적인 역할을 한다 (217).
- [0315] 인슐린 저항성 또는 포도당 불내성 상태로서 고인슐린혈증 및 고혈당증은 상기 시스템에서 역할을 하고, 인슐린 및 고혈당증은 모두 PAI-1 유전자 전사를 증가시키는 것으로 나타났고; 인슐린도 매트릭스 메탈로프로테이나제, 예를 들어 MMP-1을 자극한다. 이들은 섬유모세포-유사 윤활막세포에 의해 생산되고, 세포의 매트릭스의 재형성 및 파괴에 관여된다 (54).
- [0316] **천식**
- [0317] 최근의 핀니쉬 연구에서, 생애 첫 7세 동안 복강 질병, 류마티스 관절염 (RA) 및 IDDM의 아동에서 천식의 누적 발생을 비교하였다. 천식은 복강 질병, RA 및 IDDM의 아동에서 이들 질병을 갖지 않는 아동보다 유의하게 더 일반적인 경향이 있었다 (218). 자가면역 또는 면역 매개된 연구의 23건의 간행된 계승 연구로부터의 발견을 대조하는 최근 간행된 연구에서는 질병 연관 유전자의 양성 연결의 약 65%가 18개의 구별되는 클러스터 (cluster) 내로 비-무작위로 매핑 (map)됨을 입증한다 (219). 많은 천식, IDDM 및 복강 질병 유전자가 다른 자가면역 질병 유전자를 또한 포함하는 작은 클러스터 내에 놓인다 (220).
- [0318] 천식 환자가 환경 자극에 대한 과장된 기관지 수축으로 고통받고, 안정기 기도 긴장은 정상 대조군보다 천식 대사에서 더 높다. 안정기 기도 긴장 및 기관지 수축은 기도 평활근 세포 상의 무스카린성 M3 수용체의 자극 및 후속적인 수축을 유발하는 폐 미주신경으로부터 방출된 아세틸 콜린에 의해 제어된다. 아세틸 콜린은 신경절후 신경 상의 M2 무스카린성 수용체를 통해 음성 피드백 루프를 또한 자극하여, 추가의 아세틸 콜린 방출을 방지한다 (221).
- [0319] 천식에서 증가된 미주신경 매개된 기관지 수축은 M2 무스카린성 수용체의 기능의 손상 때문임이 입증되었다.

상기 손상을 유발하는 인슐린의 역할은 당뇨병 및 인슐린 치료된 당뇨병 동물에서 기관지 수축 반응을 검사함으로써 정밀하게 조사되었다 (222). 기관지수축 자극에 대해 저반응성인 치료하지 않은 당뇨병 동물은 인슐린을 사용하는 치료 시에 과도반응성으로 되었다. 저반응성은 기관지에서 염증 세포 (호산구)의 감소된 축적 수준과 연관되었고, 당뇨병 동물의 신경과 연관성이었다. 인슐린을 사용하는 치료는 호산구의 유입을 회복시키고, 과도반응성을 유발시켰다. 뉴런 M2 무스카린성 수용체 기능의 손실은 정전기 상호작용을 통해 M2 수용체에 결합하는 호산구 주염기성 단백질로 인한 것이다. 따라서, 인슐린은 기도 염증의 발달에서 유의한 역할을 하는 것으로 보인다. 또한, 고인슐린혈증은 래트의 뇌 내로 주입된 인슐린이 아세틸 콜린 수준에서 현저한 증가를 유발하므로 보다 높은 안정기 아세틸 콜린 수준 때문일 수 있는 천식 개체에서 보다 높은 안정기 기도 긴장의 원인이 될 수 있다 (98).

[0320] 기도 평활근 과다형성은 만성 천식에서 중요한 조직병리학적 발견이다 (223). 이는 평활근 세포에 의해 분비된 콜라겐 과다형성을 동반하고, 크론 질병에서 평활근 세포 과다형성 및 장벽 비후화와 매우 유사하다 (200). 따라서, 평활근 세포 상에서 발견된 GPI 연결 부착 및 세포 증식 억제 분자 T-카드헤린은 크론 질병에 대해 논의한 바와 동일한 방식으로 관련된다.

[0321] 또한, IGF 및 IGFBP 축이 크론 질병에서와 같이 관련되고, IGFBP의 하향조절을 포함한다. 인슐린은 배양된 인간 난소 세포에서 IGFBP-1 생산의 억제를 유도한다 (138). 따라서, 인슐린 분비의 조절 곤란은 기도 평활근 세포에서 IGFBP 수준을 유사하게 하향조절할 수 있어서, 유리 IGF의 생체이용율을 증가시키고, 이는 평활근 세포 증식을 촉진할 것이다.

[0322] 낭성 섬유증

[0323] 낭성 섬유증(CF)은 호흡기, 소화, 내분비 및 생식계에 침범하는 질병이다. 많은 가능한 돌연변이가 주로 만성 폐쇄성 폐 질병, 간 섬유증, 당뇨병, 담석증 및 관절염을 포함하는 질병 소견에 기여한다. 일차 CF 결함은 분비 상피의 첨단 막에서 시클릭 AMP 매개 클로라이드 상피통과 수송 단백질인 낭성 섬유증 막통과 전도성 조절인자 (CFTR)를 통한 이온 수송의 조절을 곤란하게 만든다 (22). CF에서 CFTR 기능장애는 MUC 1 유전자 과다발현과 함께 CFTR 채널을 연결하는 타이로신 키나제-Src 경로를 통해 뮤신의 과다발현을 일으킨다 (225). 클로라이드의 손상된 방출은 호흡기 (및 장 점막) 내층의 탈수를 일으켜, 점성 점액을 생성시키고, 이는 기도를 막는다.

[0324] 액틴 세포골격의 조직화는 CFTR 분자의 기능에 중대하다. 사이토칼라신 D를 사용한 액틴 세포골격의 부분 파괴는 CFTR 활성화를 유도하였다 (226). 원자힘 현미경에 의해, 액틴 필라멘트가 CFTR 분자와 직접 연관된 것으로 나타났다 (227).

[0325] 세포 운동 및 세포 부착과 관련하여 액틴 세포골격의 생리학적 조절은 유로키나제 플라스미노겐 활성화제 수용체 (uPAR) 발현에 의해 강하게 영향을 받는 것으로 보인다. 이는 p130Cas/Rac-의존 신호전달 경로를 개시하기 위해 비트로넥틴에 대한 uPAR 결합을 필요로 한다 (228). uPAR과 세포골격 연관된 구조체, 예를 들어 인테그린 및 Rho 패밀리 Rho, Rac 및 Cdc42의 작은 GTPase과의 상호작용이 스트레스 섬유, 박판족 (lamellipodia), 주름 (ruffle) 및 사상족의 조립을 위한 액틴 세포골격의 조절에 관여한다.

[0326] uPA 및 비트로넥틴에 대한 uPAR의 결합은 비트로넥틴에 대한 결합이 그의 D1 도메인을 통한 것이더라도 전장 수용체, 특히 그의 GPI 연결의 완전성을 필요로 한다 (213).

[0327] uPAR, 및 액틴 네트워크와 연관된 것으로 나타난 다른 GPI 연결 분자 (229)는 최적 CFTR 기능을 위해 세포골격을 유지하는 것을 책임질 수 있다. GPI 연결 에피토프에 대한 본 발명의 항체의 결합은 유전상으로 손상된 CFTR 분자의 추가의 기능적 악화를 유발하도록 세포골격을 충분히 해체할 수 있다.

[0328] 폐 상피 세포에서 uPAR의 발현 및 uPA에 의한 그의 상향조절과 폐 염증성 조직 재형성에 이은 손상 또는 폐 신 생물에서 상기 시스템의 관여가 보고되었다 (230). 또한, uPAR은 슈도모나스 애틀기노사 (Pseudomonas aeruginosa)에 반응하는 호중구 동원에서 역할을 하는 것으로 나타난다. 피. 애틀기노사는 CF에서 폐에 만성적으로 집락화하고, 폐 기능 감소를 유발하여 사망을 일으킨다. 최근에 uPAR이 결핍되는 마우스 (uPAR^{-/-})가 야생 마우스에 비해 피. 애틀기노사에 대해 반응하는 호중구 동원이 현저하게 감소한 것이 입증되었다. 야생 마우스에서 호중구 동원은 $\beta 2$ 인테그린-의존 기전에 좌우된다 (23). 따라서, 항-GPI 항체 변형된 uPAR은 $\beta 2$ 인테그린-의존 호중구 동원의 상기 기능에서 충분히 손상될 것으로 생각할 수 있다.

[0329] 낭성 섬유증에서 폐 병리학은 세포자멸성 염증 세포의 비효율적 제거에 의해 악화된다. CF 및 비-CF 기관지확장증 환자로부터의 객담은 풍부한 세포자멸성 세포를 함유하고, 이는 정상적인 세포자멸성 세포 제거 기전이 손

상됨을 제시한다 (232).

[0330] 대식세포 표면 상의 GPI 연결 당단백질 CD 14는 세포자멸성 세포의 인식 및 청소를 매개한다 (233). 염증 분해를 일으키는 세포자멸성 세포의 제거는 정상 조직 구조 및 기능에 중대하다. 세포자멸성 세포는 표면 변화를 겪어 포스파티딜 세린을 노출시키고, 이는 식세포성 대식세포에 의해 인식되는 중대한 표면 마커이다 (234). 세포자멸성 세포 상의 포스파티딜 세린의 인식 및 포스파티딜 이노시톨은 CD 14의 GPI 연결을 통해 그들의 내재화를 일으킨다. 세균 지질다당류 (LPS)는 또한 인지질 결합 부위와 동일한 또는 인근 부위에 결합한다 (235). 대식세포 자체는 세포자멸을 겪을 수 있고, 이는 CD14의 하향조절에 앞선다 (236). 따라서, GPI 연결의 성분에 대한 항체는 인식 부위 및 세포자멸성 세포의 내재화를 차단함으로써 세포자멸성 세포의 포식작용의 조절을 곤란하게 만들 수 있고, 또한 CD 14의 하향조절을 유발할 수 있다. 상기 기전은 식세포계의 매우 중요한 성분에 매우 불리할 수 있다. 중성구가 또한 포식작용에 관여하고, 화학주성 자극에 반응하여 염증 부위로 이동한다. GPI 연결 분자인 모노 ADP-리보실 트랜스퍼라제가 호중구 표면 상에서 확인되었고, 신호전달 경로에 관여한다. 상기 분자는 화학주성 동안 세포골격의 재정렬에 관여한다 (237). GPI 연결은 GPI 연결 분자의 액틴에의 회합에 관여한다. 따라서, 항체-손상된 GPI 연결 분자는 화학주성의 조절인자로서 효율적으로 기능할 수 없다.

[0331] 낭성 섬유증은 췌장 외분비 및 내분비 기능장애에 모두 연관된다. CFTR(-/-) 마우스에서 외분비 선포 세포 기능장애는 췌장 선포 세포의 첨단 혈장 막에서 손상된 세포내이입과 연관된다. 이는 내강으로의 도관 중탄산염 분비에 결부된다. 세포내이입은 세포내이입의 활성화와 강하게 연관된 선포 세포 상의 GPI-앵커링된 단백질인 GP-2의 절단과 연관된다. GP-2의 절단은 CFTR(-/-) 마우스에서 감소된다 (238). 이는 항-GPI 항체로 인한 GP-2의 하향조절 및/또는 항체에 의한 GPI 절단 부위의 폐쇄가 낭성 섬유증에서 보이는 바와 같이 세포내이입을 손상시킬 수 있음을 나타낸다.

[0332] 정맥내 투여된 포도당에 반응하는 제1상 C-펩티드는 외분비 기능부전을 갖는 CF 환자에서 유의하게 손상된다. 또한, 저혈당증에 반응하는 피크 글루카곤 분비로서 측정된 알파 세포 기능은 상기 환자에서 감소된다 (239). 손상 및 당뇨병 내당력을 갖는 CF 환자에서 인슐린 감수성은 또한 대조 대상에서보다 더 낮다 (240).

[0333] 폐 질환은 CF에서 이환율 및 사망률의 주요 원인이지만, 질병의 중증도가 CFTR 표현형으로부터 항상 예측될 수는 없다. 유전 및 임상 데이터를 폐 기능 저하율과 상호관련시키는 7세 초과의 전체 스웨덴 CF 연구집단의 추적 연구에서, CF 환자의 동반 당뇨병이 슈도모나스 집락화 및 췌장 기능부전에 비해 폐 기능의 급속한 악화와 가장 유의하게 상호관련됨이 관찰되었다 (241). 또한, 무 또는 중증 돌연변이가 CFTR의 생산의 부재를 일으키고, 이는 췌장 외분비 기능부전과 상호관련되지만 폐 질환의 중증도와 덜 강하게 상호관련됨이 관찰되었다. CF 환자의 비율은 10-15세까지 진단되지 않는다. 기관지확장증을 포함한 경증 폐 질환을 갖는 나이가 더 많은 환자에서는 CF 타입 증상이 존재하지 않지만, 조사시 CFTR 돌연변이를 갖는 것으로 밝혀졌다 (242). 또한, 호흡기 증상 및 염증이 반드시 폐 감염과 상호관련되지 않음이 명백해지고 있다 (243). 폐 기능과 상호관련된, 고해상 전산화 단층 촬영에 의해 가시화된 CF의 기관지병리학은 객담 세포 진단 및 염증성 마커와 상호관련되지 않는 것으로 나타났다 (244).

[0334] 상기 발견은 폐 병리학이 CF에서 진행성이고, 폐 감염에 의해 악화되지만 그에 의존하지 않음을 입증한다. 췌장 병리학, 특히 당뇨병은 폐 기능 열화의 중증도의 가장 중요한 예측인자이다. 또한, 관절병증은 CF에서 동반 질병이고, 여기서 폐 기능 및 감염은 관절염의 존재와 상호관련되지 않는다 (245). 본 발명은 CFTR 돌연변이가 CF 환자를 폐 염증 및 다른 장기 병리학, 예를 들어 CF에서 일반적인 당뇨병을 유발시키는 항-GPI 연결 에피토프 항체의 효과에 특히 감수성으로 만드는 것으로 제안한다.

[0335] 골다공증 및 골감소증

[0336] 인슐린 및 인슐린 유사 성장 인자는 뼈 대사에 영향을 미친다. 당뇨병에서 뼈 형성이 감소되고; 이는 골감소증을 설명할 수 있지만 뼈 조직에서 미세혈관병증이 또한 관여될 수 있다 (246, 247). 증가된 파골세포 활성은 골다공증, 파게트 (Paget) 질병, 뼈 전이 및 악성종양의 고칼슘혈증에서 상승된 뼈 파괴의 원인이다. 파골세포-유사 다핵 세포로부터 단리된 GPI 연결 분자인 파골세포 억제성 펩티드-1 (OIP-1)은 파골세포 활성을 억제하는 것으로 나타났다 (248). 본 발명의 항체는 인슐린 분비의 조절을 곤란하게 만들고 OIP-1 또는 유사한 분자의 작용을 차단하여, 뼈 형성을 감소시키고 파골세포 활성을 증가시키는 것으로 제안된다.

[0337] 편평 태선 및 백색관증

[0338] 몇몇 연구에서, 활성 편평 태선을 갖지만 당뇨병의 가족력이 없는 환자의 42% 이하가 비정상적인 내당력을 갖는 것으로 나타났다. 포도당에 대한 인슐린 반응은 경증 타입 2 당뇨병의 상징이었다 (249, 250).

- [0339] 구강 백색관증이 또한 비정상적인 포도당 대사와 연관된다. 대조군보다 당뇨병 환자에서 유병률이 더 높다 (5). 앞서 당뇨병이 진단되지 않은 환자에서 다른 덜 일반적인 구강 소견은 구강 작열감 증후군, 진균 및 세균 감염, 미각 변화, 타액선증 및 타액분비과다증을 포함하였고, 이는 일반적으로 혈당 조절을 개선하기 위한 치료로 개선되었다 (252).
- [0340] **빈혈**
- [0341] 재생불량성 빈혈은 고인슐린혈증 및 인슐린 저항과 연관된다. 조사된 29명의 환자 중에서 14명은 정상적인 내당력을 갖는 사전에 치료된 환자였고, 8명은 비정상적인 내당력을 갖는 치료된 환자였고, 그중 6명은 당뇨병이 있었고, 7명은 정상적인 내당력을 갖는 새로 진단된 환자였다. 모든 환자는 인슐린 저항성 및 고인슐린혈증을 보였다. 비정상적인 내당력을 갖는 환자는 인슐린 분비가 지연되었고, 이것은 β 세포에서 인슐린 예비력의 악화를 나타내는 것이다 (253).
- [0342] 26명의 재생불량성 빈혈 환자 중에서, 5명은 혈소판 및 적혈구에 GPI-앵커링된 단백질 결함을 보인 반면, 10명의 환자에서 GPI 결함은 단핵구 및 다형핵 세포에서 검출되었다 (254).
- [0343] 다른 종류의 빈혈은 현성 당뇨병과 연관된다. 중증 합병증, 즉, 신병증, 신경병증, 체위성 저혈압 등을 보이는 15명의 타입 1 당뇨 환자는 중증 합병증이 없는 당뇨병에 비해 빈혈을 보였다. 에리트로포이에틴 고갈 이외의 다른 입증가능한 빈혈에 대한 원인은 없었다 (255). 중증 신병증이 없는 당뇨병에서, 빈혈에 대한 에리트로포이에틴의 유사한 반응 감소가 28명의 빈혈이 있는 대상에서 관찰되었지만, 그 원인은 확인할 수 없었다 (256).
- [0344] 인슐린 저항성 개체 또는 당뇨병 환자에서 원인이 불명확한 빈혈에 관련될 수 있는 GPI 연결 분자는 폴레이트 수용체이다. 폴레이트 수용체는 폴레이트 수송 동안 내재화되고 재순환된다 (257). 그러나, 그의 GPI 연결 성분에 대한 항체는 폴레이트 수송을 심각하게 저해할 수 있다. 코발라민과 함께 폴레이트는 테옥시우리딜레이트의 테옥시티미딜레이트로의 전환에 필요한 메틸기를 적혈구 생성에 필요한 DNA 합성에 이용가능하도록 만드는 커플링된 반응에 참여한다. 상기 반응은 발달하는 적혈구 내에 폴레이트의 불충분한 공급에 의해 손상될 수 있다.
- [0345] **발작성 야간 혈색소뇨증**
- [0346] 발작성 야간 혈색소뇨증 (PNH)은 적혈구를 쉽게 용해되도록 하는 GPI 연결 보체 억제제 CD55 및 CD59의 결핍에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. 적혈구 및 백혈구 상에 및 또한 혈소판의 실질적인 집단 (258) 상에 존재하는 상기 결핍은, 그 산물인 글리코실 트랜스퍼라제가 GPI-앵커 생합성의 제1 단계에 참여하는 유전자 돌연변이 (PIG-A)에 의해 유발된다 (259). GPI-결핍 클론이 성장시에 유리한 이유는 여전히 미해결 상태이다.
- [0347] GPI-연결 CD52 분자가 결핍된 세포를 Campath-1H에 의해 선별하는 것이 입증되었다 (260). 유사한 방식으로, GPI 연결 성분에 대한 항체의 존재에 의해 PNH에서 GPI-결핍 클론을 선별할 수 있음이 본원에서 제안된다. 그러나, PIG-A 유전자 결핍은 후천적 체세포 돌연변이이다 (261). 실제로, 많은 PIG-A 유전자 비정상이 3명의 PNH 환자에서 검출되었고, 과립구 및 적혈구모세포의 비정상은 2명의 환자에서 상이하였다 (262). 따라서, GPI 연결 성분에 대한 자가항체의 지속적인 존재가 조혈 간세포 수준에서 체세포 돌연변이를 유도하는 것이 가능하다.
- [0348] 용혈성 빈혈 및 저혈소판증이 빠르게 진행되고 있는 12년 NIDDM 병력의 38세 남성의 사례가 보고되었다. 당뇨병 이외에 미세혈관병성 빈혈에 대한 원인이 존재하지 않았다. 환자는 또한 루푸스 항응고인자 및 항인지질 IgG 항체를 보유하였다. 혈액 투석은 용혈과 저혈소판증을 모두 자연적으로 개선시켰다 (26). 혈액 투석은 병원성 항-GPI 항체 및 그 연구에서 보고된 항체를 제거하는 것으로 추정되었다.
- [0349] **수면 무호흡**
- [0350] 수면 동안 호흡 장애는 개체를 주간 기능의 손상 및 대사 비정상에 걸리기 쉽게 만들 수 있는 흔한 질환이다. 당뇨병 또는 심폐 질환이 없는 150명의 건강한 남성에 대한 연구에서, 수면 무호흡의 유병률은 무호흡-저호흡 지수 (AHI) 컷오프 (cutoff)에 따라 40-60%이었다. 질환의 심도는 손상된 또는 당뇨병 내당력과 밀접하게 관련되었다. 또한, AHI의 증가는 비만과 무관하게 인슐린 저항의 악화와 연관되었다. 알려진 당뇨병이 없는 270명의 대상에 대한 다른 연구에서, 185명은 수면 무호흡이 존재하는 것으로 간주되었다. 비만 및 비-비만 대상 모두에서 인슐린 저항과 상기 환자 사이에 유의한 연관 관계가 존재하였다. 상기 대상에서 인슐린 저항과 고혈압 사이의 관계에 대한 추가의 분석을 통해 질환이 유의하게 관련됨을 확인하였다 (264).

- [0351] **불면증**
- [0352] 수면 불규칙성은 청년과 노인 모두에서 흔히 발생한다. 이것은 숙면 곤란, 빈번한 야간에 깸 및 새벽에 잠에서 깸을 수반한다. 인간이 밤에만 분비하는 송과체 호르몬인 멜라토닌은 밤에 발생하는 용량으로 투여할 때 주간 에 수면을 유도하는 것으로 밝혀졌다. 멜라토닌은 나이가 많은 사람에게서 감소하는 것으로 알려져 있고, 이를 생리학적 수준으로 보충하면 수면을 회복시키는 것으로 밝혀졌다 (265).
- [0353] 멜라토닌의 분비는, 송과체와 시냅스 접촉을 하고 소포로부터 노르아드레날린을 방출하는 상경신경절 뉴런으로부터 보내지는 신호에 의해 제어된다. 노르아드레날린은 cAMP 형성을 통해 멜라토닌 합성을 자극한다 (266). cAMP는 멜라토닌 합성의 끝에서 두번째의 효소, 즉 아릴알킬아민 N-아세틸트랜스퍼라제 (NAT)에 대해 작용한다 (267). 이것은 그의 돌연변이 패턴이 약물 대사에 영향을 주고 특정 암, 음식 알레르기 및 다른 병태에 대해 증가된 감수성을 부여하는 다형성 효소이다 (268-271).
- [0354] 노르아드레날린 분비는 혈장 인슐린 농도에 의해 영향받는다. 건강한 지원자에서 지질 주입에 의한 기저 고인슐린혈증의 유도 및 포도당에 대한 과장된 인슐린 반응은 대조군에 비해 혈장 노르아드레날린 수준을 유의하게 감소시켰다 (272).
- [0355] 따라서, 인슐린 저항과 같은 생리학적 원인에 의한 고인슐린혈증 상태는 혈장 노르아드레날린 수준 감소와 관련 되는 것으로 예상된다. 당뇨 환자는 비-당뇨 환자에 비해 심보상부전 동안 보다 낮은 노르아드레날린 수준을 갖는다 (273). 또한, 타입 I 당뇨 환자는 진단 1년 이내에 저혈당증에 대해 50% 감소된 노르아드레날린 반응을 보인다 (274).
- [0356] 상기 관찰은 멜라토닌 분비의 노화 관련 감소가 건강한 노화 집단에서 포도당 불내성 및 인슐린 저항 증가에 의 해 고인슐린혈증과 관련될 수 있음을 시사한다 (275). 송과체 멜라토닌 생산의 노화 관련 감소는 송과체 조직 의 퇴행보다는 송과체를 자극하는 세로토닌성 및 노르아드레날린성 신경의 퇴행성 변화에 의해 발생하는 것으로 생각된다 (276). 이것은 노화 집단에서 포도당 대사의 변경에 의한 노르아드레날린 부족과 일치하는 것이다.
- [0357] 수면 조절을 제어하는 또다른 인자는 프리온 단백질 (PrP)이다. PrP는 GPI 연결 당단백질이다 (277). 이것은 뇌 및 비-뇌 조직에 존재하고, 높은 수준의 시냅스 분포를 갖고 (이것은 뉴런 기능에서의 중요한 역할을 나타냄), 또한 신장하는 축삭의 표면에서도 발견된다 (278, 279). 정상적인 프리온 단백질은 구리에 결합하고, 생성되는 복합체는 항-산화 활성을 갖는다 (280). 프리온 단백질은 수면 및 많은 호르몬의 일상적인 반복이 현저하게 변경되는 치명적 가족성 불면증을 포함하는 신경변성 질병에 관련되는 것으로 알려져 있다 (281). 프리온 단백질 녹아웃 (knock-out) 마우스는 멜라토닌 수준의 변경 및 빈번한 수면중 깸 및 거의 두배의 짧게 깨어 있는 상태를 보였고, 이것은 상기 단백질의 수면 조절에서의 역할을 나타낸다 (282, 283).
- [0358] 본 발명의 항체는 포도당 대사 및 노르아드레날린 및 멜라토닌 분비에 대한 그의 효과를 변경시키고 또한 GPI-앵커 결합능을 통해 프리온 단백질에 영향을 끼침으로써 양호한 수면 이상 및 병리학적인 프리온-유발 병태에 영향을 줄 수 있다. 또한, 항체는 노르아드레날린 함유 소포의 성분인 세크레토그라닌 1 또는 크로모그라닌 B를 인식한다 (284). 또한, 이것은 노르아드레날린 분비를 조절할 수 없다.
- [0359] **암**
- [0360] 유방, 결장직장, 위장관, 육종, 자궁내막, 전립선, 머리, 목 및 폐를 포함하여 많은 암이 고인슐린혈증, 포도당 불내성, 인슐린 저항 및 간 포도당 생산율의 증가와 연관된 것으로 알려져 있다 (285-289). 1기 또는 2기 유방 암이 있는 223명의 여성에 대한 1992년의 연구는 이들이 441명의 대조군 대상보다 C-펩티드의 유의하게 더 높은 수준의 혈청 수준을 보임을 입증하였다. 유방암의 로그 상대 위험도는 체질량 지수 또는 허리 대 엉덩이 비와 무관하게 로그 C-펩티드 수준과 직접 관계가 성립하였다 (290). 2588명의 대조 여성과 비교한, 조직학적으로 확인된 2569명의 여성 유방암 환자에 대한 보다 최근의 연구는 유방암과 지발성 당뇨병의 관련성을 보여주었고 (291), 증거는 인슐린이 종양 형성을 위한 성장 인자임을 제시한다 (292).
- [0361] 암성 악액질도 포도당 섭취 및 이용성을 감소시키는 포도당 불내성, 전신 포도당 전환율 증가, 포도당신합성 증가 및 인슐린 저항이라는 특징을 갖는다 (293). 호르몬 요법에 의한 인슐린/글루카곤 비의 증가는 래트 모델에서 선택적으로 숙주 동화작용을 지지하고, 종양 성장 속도를 억제하였다 (29). 따라서, 대사 질환의 당뇨병 유발 복합체의 발생을 억제하면 암 발생을 감소시키고, 암성 악액질의 증상을 완화시킬 것이다.
- [0362] 혈관신생, 전이, 암 진행 및 심지어 암 억제에 GPI 연결 분자가 관련됨이 이해되고 있다. 상기 분자의 하나는

유로키나제-타입 플라스미노겐 활성화제 수용체인 uPAR이다. uPAR 발현과 침습성 암 세포 표현형 사이에 강한 상관관계가 존재한다 (295). 그의 리간드 uPA가 결합된 비절단된 GPI 연결 uPAR의 헤파란 술페이트 프로테오글리칸 (HSPG) 및 인테그린 비트로넥틴에 대한 회합은 플라스민을 세포 표면에 집중시켜 단백질 분해를 유도하고, 비트로넥틴의 그의 수용체 $\alpha v \beta 3$ 에 대한 라이게이션은 혈관신생을 촉진시킨다 (211-217). 또한, uPAR은 액틴 세포골격과 상호작용하여 박판족, 주름 및 사상족을 형성시키고 이에 의해 세포 운동을 유도한다 (228).

[0363] uPAR의 정상적인 생리학적 기능은 무손상 GPI 연결을 필요로 하는 uPA에 의한 uPAR의 절단을 통해 제어된다 (213). uPAR의 질병 유발 특성은 본 발명의 항체에 의한 GPI 연결의 차단에 의한 것일 수 있음이 이미 제시된 바 있다.

[0364] 고인슐린혈증은 세포 회합된 HSPG (296) 및 플라스미노겐 활성화제 억제제-1 (PAI-1) (297)의 발현을 증가시킴으로써 uPAR에 의해 유도되는 기전을 강화시킬 때 일정 역할을 수행한다. uPA에 대한 결합 이외에, PAI-1은 비트로넥틴에 결합하고, 종양 이동 및 침습을 용이하게 한다 (298). uPAR-uPA-PAI-1 복합체는 또한 저밀도 지단백질 관련 단백질 (LRP)에 결합하고, 전체 복합체는 암 세포 이동시에 내재화된다. PAI-1은 사상족 형성 및 암 세포 이동 모두를 증가시키는 것으로 밝혀졌다 (299). 또한, PAI-1은 혈관신생에 관련된다. 혈관신생은 PAI-1-/- 마우스의 환상 대동맥에 완전히 존재하지 않았고, 정제된 재조합 PAI-1의 첨가에 의해 회복될 수 있었다 (300).

[0365] 높은 수준의 uPA 및 uPAR은 유방암 환자의 재발 위험의 증가와 연관된다 (301). 또한, uPAR은 갑상선암 (302) 및 난소암 (303)에서 강하게 발현된다. HSPG, 특히 GPI 연결 글리피칸의 상향조절은 특정 암과 연관되었다. 글리피칸 1은 췌장암 및 유방암에서 상향 조절된다 (304, 305). 글리피칸 3은 윌름 (Wilm) 종양, 신경모세포종 및 간모세포종에서 발현된다 (306, 307). 글리피칸은 헤파란-결합 성장 인자의 효능있는 조절인자로 간주되고, IGF-I 및 IGF-II에 의해 자극된다 (308). 인슐린은 IGF 결합 단백질을 억제하여 보다 많은 IGF가 이용가능하도록 만든다 (309). IGF는 다양한 암의 진행에 관련된다 (310). 또한, GPI 연결 분자는 종양 성장의 음성 조절 인자로서 종양 형성의 병태생리학에 관련된다. GPI 연결 T-카드헤린은 IGF를 포함하는 성장 인자에 의해 하향 조절된다 (311). T-카드헤린 유전자의 손실은 췌장, 폐, 위 및 난소암의 발생과 밀접하게 관련되고, 종양 세포를 T-카드헤린 cDNA로 형질감염시키면 염증성 장 질병의 증식 및 침습 활성이 감소된다 (308). 본 발명의 항-GPI 항체를 통한 T-카드헤린의 하향조절 또는 조절 곤란은 T-카드헤린 및 유사한 분자의 음성 성장 조절 역할을 손상시켜 종양 성장에 유리할 수 있다.

[0366] GPI 연결 분자는 종양 세포의 천연 킬러 세포 인식에 관련될 수 있다. UL16 결합 단백질 (ULBP)은 열 충격, 바이러스, 종양 형질전환, 발암물질, UV 등에 의해 야기된 세포 스트레스시에 유도되거나 상향 조절되는 GPI 연결 분자이다. 상기 분자는 NK 세포, NKT 세포, $\gamma \delta$ T 세포 및 $CD8^+$ T 세포 상의 NKG2-D 수용체에 대한 리간드이다. 상기 GPI 연결 ULBP의 차단은 형질전환된 세포를 NK 또는 T 세포 매개 인식으로부터 빠져나가도록 만들 수 있다 (312).

[0367] **HIV**

[0368] 인간 면역결핍 바이러스 타입 1 (HIV-1)은 감염 초기 단계 동안 주로 단핵구/대식세포 친화성 (tropic) 및 비융합 유도성 (non-syncytium inducing, NSI)이다 (313). NSI 바이러스는 공동수용체로서 β -케모킨 수용체 5 (CCR5)를 이용하고, $CCR5^+$ T 세포만을 감염시킨다 (313). 50%의 환자에서, 질병 진행은 융합 유도성 (SI)인 변이체의 출현과 연관되고, 실험되지 않은 T 세포를 포함하여 모든 $CD4^+$ T 세포를 감염시켜 제거한다 (313). 이것은 SI 바이러스가 T-세포 전구체 및 미성숙 흉선세포 상에서 고도로 발현되는 CCR5 및 CXCR4 수용체를 이용하는 능력을 기초로 한다 (314). NSI 표현형 바이러스는 CCR5-결합 β -케모킨 RANTES, MIP-1 α 및 MIP-1 β 에 의해 억제되는 것으로 밝혀졌고; NSI 균주에 의한 감염은 상기 β -케모킨 생산의 증가와 상호관련된다 (315). 주요한 HIV 공동수용체 CCR5 및 CXCR4에 결합하는 케모킨은 HIV의 효능있는 자연 억제제이다. 최근의 데이터는 케모킨이 HIV 감염을 차단하는 능력을 그들의 수용체 결합 능력으로부터 분리시킬 수 있음을 보여주었다 (316).

[0369] 케모킨은 글리코사미노글리칸, 예를 들어 내피 및 다른 세포의 표면 조직 매트릭스에서 발견되는 헤파란 술페이트 프로테오글리칸의 보존 구역에 라이게이션되어 중합됨으로써 세포외 매트릭스에 걸친 구배를 확립한다 (317, 318). 또한, 헤파란 술페이트 프로테오글리칸 (HSPG)은 HIV 당단백질 gp41_{TD}의 세포막 융합 도메인과 상호작용한다. 상기 상호작용은 T 세포 표면 상의 특이적 헤파란 술페이트 프로테오글리칸 결합 도메인과 이루어지고, 공간적으로 불균질하여 막 상의 바람직한 부위에 편재한다 (319). 물리적 제거 또는 IL-8을 사용한 차단에 의

한 헤파란 술페이트 결합 부위의 제거는 gp41_{FD}의 T 세포막과의 상호작용을 폐기시켰다. 그러나, 가용성 헤파란 술페이트 결합된 gp41_{FD}는 막 편재화를 증가시키지 않았다. 따라서, 막 결합된 HSPG는 gp41_{FD}의 세포막에 대한 결합에 필요하다. 세포 활성화는 바이러스 복제를 필요로 하고 막 상호작용이 편재된 부위에 존재하기 때문에, GPI 연결 글리피칸이 gp41_{FD}-HSPG 상호작용을 위한 후보일 가능성이 가장 크다.

[0370] HIV 및 케모킨의 HSPG에 대한 우선적인 결합은 케모킨의 억제 효과를 바이러스 입자 축적 부위에 집중시켜야 한다. 본 발명은 항체가 GPI 연결 성분에 결합하면 억제성 케모킨을 라이게이션하고 그들의 효과를 바이러스에 집중시킬 때 효과가 없도록 GPI 연결 HSPG의 입체형태를 충분히 변경시킬 수 있다. 또한, GPI 연결 유로키나제-타입 플라스미노겐 활성화제 수용체 (uPAR) 및 그의 리간드 (uPA)는 HIV 진행에 유의하게 연관된다. 높은 수준의 혈청 uPAR (suPAR)은 AIDS 환자의 낮은 생존율의 인디케이터인 것으로 밝혀졌다 (320). 유로키나제-타입 플라스미노겐 활성화제 uPA는 HIV-1gp120에 결합하여 대식세포의 HIV-1 감염을 촉진시키는 것으로 밝혀졌다 (321). uPA 및 gp120의 상호작용은 gp120의 기능적으로 중요한 V-3 루프 및 그의 리간드-결합 도메인이 uPAR (321)과의 상호작용에 이용가능한 uPA의 촉매 도메인을 수반한다. gp120의 UPA를 통한 uPAR에 대한 가교는 HIV 공동수용체 기능을 uPAR에 의한 것으로 만들 수 있다.

[0371] gp120에 대한 세포 수용체는 CD4이고 (322), gp120과 CD4 모두가 헤파란 술페이트 프로테오글리칸과의 상호작용을 통해 비트로넥틴에 결합한다 (323). 또한, uPAR은 비트로넥틴에도 결합한다 (214). 비트로넥틴에 대한 $\alpha\text{v}\beta 3$ 수용체는 T 세포 수용체 (TCR) 진입 (engagement) 결과를 결정하는 동시자극 분자이다. $\alpha\text{v}\beta 3$ 에 대한 비트로넥틴 결합은 효율적으로 T 세포의 세포자멸을 유도한다 (324). 이것은 그의 수용체 uPAR에 결합된 gp120을 통한 uPA의 HIV 바이러스 진입이 세포자멸 신호를 인테그린 $\alpha\text{v}\beta 3$ 을 통해 T 세포에 보낼 수 있는 기전을 제공한다.

[0372] 앞에서 설명한 바와 같이, uPA는 uPAR에 진입한 후에 uPAR을 절단하는 능력을 갖는다. 절단된 uPAR은 비트로넥틴에 결합하지 못한다 (214). 비결합된 비트로넥틴은 이어서 그의 수용체 $\alpha\text{v}\beta 3$ 에 진입하지 못할 것이다. 그러나, uPA는 무손상 uPAR 분자만을 절단할 것이고, 절단 부위가 GPI 앵커에서 먼 경우에도, 무손상 앵커가 상기 목적을 위해 필요하다. 포스포리파제 C-처리된 uPAR은 uPA에 의한 절단에 저항성인 것으로 밝혀졌다 (323). 따라서, 본 발명은 GPI 연결 성분에 대한 항체가 uPAR을 입체형태적으로 변경시키고 uPA 절단에 대한 저항성을 유도할 것이라고 제안한다. uPA의 uPAR에 대한 결합은 특이적 uPAR mRNA의 증가와 밀접하게 관련되는 uPAR 발현을 우호적으로 조절한다 (325).

[0373] uPA가 입체형태적으로 변경된 uPAR을 절단할 수 없으면, 비트로넥틴에 결합하여 HIV 바이러스 부착을 위한 결합 부위를 제공할 수 있는 uPAR의 상향조절 및 세포자멸-유도 $\alpha\text{v}\beta 3$ 수용체를 통한 신호전달을 유발할 수 있다. T 세포 세포자멸의 증가는 HIV 감염의 인식되지만 대부분 설명되지 못한 특징이다 (326).

[0374] HIV 감염에서 GPI 연결 분자의 관련성의 다른 측면은 바이러스 입자의 방출 수준이다. 감염된 T 세포에 의해 생산된 HIV 바이러스는 세포막 상에서 지질 뗏목 (raft)으로 격리되는 것으로 알려진 GPI 연결 단백질을 그들의 표면 상에 우선적으로 획득하는 것이 입증되었다 (327). 이러한 분자, 예를 들어 CD55 및 CD59 등은 시험관 내 시험에서 보체 매개된 파괴에 대한 저항성을 부여한다 (328, 329). 감염된 T 세포의 표면 상의 GPI-코팅된 바이러스는 항체와 상호작용하고 다른 감염된 T 세포에 연결될 수 있고, 따라서 SI 바이러스에 의한 융합체 형성을 도울 수 있다.

[0375] 마지막으로, HIV-1 감염은 이상지질혈증, 상승된 포도당 수준 및 감소된 인슐린 감수성과 연관된다. 상기 대사 교란은 고헌성의 항레트로바이러스 요법 (HAART)으로 악화된다 (330). 또한, 높은 수준의 항인지질 항체가 HIV 환자에 존재하는 것도 놀라운 사실이 아닐 수 있다 (331).

[0376] 감염

[0377] 세균, 진균 및 원생동물을 포함하여 감염 유기체는 그들의 표면에 GPI 연결 분자를 발현한다. 이들은 항산균 (mycobacteria), 칸디다 (*Candida*), 리슈만편모충 (*Leishmania*), 주혈흡충 (*Schistosoma*), 편모충 (*Giardia*), 톡소포자충 (*Toxoplasma*), 파동편모충 (*Trypanosoma*), 열원충 (*Plasmodium*) 등을 포함한다 (332-339).

[0378] 최근에, 크루스 파동 편모충 (*trypanosoma cruzi*) 파동편모형 (*trypomastigote*) GPI-류신이 대식세포를 시험관 내에서 시토킨, 케모킨 및 산화질소를 생산하도록 활성화시킴이 입증되었다 (337).

[0379] 외인성 β -케모킨 MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES의 첨가는 크루스 파동 편모충 흡수를 증가시켜 NO 생산 및 투여량-의존 방식의 기생충 복제 조절을 유도한다 (340).

- [0380] 케모킨은 다른 미생물, 예를 들어 바이러스, 미코플라스마 (mycoplasma), 진균 및 연충 (helminth)에 대한 숙주 저항성에서 중요한 역할을 수행한다 (341-345). 케모킨은 세포의 표면 및 조직 매트릭스에서의 이용성을 향상시키기 위해 헤파란 술페이트 프로테오글리칸 (HSPG)에 라이게이션되고 중합되어 세포의 매트릭스에 걸친 구배를 확립한다 (317, 318). HSPG는 막통과, 예를 들어 신데칸 (syndecan) 또는 GPI-앵커링된, 예를 들어 글리피칸이다. 감염원의 표면 단백질은 감염을 억제하기 위해 염증성 케모킨 및 시토킨을 농축함으로써 제1선 방어를 제공하는 숙주 HSPG와 상호작용한다 (346, 347).
- [0381] 감염원이 지질 뱃목에서 GPI 연결 분자에 대한 부착을 통해 비옵소닌 작용에 의해 (non-opsonically) 내재화될 수 있다는 상당한 증거가 존재한다. 이. 콜라이의 병원성 균주는 장 상피 세포 상의 GPI 연결 CD55 분자에 부착하고 세포골격 재배열 및 세포 감염을 유도하는 것으로 밝혀졌다 (348). 이것은 GPI 앵커를 절단하는 것으로 알려진 포스포리파제 C로 세포를 처리함으로써 차단될 것이다 (347). 이. 콜라이에 의한 결합 및 감염에 기인한 스트레스 섬유 재배열은 장 세포의 융합성 단일층으로부터 세포 박리를 유발하는 것을 알 수 있었다.
- [0382] 본 발명은 HSPG 상의 GPI 연결 성분을 인식하는 항체가 케모킨을 감염원 상에 집중시키기 위한 조절이 곤란하여 숙주 제1선 방어를 약화시킬 수 있음을 제시한다. 또한, 유기체의 비옵소닌 작용에 의한 내재화도 유기체가 내재화될 수 있고 분해 또는 감염된 세포가 GPI-신호전달에 의한 액틴 재배열을 통해 내강 (luminal) 표면으로부터 탈착될 수 있는 제1선 방어의 한 성분이다. GPI의 차단은 상기 유기체의 흡수 및 제거를 방지할 것이다.
- [0383] 또한, 감염원으로부터의 독소도 GPI 연결 분자에 결합한다. GPI-앵커링된 단백질에 결합하는 것으로 알려진, 에어로모나스 (*Aeromonas*) 종으로부터의 채널 형성 단백질인 에어로리신은 클로스트리듐 셉티쿰 (*Clostridium septicum*)의 알파 독소에 구조적으로 및 기능적으로 관련된다. GPI-앵커를 합성할 수 없는 돌연변이체 세포주는 에어로리신 및 알파 독소 모두에 비감수성이다 (349). 클로스트리듐 테타니 (*Clostridium tetani*)에 의해 생산된 헬리코박터 파이로리 (*Helicobacter pylori*) vacA 독소 및 파상풍 신경독소 (TeNT)도 결합하여, 클라트린 의존적인 GPI-앵커-불활성화된 세포내이입 경로에 의해 내재화된다고 (350, 351).
- [0384] GPI 연결 분자는 세포내이입 경로에 관련될 뿐만 아니라, 예를 들어 담세관 간세포에서 세포내이입 소포의 일부를 형성한다 (352). 포스포티딜 이노시톨 3-포스페이트는 엔도솜의 성숙에 관여하는 GTPase와 상호작용하는 초기 엔도솜 자가항원 EEA1의 결합을 수행하는 엔도솜 (endosome) 막의 일부인 것으로 보고되었다. 결핵균 (mycobacterial tuberculosis)을 포함하는 포식소체 (phagosome)는 포식리소솜 (phagolysosome)으로 성숙하지 못하고, 카텝신 D의 미성숙 중간체 형태를 갖는다 (353).
- [0385] GPI 연결을 통한 독소의 흡수는 혈액 및 조직 공간으로부터 독소를 제거하기 위해 설계된 보호 기전이고, 본 발명의 항체는 상기 과정을 저해하여 독소가 표적 장기에 도달하도록 만든다고 본원에서 제안된다. 항체-코팅된 GPI 구조의 추가의 내재화는 항체를 포식소체 성숙 및 세포내이입 경로의 세포내 기전과 접촉시켜, 유기체의 세포내 제어 및 독소의 해독을 저해한다.
- [0386] 감염에 반응하여 폴리클로날 또는 모노클로날 T 세포 증식에 의해 또는 직접 유기체의 표면 상의 GPI 연결 분자에 반응하여 항-항-TCR V β 및 항-GPI 성분 항체가 발생한다는 가설은 특히 GPI-보유 기생충 감염에서, 숙주의 포도당 대사가 손상된다는 사실에 의해 입증될 수 있다. 사전에 치료되지 않은, 합병증이 발생하지 않은 열대 열 말라리아에 걸린 남성에서, 공복시 혈장 포도당 및 인슐린 수준은 회복기 동안보다 급성 질병 상태 동안 더 높았다. 2시간 포도당 주입 연구 동안, 혈장 포도당 및 인슐린 농도는 회복기에서보다 질병 상태 동안 유의하게 더 높았다 (354). 주혈흡충증 아동에서, 당뇨병 형제에 비해 ICA 항체의 유병률이 더 높고 제1기 인슐린 반응이 i.v. 당부하 시험 동안 억제된다 (355). 공복시 혈장 인슐린 및 포도당 주입 60분 후 인슐린 수준도 건강한 대조군에서보다 더 높았다. 손상된 내당력이 존재하였다 (356).
- [0387] 고혈당증 및 당뇨병은 대조군에서보다 샤가스 (Chagas) 질병 환자에서 보다 우세하게 존재한다 (357).
- [0388] 또한, 혈당 질환은 칸디다-관련 구내염에서 우세하다. 모든 조사된 50세 이상의 환자의 35%가 이전에 타입 2 당뇨병으로 진단되지 않았고, 36%는 손상된 내당력을 보유하였다 (358).
- [0389] 결핵균 (mycobacterial tuberculosis) 감염에서, 인슐린 분비 증가, 고혈당증 지속 및 만성 질병에서 중증 당뇨병의 발생이 보고되었다 (359). 유사하게, 2년 초과 동안 지속된 나병에서, 당뇨병 내당력 곡선이 공통적으로 관찰된다 (360).
- [0390] **면역조절**
- [0391] 많은 GPI 연결 분자가 면역 반응 조절에 관련된다. 이들 분자는 특히 호중구 및 단핵구 상의 GPI-80 (361), 호

중구 상의 CD16 (362), 장 상피내 림프구, 및 NK 세포 (363), LFA-3, 림프구 기능 항원 (364)를 포함하는 순환 림프구의 세브세트 상의 CD160, IL-2 유도 신호를 조절하는 CD48 (365) 및 혈관 내피 세포 상의 CDw109 (366)를 포함한다. 면역 반응은 노화에 따라 손상되고 (367), GPI 연결의 성분에 대한 항체가 이러한 현상의 원인이 될 수 있다.

결론

상기 개시 내용으로부터 도출되는 통합적인 개념은 노화 과정과 관련되는 유전적 소인 또는 병태를 갖거나 갖지 않는 감염 또는 비-감염 기원의 대부분의 질병은 상기 설명된 다중특이적 자가항체의 출현에 의해 명백해지거나 악화된다는 것이다. 대부분의 인구집단은 혈액 포도당 수준, 인슐린 수준, 인슐린 및/또는 GPI 연결 분자, 자가항체 및 인지질에 의해 인식되는 다른 조절 분자에 의해 조절되거나 이들 분자에 영향을 주는 다른 호르몬 수준에 의해 영향받는 모든 계통 및 장기를 손상시키는 상기 자가항체를 생성시킨다. 상기 자가항체는 잠재적으로 노화 및 노화 관련 질병을 가속시키고, 압을 촉진하고, 유전적 소인에 기반하든 그렇지 않든 질병의 소견을 매개하고, 감염원에 대한 제1선 방어를 저해한다. 즉, 개별적인 감수성에 따라 그의 일부가 상기 설명된 하나 이상의 병태를 야기하는 자가항체의 생산이라는 근원적인 병원성 문제가 존재한다. 이와 유사하게, 임의의 주어진 약물에 대해, 약물의 부재 하에서는 존재하지 않을 하나 이상의 부작용이 존재할 수 있다.

하기 표는 본 발명에 따른 치료 또는 진단에 적합한 질병을 요약하고, 각각의 질병과 본원 및 W099/05175에 개시된 중추적인 질병 기전 사이의 연관성을 제공한다. 표에서, 칼럼 A의 스코어 (+)는 질병이 비정상적인 경구 내당력 (OGTT에서)과 연관됨을 나타내고, 칼럼 B의 스코어는 질병이 항인지질 항체가 존재하는 것임을 나타내고, 칼럼 C의 스코어는 질병이 GPI 연결 분자가 수반되는 것임을 나타내고, 칼럼 D의 스코어는 질병이 비정상적인 인슐린 수준 또는 인슐린 저항과 연관됨을 나타내고, 칼럼 E의 스코어는 질병이 당뇨병에서 보다 흔함을 나타내고, 칼럼 F의 스코어는 질병이 타입 1 또는 2 당뇨병의 발생 위험의 증가와 연관됨을 나타낸다.

하기 표에서 스코어 (+)의 부재는 관련 연관성이 보고되지 않았거나 존재하지 않음을 나타내는 것이 아니라, 단지 본 발명자들이 상기 연관성에 대한 임의의 문헌상의 보고도 현재 알고 있지 않는다는 것을 나타냄을 알아야 한다.

표 1

질병	A	B	C	D	E	F
건선	+		+	+		+
습진	+					
백반증			+	+	+	
흑색가시세포증	+			+		
원형탈모증				+		
알츠하이머	+		+	+		
정신분열병	+			+		+
우울증				+		+
파킨슨병	+		+	+		
편두통	+	+				
다발성 경화증	+	+	+		+	
중증 근무력증		+	+	+		
근위축성 측삭 경화증 및 다른 운동 신경원성 질환	+		+	+		+
진행성 핵상 마비, 픽 질병 및 다른 신경변성 질병			+			
갑상선 질병			+		+	+
복합 내분비선 신생물 타입 2A 및 B			+			
쿠싱 증후군	+		+			+
애디슨 질병			+			+
PCOS 성선기능저하증	+		+	+		+
남성의 조기 대머리				+		
비만				+		
증후군 X			+	+		
재발성 태아 소모		+			+	+
재발성 자연 유산		+			+	+
재발성 혈전증		+			+	

전신 루푸스 홍반증		+				+
복강 질병			+		+	+
자가면역 위 질병			+		+	
염증성 장 질병		+	+			
류마티스 관절염	+		+	+		
강직성 척추염	+			+		
천식			+	+	+	
낭성 섬유증			+			+
골다공증 및 골감소증			+		+	
편평 태선	+			+		
백색판증	+				+	
재생불량성 및 다른 빈혈	+		+	+	+	
발작성 야간 혈색소뇨증			+			
수면 무호흡	+			+		
불면증	+		+	+		+
암	+		+	+	+	+
HIV	+	+	+	+		
감염			+		+	
면역조절 질병			+			

[0397] 제약 조성물

[0398] 제8 측면에서, 본 발명은 본 발명의 제1 측면의 펩티드, 항체 또는 동등한 리간드, 또는 본 발명의 제2 또는 제3 측면의 핵산 분자, 또는 본 발명의 제4 측면의 벡터, 또는 본 발명의 제5 측면의 숙주 세포를 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 아래에서 상세히 제시되는 바와 같이 치료 또는 진단 시약, 백신, 또는 다른 면역원성 조성물로서 적합할 수 있다.

[0399] 제약 조성물은 본 발명에 따른 펩티드의 조합물을 포함할 수 있다 (예를 들어, 본원의 실시예 6 및 7 참조). 상기 펩티드는 단량체로서 조성물 내로 포함될 수 있거나, 이중 또는 다중 사슬을 형성하도록 연결될 수 있다. 상기 사슬은 단량체 성분 분자들 사이에 링커 요소를 포함할 수 있거나 별법으로 포함하지 않을 수 있다.

[0400] 제약 조성물은 바람직하게는 치료 유효량의 본 발명의 펩티드, 항체 또는 동등한 리간드, 핵산 분자, 벡터 또는 숙주 세포를 포함해야 한다. 본원에서 사용되는 용어 "치료 유효량"은 표적 질병 또는 상태를 치료, 개선 또는 예방하거나, 검출가능한 치료 또는 예방 효과를 보이기 위해 필요한 치료제의 양을 의미한다. 임의의 화합물에 대해, 치료 유효 용량은 예를 들어 신생 세포의 세포 배양 분석에서, 또는 동물 모델, 보통 마우스, 토끼, 개 또는 돼지에서 초기에 평가될 수 있다. 또한, 동물 모델을 사용하여 적절한 농도 범위 및 투여 경로를 결정할 수 있다. 이어서, 상기 정보를 사용하여 인간에서 유용한 투여량 및 투여 경로를 결정할 수 있다.

[0401] 인간 대상에 대한 정확한 유효량은 질병 상태의 심도, 대상의 전체적인 건강, 대상의 연령, 체중 및 성별, 식이, 투여 시간 및 빈도, 약물 조합(들), 반응 특이성, 및 치료법에 대한 내성/반응에 의해 결정될 수 있다. 상기 양은 통상적인 실험으로 결정할 수 있고, 의사가 판단할 수 있다. 일반적으로, 효과적인 투여량은 0.0001 mg/kg 내지 50 mg/kg, 바람직하게는 0.001 mg/kg 내지 10 mg/kg, 보다 바람직하게는 0.05 mg/kg 내지 10 mg/kg, 훨씬 더 바람직하게는 0.1 mg/kg 내지 10 mg/kg일 것이다. 조성물은 환자에게 개별적으로 투여되거나 또는 다른 물질, 약물 또는 호르몬과 조합하여 투여될 수 있다.

[0402] 0.005 mg/kg 내지 0.05 mg/kg의 투여량으로 본 발명에 따른 펩티드를 포함하는 조성물은 유의한 바람직하지 않은 부작용을 보이지 않으면서 인간 환자에서 유용한 치료 효과를 제공하는 것으로 밝혀졌다 (본원의 실시예 6 및 7 참조). 따라서, 본 발명자들은 보다 적은 투여량, 동등한 투여량, 또는 보다 많은 투여량의 펩티드를 본 발명의 조성물에 사용할 수 있다고 생각한다. 따라서, 바람직한 투여량은 적어도 0.001 mg/kg, 적어도 0.002 mg/kg, 적어도 0.003 mg/kg, 적어도 0.004 mg/kg, 적어도 0.005 mg/kg, 적어도 0.006 mg/kg, 적어도 0.007 mg/kg, 적어도 0.008 mg/kg, 적어도 0.009 mg/kg, 적어도 0.01 mg/kg, 적어도 0.015 mg/kg, 적어도 0.02 mg/kg, 적어도 0.03 mg/kg, 적어도 0.04 mg/kg, 또는 적어도 0.05 mg/kg의 본 발명에 따른 펩티드를 포함할 수 있다. 또한, 바람직한 투여량은 1 mg/kg 미만, 0.9 mg/kg 미만, 0.8 mg/kg 미만, 0.7 mg/kg 미만, 0.6 mg/kg 미만, 또는 0.5 mg/kg 미만의 본 발명에 따른 펩티드를 포함할 수 있다. 바람직한 투여량은 0.001 mg/kg 내지 1.0 mg/kg, 0.0025 mg/kg 내지 0.075 mg/kg, 또는 0.005 mg/kg 내지 0.05 mg/kg의 본 발명에 따른

펩티드를 포함할 수 있다.

- [0403] 제약 조성물은 또한 치료제의 투여를 위한 제약상 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 상기 담체는 담체 자체가 조성물이 투여되는 개체에 유해한 항체 생산을 유도하지 않고 과도한 독성을 발생시키지 않으면서 투여될 수 있는 항체 및 다른 폴리펩티드, 유전자 및 다른 치료제, 예를 들어 리포솜을 포함한다. 적합한 담체는 큰, 느리게 대사되는 거대분자, 예를 들어 단백질, 다당류, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 중합체 아미노산, 아미노산 공중합체 및 불활성 바이러스 입자일 수 있다.
- [0404] 제약상 허용되는 염, 예를 들어, 무기산 염, 예를 들어 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 포스페이트, 술페이트 등; 및 유기산의 염, 예를 들어 아세테이트, 프로피오네이트, 말로네이트, 벤조에이트 등이 본 발명에 사용될 수 있다. 제약상 허용되는 담체에 대한 상세한 내용은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., NJ, 1991)]에서 볼 수 있다.
- [0405] 치료 조성물에서 제약상 허용되는 담체는 추가로 물, 염수, 글리세롤 및 에탄올과 같은 액체를 포함할 수 있다. 추가로, 보조 물질, 예를 들어 습윤제 또는 유화제, pH 완충 물질 등이 상기 조성물에 존재할 수 있다. 상기 담체는 환자에 의한 복용을 위해 제약 조성물의 정제, 알약, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로의 제제화를 가능하게 한다. 제제화된 후, 본 발명의 조성물은 대상에 직접 투여될 수 있다. 치료되는 대상은 동물일 수 있고; 특히, 인간 대상을 치료할 수 있다.
- [0406] 본 발명에 사용되는 제약 조성물은 경구, 정맥내, 근육내, 정맥내, 골수내, 경막내, 뇌실내, 피부통과, 경피, 피하, 복강내, 비내, 장관, 국소, 설하, 질내 또는 직장 수단을 포함하고 이로 제한되지 않는 임의의 수의 경로에 의해 투여될 수 있다. 유전자 총 또는 과하분사기 (hypospray)도 본 발명의 제약 조성물을 투여하기 위해 사용될 수 있다 (예를 들어, www.powderject.com 참조). 일반적으로, 치료 조성물은 액체 용액 또는 현탁액으로서 주사가능액으로 제조할 수 있고, 주사 전에 액체 비히클 중에 용해 또는 현탁시키기 적합한 고체 형태도 제조할 수 있다.
- [0407] 조성물의 직접 전달은 일반적으로 피하, 복강내, 정맥내 또는 근육내 주사에 의해 달성되거나, 또는 조직의 간질 공간에 전달될 것이다. 투여 치료는 단일 투여량 계획 또는 다중 투여량 계획에 의한 것일 수 있다.
- [0408] 한 방법에서, 상기 설명된 문제가 되는 자가항체를 코딩하는 유전자의 발현은 발현 차단 기술을 사용하여, 예를 들어 내부에서 생성되거나 별개로 투여된 안티센스 핵산 분자 (상기 설명된 바와 같은)의 사용에 의해 억제될 수 있다. 유전자 발현의 변형은 자가항체를 코딩하는 유전자의 조절, 5' 또는 제어 구역 (시그널 서열, 프로모터, 인핸서 및 인트론)에 상보성 서열 또는 안티센스 분자 (DNA, RNA, 또는 PNA)를 설계함으로써 달성할 수 있다. 유사하게, 억제는 "삼중 나선" 염기쌍 방법을 사용하여 달성할 수 있다 (문헌 [Gee, J.E. et al. (1994) In: Huber, B.E. and B.I. Carr, Molecular and Immunologic Approaches, Futura Publishing Co., Mt. Kisco, NY] 참조). 또한, 상보성 서열 또는 안티센스 분자는 전사체가 리보솜에 결합하는 것을 억제함으로써 mRNA의 번역을 차단하도록 설계될 수도 있다. 상기 올리고뉴클레오타이드는 투여될 수 있거나 또는 발현 생체 내에서의 발현으로부터 계내에서 생성될 수 있다.
- [0409] 유전자 치료를 사용하여 대상에서 관련 세포에 의한 본 발명의 펩티드의 내인성 생산을 실시할 수 있다. 유전자 치료는 생체 내에서 또는 생체 외에서 수행될 수 있다. 생체 외에서의 유전자 치료는 환자 세포의 분리 및 정제, 치료 유전자의 도입 및 유전상으로 변경된 세포의 환자 내로의 재도입을 필요로 한다. 이와 대조적으로, 생체 내에서의 유전자 치료는 환자의 세포의 분리 및 정제를 필요로 하지 않는다.
- [0410] 치료 유전자는 일반적으로 환자에게 투여하기 위해 "패키징 (packaging)"된다. 유전자 전달 비히클은 비-바이러스, 예를 들어 리포솜, 또는 복제-결핍 바이러스, 예를 들어 아데노바이러스 (문헌 [Berkner, K.L., in Curr. Top. Microbiol. Immunol., 158, 39-66 (1992)] 또는 아데노 관련 바이러스 (AAV) 벡터 (문헌 [Muzyczka, N., in Curr. Top. Microbiol. Immunol., 158, 97-129 (1992)] 및 미국 특허 5,252,479 참조)일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 펩티드를 코딩하는 핵산 분자는 복제-결핍 레트로바이러스 벡터의 발현을 위해 공학처리될 수 있다. 상기 발현 구성체는 이어서 분리되고, 펩티드를 코딩하는 RNA를 포함하는 레트로바이러스 플라스미드 벡터로 형질도입된 패키징 세포 내로 도입되고, 이에 의해 패키징 세포가 이제 목적하는 유전자를 포함하는 감염성 바이러스 입자를 생산하게 된다. 상기 생산자 세포는 생체 내에서 세포를 공학처리하고 폴리펩티드를 생체 내에서 발현시키기 위해 대상에게 투여될 수 있다 (문헌 [Chapter 20, Gene Therapy and other Molecular Genetic-based Therapeutic Approaches, (및 여기에 인용된 참조문) in Human Molecular Genetics (1996), T Strachan and A P Read, BIOS Scientific Publishers Ltd]).

- [0411] 다른 방법은 치료 유전자가 직접 혈류 또는 근육 조직에 주사되는 "네이키드 (naked) DNA"의 투여이다.
- [0412] 또한, 본 발명의 펩티드, 핵산 분자, 벡터 및 숙주 세포는 질병 유발 자가항체에 대한 항체를 생성시키기 위한 백신에 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 상기 측면은 상기 설명된 본 발명의 임의의 하나의 실시태양에 따른 펩티드, 핵산 분자, 벡터 또는 숙주 세포를 포함하는 백신 조성물을 제공한다. 본 발명에 따른 백신은 예방 (즉, 질병 억제) 또는 치료 (즉, 그 발생 후에 질병의 치료)를 위한 것일 수 있다. 상기 백신은 대체로 그 자체가 조성물을 투여한 개체에 유해한 항체를 생산하지 않는 임의의 담체를 포함하는, 상기 설명된 바와 같은 제약상 허용되는 담체와 조합하여 면역처리 펩티드 또는 핵산을 포함한다. 상기 담체는 면역자극제 ("아주반트 (adjuvant)")로서 기능할 수 있다. 본 발명의 백신 조성물에 사용될 수 있는 아주반트는 미네랄 함유 아주반트 (히드록시드, 포스페이트, 술페이트 등을 포함할 수 있는 무기 염, 예를 들어 알루미늄염 및 칼슘염), 오일 에멀전, 사포닌 제제, 비로솜 (virosome) 및 바이러스-유사입자, 세균 및 미생물 유도제, 인간 면역 조절 물질, 생체결합제 및 점막점착제, 마이크로입자, 리포솜, 폴리옥시에틸렌 에테르 및 폴리옥시에틸렌 에스테르 제제, 폴리포스파젠 (PCPP), 무라밀 펩티드, 이미다조퀴놀론 화합물, 티오세미카르바존 화합물 및 트립탄트린 화합물, 또는 이들의 조합물을 포함하고, 이로 제한되지 않는다.
- [0413] 또한, 펩티드는 세균 유독소, 예를 들어 디프테리아, 파상풍, 콜레라, 헬리코박터 파이로리 및 다른 병원체로부터의 유독소에 컨쥬게이팅될 수 있다. 본 발명에 따른 펩티드는 링커 요소 및 담체와 함께 또는 이들을 포함하지 않은 상태로, 단독으로 또는 서로 조합되어, 그들의 효능을 증진시키도록 고안된 약제와 함께 또는 단독으로, 단일, 이중 또는 다중 사슬로 사용될 수 있다.
- [0414] 펩티드는 위 내에서 분해될 수 있으므로, 펩티드를 포함하는 백신은 바람직하게는 비경구로 투여된다 (예를 들어, 피하, 근육내, 정맥내, 또는 피부내 주사). 비경구 투여에 적합한 제제는 항산화제, 버퍼, 정균제 및 제제를 피투여자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질을 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액, 및 현탁제 또는 비후제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다.
- [0415] 본 발명의 백신 제제는 단위 투여 또는 다중 투여 용기, 예를 들어 밀봉 앰플 및 바이알에 제공될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 담체의 첨가만을 필요로 하는 동결건조된 조건으로 보관될 수 있다. 투여량은 백신의 특이적 활성에 의존할 것이고, 통상적인 실험에 의해 쉽게 결정할 수 있다.
- [0416] 본 발명의 상기 측면은 또한 상기 설명된 본 발명의 임의의 하나의 실시태양에 따른 펩티드 또는 백신 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체를 질병 또는 질환에 대해 예방접종하는 방법을 포함한다.
- [0417] 본 발명의 조성물을 단일 투여로 환자에게 연장된 기간에 걸쳐, 예를 들어 1일 이상, 1주 이상, 1개월 이상 또는 수개월 이상 동안 전달하는 것이 바람직할 수 있다. 상이한 서방형, 데포 (depot) 또는 삽입 투여 형태가 본 발명자들에 의해 고려된다. 예를 들어, 투여 형태는 체액 중에서의 용해도가 낮은 펩티드의 제약상 허용되는 비독성 염을 포함할 수 있다. 추가로, 펩티드는 예를 들어 주사에 적합한 첨가제와 함께 겔, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 겔에 제제화될 수 있다. 주사를 위한 다른 종류의 서방형 데포 제제는 US 3,773,919에 기재된 바와 같이 느리게 분해되는, 비독성의 비-항원 중합체, 예를 들어 폴리락트산/폴리글리콜산 중합체에 봉입 분산된 펩티드 또는 염을 포함할 것이다. 적합한 서방형, 데포 또는 삽입 제제는 당업자가 확인할 수 있다.
- [0418] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 혈액, 혈장 또는 혈청 샘플 또는 다른 체액을 자가면역 항체의 표적의 존재 하에 상기 설명된 본 발명의 임의의 하나의 실시태양에 따른 펩티드와 접촉시키고, 표적에 특이적으로 결합하는 천연 자가항체의 양을 평가하는 것을 포함하는, 자가면역 항체의 존재 또는 수준에 대해 개체를 진단하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 자가면역 항체에 결합할 수 있는 표적 분자가 결합을 위해 펩티드와 특이적으로 경쟁하는 경쟁 결합 분석을 수반한다. 이러한 방식으로, 펩티드는 개체에 존재하는 자가면역 항체의 존재 및 양을 검출하기 위해 사용될 수 있다. 상기 분석은 방사선 면역분석, 웨스턴 블롯 분석, 형광 활성화된 세포 분류 (FACS) 또는 ELISA 기술을 기초로 할 수 있다. 대상, 대조군 및 생검 조직으로부터의 질병 샘플에서 발현된 자가항체의 양은 상기 방식으로 표준값과 비교할 수 있다. 표준값과 대상의 측정값 사이의 편차는 질병을 진단하기 위한 파라미터를 확립한다. 진단 분석은 자가면역 항체의 부재, 존재 및 과다 발현을 구별하고 치료 개입 동안 폴리펩티드 수준의 조절을 모니터링하기 위해 사용될 수 있다. 또한, 상기 분석은 동물 연구에서, 임상 시험에서 또는 개별 환자의 치료를 모니터링할 때 특정한 치료 목적의 처치법의 효능을 평가하기 위해 사용될 수 있다.
- [0419] 상기 방법은 표지된 펩티드가 표적 분자와 복합체를 형성하기 위해 자가항체와 경쟁하도록 표지된 펩티드를 이

용할 수 있다. 상기 분석에서, 복합체에 결합된 표지의 양은 샘플에 존재하는 자가항체의 농도에 반비례한다. 펩티드는 복합체 형성이 효소의 활성을 억제하거나 불활성화시키도록 효소로 표지될 수 있다. 방법으로, 펩티드는 방사성 또는 형광 표지될 수 있다. 다른 방식에서, 표적 분자는 자가면역 항체가 표적 분자에 결합하면 효소를 활성화시켜 분광광도법으로 측정가능한 변색을 야기하도록 기질에 연결된 효소에 결합될 수 있다. 표적 분자는 기질에 연결된 효소에 결합되어, 샘플과 접촉될 수 있도록 계량봉(dipstick) 상에 존재할 수 있다.

[0420] 상기 모든 방법에서, 표적 분자는 바람직하게는 항-TCR V β 폴리클로날 또는 모노클로날 면역글로불린 분자 또는 인간 또는 임의의 동물 종에서 T 세포 수용체 V β 사슬 상의 적어도 하나의 에피토프를 확인하는 그의 임의의 일부일 수 있다.

[0421] 자가항체의 검출을 용이하게 하기 위해, 본 발명은 상기 설명된 본 발명의 임의의 하나의 실시태양에 따른 펩티드; 항-TCR V β 폴리클로날 또는 모노클로날 표적 면역글로불린 분자 또는 T 세포 수용체 V β 사슬 상의 적어도 하나의 에피토프를 확인하는 그의 임의의 일부; 및 자가면역 항체와 표적 면역글로불린 분자 사이의 결합 반응 검출에 유용한 시약을 포함하는 진단 키트를 제공한다. 상기 키트는 질병 또는 질병에 대한 감수성을 진단하는데 매우 유용할 것이다.

[0422] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 본 발명의 제1 측면에 따른 하나 이상의 펩티드를 포함하는 어레이를 제공한다. 상기 어레이는 질병 또는 질병에 대한 감수성의 진단에 유용하다. 최근의 펩티드, 단백질 및 항체 어레이 분야에 있어서의 발전에 의해 매우 많은 폴리펩티드의 동시 검출이 가능하다. 필터 막 상의 저밀도 단백질 어레이, 예를 들어 범용 단백질 어레이 시스템 (Ge H, (2000) Nucleic Acids Res. 28(2), e3)은 96웰이 존재하는 광학적으로 편평한 유리판에 대한, 표준 ELISA 기술 및 스캐닝 CCD (charge-coupled device) 검출기를 사용한 어레이된 항원의 영상화를 허용한다. 임상 분석물의 동시 검출을 가능하게 하는 면역 센서 (Immuno-sensor) 어레이가 개발되었다. 상기 단백질 어레이를 사용함으로써, 혈액, 예를 들어 건강하거나 질병에 걸린 대상의 혈청에서, 및 약물 치료 전 및 후의 환자에서 단백질 발현 (예를 들어 자가항체)의 프로필을 평가할 수 있다.

[0423] 대안적인 실시태양에서, 본 발명의 제1 측면의 생물학적으로 발현된 또는 합성된 펩티드에 대해 생성된 폴리클로날 또는 모노클로날 항체 또는 동등한 리간드는 자가항체 또는 그에 대해 제조된 중화 항체의 존재를 정성적으로 또는 정량적으로 검출하기 위한 분석 기술에 사용될 수 있다.

[0424] 본 발명의 다양한 측면 및 실시태양은 이제 특정 펩티드를 참고로 하여 아래에서 보다 상세하게 예를 들어 설명할 것이다. 본 발명의 범위를 벗어나지 않으면서 상세한 내용에 대한 변형을 수행할 수 있음을 이해할 것이다.

[0425] [실시예]

[0426] 실시예 1: 항체 서열결정

[0427] 방법

[0428] 총 RNA 분리

[0429] 폴리 A⁺ mRNA를 구아니디늄 이소티오시아네이트 방법을 사용하여 항-항-TCR V β 및 GPI 연결의 성분을 인식하는 항체를 분비하는 10⁹개의 동결된 모노클로날 세포로부터 추출하였다. 총 RNA 단리는 Ambion RNAqueous 키트 (Cat No.1912, Lot No.019K0158)를 사용하여 수행하였다. 약 0.3 mg의 동결된 하이브리도마 세포를 5 ml 용해/결합 용액에 재현탁시켰다. 용해 후에, 5 ml의 64% 에탄올을 첨가하여 혼합하고, 용해물/에탄올 혼합물을 RNAqueous 필터 유닛에 적용하고, 원심분리하여 RNA를 필터 매트릭스에 결합시켰다. 이어서, 필터를 700 μ l 세척 용액 No.1로 1회, 500 μ l 세척 용액 2/3으로 2회 세척하고, 각각의 세척 단계 후에 원심분리하였고, 최종 세척 후에 최종 원심분리 단계를 수행하였다. 2 x 60 μ l의 예열된 (95 $^{\circ}$ C) 용출 용액을 필터의 중앙에 적용하고 원심분리하여 RNA를 필터로부터 용출시켰다. 용출된 RNA를 0.5 x 부피의 염화리튬으로 -20 $^{\circ}$ C에서 철야 침전시켰다. 차가운 70% 에탄올로 세척한 후, RNA 펠렛을 공기 건조시키고, 20 μ l 멸균수에 재현탁시켜 -70 $^{\circ}$ C에서 보관하였다.

[0430] 제1 가닥 cDNA로의 RNA의 역전사

[0431] 상보성 DNA 가닥을 상기 분리한 1 μ g의 RNA를 사용하여 제조하였다.

[0432] 역전사 반응은 Ambion Retroscript 키트 (Cat No.1710, Lot No. 078K0262)를 사용하여 다음과 같이

설정하였다.

- [0433] μl
- [0434] 1 RNA (1 μg)
- [0435] 4 dNTP 믹스 (각각 2.5 mM)
- [0436] 2 올리고 dT 제1 가닥 프라이머
- [0437] 9 멸균수
- [0438] 상기 용액을 75℃에서 3분 동안 인큐베이팅한 후, 얼음 위에 두었다. 이어서, 다음을 첨가하였다:
- [0439] μl
- [0440] 2 10 x 교대 (Alternative) RT-PCR 버퍼
- [0441] 1 태반 RNAase 억제제
- [0442] 1 M-MLV 역전사효소
- [0443] 반응을 42℃에서 90분 동안 진행시키고, 92℃에서 10분 동안 인큐베이션하여 불활성화시켰다. 이어서, 반응물을 -20℃에서 보관하였다.
- [0444] Ig 중쇄 및 경쇄 단편의 중합효소 연쇄 반응
- [0445] 상기 제조한 제1 가닥 cDNA를 사용하여 마우스 Ig 프라이머 세트 (Appendix 1, 노바젠 (Novagen), Cat. No. 69831-3, Lot No. N14754)를 제조자의 지시에 따라 중쇄 및 경쇄 Ig 단편의 PCR에 대해 사용하였다.
- [0446] 반응물을 -20℃에서 필요할 때까지 보관하였다.
- [0447] PCR 산물의 클로닝
- [0448] 서열결정을 용이하게 하기 위해 모든 PCR 산물을 블런트 (Blunt)-말단 클로닝 시스템에 클로닝하였다. 사용된 시스템은 pSTBlue-1 Perfectly Blunt™ Cloning (노바젠, Cat. No. 70191-3) 및 Zero Blunt™ PCR 클로닝 키트 (인비트로젠, 25-0162)이었다. 이어서, 산물을 표준 절차에 의해 서열을 결정하였다.
- [0449] 결과
- [0450] 중쇄 및 경쇄 가변 구역에 대해 얻은 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열을 도 1A 및 1B (서열 1 내지 4)에 제시하였다. 초가변 구역을 추정하여 도 1A 및 1B (서열 6 내지 16)에 밑줄로 표시하였다.
- [0451] 실시예 2: 동종이량체 CDR 펩티드
- [0452] Fmoc 펩티드 합성에 의해 합성하고 이량체화시켜 동종이량체를 형성한 각각의 초가변 구역 서열 (CDR-L1-3 및 CDR-H1-3, 서열 6 내지 16)에 N 말단 시스테인을 첨가하였다. 몇몇의 각각의 동종이량체를 비오틴화시킨 후, 비오틴화된 동종이량체를, 플루오레세인화된 안티비오틴을 제2 단계 시약으로 사용하여 인간 췌장 α 세포 (인디케이터 인간 조직으로 사용됨)에 결합하는 그들의 능력에 대해 형광 현미경으로 시험하였다. CDR-H2 (서열 8), CDR-H3 (서열 10) 및 CDR-L3 (서열 16)으로부터의 동종이량체가 췌장 α 세포에 결합함이 밝혀졌다. 이어서, 비오틴화되지 않은 동종이량체 펩티드를, 항-TCR V β 항체 및 인지질의 인디케이터로서의 카디오리핀에 대해 결합하는 능력에 대해 ELISA에 의해 시험하였다 (표 2).

표 2

- [0453] 모노클로날 항-항-TCR V β 항체 또는 동종이량체 펩티드, CDR-H2, CDR-H3 및 CDR-L3의 항-TCR V β 항체에 대한 결합을 보여주는 ELISA의 광학 밀도 판독치

항원	항-항-TCR V β 항체	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L3
항-TCR V β 항체	0.806 $\pm$ 0.056 [#]	0.307 $\pm$ 0.018 [*]	0.182 $\pm$ 0.009 [*]	0.243 $\pm$ 0.008 [*]
배양 배지 [#] /PBS [*]	0.372 $\pm$ 0.037 [#]	0.168 $\pm$ 0.010 [*]	0.091 $\pm$ 0.020 [*]	0.140 $\pm$ 0.018 [*]
비율 시험/대조군	2.17	1.83	2.00	1.74
카디오리핀 ^{**}	0.142 $\pm$ 0.070	0.151 $\pm$ 0.020	0.132 $\pm$ 0.009	0.254 $\pm$ 0.012 [*]

알콜**	0.038±0.014	0.063±0.012	0.061±0.006*	0.114±0.021*
비율 시험/대조군	3.74	2.40	2.16	2.23
# 미량역가관을 항-TCR Vβ 로 코팅하고, 항-항-TCR Vβ 또는 배양 배지에 대해 시험하였다. * 미량역가관을 CDR-H2, CDR-H3 및 CDR-L3으로 코팅하고, α-TCR Vβ 또는 배양 배지에 대해 시험하였다. ** 미량역가관을 에틸 알콜 중의 카디오리핀 또는 에틸 알콜로 코팅하고, 항-항-TCR Vβ 또는 CDR-H2, CDR-H3 및 CDR-L3에 대해 시험하였다. 각각의 평균 및 표준 편차는 3개의 관찰에 대한 것이다.				

실시예 3: 생체 내에서 자가항체의 확인

항-TCR Vβ 항체에 결합하는 자가항체 (항-항-TCR Vβ 및 본 발명의 펩티드에 의해 제시됨)가 인간 혈청 내에 존재하는 것에 대한 증거는 표 3에 나타내었다. 자가항체는 성인 인구집단 내에서 어디에나 존재할 가능성이 있기 때문에, 검출할 수 없는 수준은 아동 중에서 발견될 가능성이 가장 크다. 이것은 ICA 양성 및 ICA 음성 대조군에 비해 새로 진단된 타입 I 당뇨병 아동에서 높은 수준을 보이는, 표 3의 데이터에 의해 지지된다.

표 3

새로 진단된 당뇨병 및 비-당뇨병 아동으로부터의 혈청의 모노클로날 항-TCR Vβ 항체에 대한 반응성

대상 유형	대상의 총수	항-TCR Vβ 에 대해 반응성인 수	시험/대조군 지수 범위*	평균 지수
새로 진단된 당뇨병	8	7	1.8 - 3.8	2.7±0.8
비당뇨병 ICA 양성	10	5	1.2 - 1.5	1.3±0.1
비당뇨병 ICA 음성	10	3	1.2 - 2.1	1.6±0.5

* 지수 범위는 1/30로 희석된 시험 혈청 중의 하나를 희석제 (배양 배지) 단독과 비교하여 광학 밀도 측정치의 비를 얻어 유도된다.

- 미량역가관은 항-TCR Vβ 항체로 코팅한다.

- 혈청을 배양 배지에 1/30로 희석하였다.

- 결합은 항-인간 Ig 페록시다제 및 적절한 기질을 사용하여 검출하였다.

실시예 4: 암 전이

또한, 자가항체는 GPI 연결 분자, 예를 들어 세포 운동을 야기하는 액틴 세포골격과 상호작용하는 uPAR에 대한 결합에 의해 암 전이에 관련된다 (51 페이지 참조). uPAR 또는 유사한 분자가 세포골격 유지를 담당할 수 있는 다른 예는, 낭성 섬유증 (54 페이지 참조) 또는 상기 분자를 갖는 운할 세포가 연골 및 뼈를 침습하는 관절염 (50 페이지 참조)에서 손상되는 최적 CFTR 기능에 대한 것이다.

도 2는 무관한 항체의 존재 하의 인간 종양 세포주를 보여주고, 도 3a 및 3b는 동일한 종양 세포주에 대한 항-항-TCR Vβ 모노클로날 항체의 효과를 보여주고, 이는 30분 동안 인큐베이션한 후에 운동성을 나타내는 액틴 세포골격 및 세포 돌출의 변화를 제시한다.

실시예 5: 추가의 항체 서열결정

5개의 추가의 교차반응성 쥐 항-항-TCR Vβ 모노클로날 항체를 코딩하는 유전자를 상기 실시예 1에 기재된 방법을 이용하여 클로닝하고 서열을 결정하였다. 모노클로날 항체 서열을 그로부터 얻는 세포주를 본원에서 세포주 13.42a, 32.15, 32.17, 32.75 및 32.2로 명명하였다. 세포주 32.15, 32.17, 32.75 및 32.2에 의해 생산된 항체는 IgM 항체이고, 이는 실시예 1에서 클로닝하고 서열을 결정한 항체와 동일한 것이다. 세포주 13.42a에 의해 생산된 항체는 IgG 항체이다.

결과

중쇄 및 경쇄 가변 구역에 대한 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 도 4A 내지 4E에 나타내었다. 세포주 13.42a VH 및 VL 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 도 4A (서열 17-20)에 나타내었다. 세포주 32.15 VH 및 VL 뉴클레

오티드 및 아미노산 서열은 도 4B (서열 33-36)에 나타내었다. 세포주 32.17 VH 및 VL 뉴클레오티드 및 아미노산 서열은 도 4C (서열 49-52)에 나타내었다. 세포주 32.75 VH 및 VL 뉴클레오티드 및 아미노산 서열은 도 4D (서열 65-68)에 나타내었다. 세포주 32.2 VH 및 VL 뉴클레오티드 및 아미노산 서열은 도 4E (서열 81-84)에 나타내었다.

[0468] 초가변 구역을 추정하고, 도 4A 내지 4E에 밑줄로 표시하였다. 세포주 13.42a 초가변 구역 뉴클레오티드 및 아미노산 서열은 도 4A (서열 21-32)에 나타내었다. 세포주 32.15 초가변 구역 뉴클레오티드 및 아미노산 서열은 도 4B (서열 37-48)에 나타내었다. 세포주 32.17 초가변 구역 뉴클레오티드 및 아미노산 서열은 도 4C (서열 53-64)에 나타내었다. 세포주 32.75 초가변 구역 뉴클레오티드 및 아미노산 서열은 도 4D (서열 69-80)에 나타내었다. 세포주 32.2 초가변 구역 뉴클레오티드 및 아미노산 서열은 도 4E (서열 85-96)에 나타내었다.

[0469] 어느 초가변 구역 잔기 (즉, GPI 연결 에피토프 및 항-TCR V β 항체, 신호전달 능력을 갖는 분자, 포스포티딜 이노시톨, 포스포티딜 세린 및 카디오리핀 (디아실 글리세롤), 인지질 글리칸을 포함하는 인지질, 인슐린 작용의 제2 메신저, 단일가닥 DNA, 또는 이중가닥 DNA에 대한 다중특이적 반응성에 중요한 초가변 구역 잔기)가 교차반응성 항-TCR V β 결합에 중요한지를 확립하기 위해, 세포주 13.42a, 32.15, 32.17, 32.75 및 32.2에 대해 결정된 초가변 구역 서열을 실시예 1에서 확인된 초가변 구역 서열과 비교하였다. 비교된 초가변 구역을 하기 표 4 및 5에 나타내었다.

표 4

중쇄 초가변 구역 (CDR) 서열

	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
실시예 1	GYTFTRNWINW	NIYPSDSYTNYNQKFKD	LRGLLPDY
세포주 13.42a	GYAFTSYNMF	YIDPYNGDTRYSQKFKG	KGMTTGGA
세포주 32.15	GYTFTNYGMNW	WINTYTGEPTYADDFKG	EGLYGNFY
세포주 32.17	GYTFTRNWINW	NIYPSDSYTNYNQKFKD	LRGLLPDY
세포주 32.75	GYTFTRNWINW	NIYPSDSYTNYNQKFKD	LRGLLPDY
세포주 32.2	GYTFTNYGMNW	WINTYTGEPTYADDFKG	EGLYGNFY
보존된 잔기	GY-FT----W	-I-----Y---FK-	-----

[0470]

표 5

경쇄 초가변 구역 (CDR) 서열

	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3
실시예 1	KASQNVDTNVA	SASYRYS	QQYNSYPLT
세포주 13.42a	RASQDISNYLN	YTSRLHS	QQGNTFPTF
세포주 32.15	KASQNVGTNVA	SASYRYS	QQYNSYPLT
세포주 32.17	RASSISSNYL	RTSILAS	QQGSSSPLT
세포주 32.75	KASQNVDTNVA	SASYRYS	QQYNSYPPT
세포주 32.2	KASQNVGTNVA	SASYRYS	QQYNSYPLT
보존된 잔기	-AS-----	--S---S	QQ----P--

[0471]

[0472] 상기 초가변 구역 서열을 분석하여 교차반응성 항-TCR V β 결합 (즉, 본원에 설명된 바와 같이 GPI 연결 에피토프에 대한 다중특이적 반응성)에 필요한 잔기에 대한 중요한 정보를 얻을 수 있다.

[0473] 먼저, 서열 분석은 특이적 아미노산이 각각의 CDR 내의 특정 위치에 필수적일 수 있음을 제시한다. 본 발명자들이 클로닝하고 서열을 결정된 모든 6개의 항체에 걸쳐 완전히 보존된 아미노산을 포함하는 컨센서스 서열을 각각의 CDR에 대해 생성시켰다. 다음 컨센서스 서열에서, 'x'는 임의의 아미노산일 수 있고, '-'는 펩티드 결합을 나타낸다.

[0474] CDR-H1 G-Y-x-F-T-x-x-x-x-W

[0475] CDR-H2 x-I-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-x-F-K-x

- [0476] CDR-H3 완전히 보존된 잔기 없음
- [0477] CDR-L1 x-A-S-x-x-x-x-x-x-x
- [0478] CDR-L2 x-x-S-x-x-x-S
- [0479] CDR-L3 Q-Q-x-x-x-x-P-x-x
- [0480] 다음으로, 서열 분석을 통해 각각의 CDR에 대해 '일반식'을 생성시킬 수 있었다. 다음 일반식에서, 2 이상의 아미노산 잔기가 CDR 내의 제시된 위치에서 발생하는 것으로 밝혀진 경우, 이들 잔기는 괄호로 표시하였다.
- [0481] CDR-H1 G-Y-[TA]-F-T-[RNS]-[YN]-[WGN]-[IM]-[NF]-W
- [0482] CDR-H2 [NWY]-I-[YND]-[PT]-[SY]-[DNT]-[SG]-[YDE]-[TP]-[NRT]-Y-[NSA]-[QD]-[KD]-F-K-[DG]
- [0483]
- [0484] CDR-H3 [LKE]-[RG]-[GML]-[LTY]-[LTG]-[PGN]-[DY]-[YAF]
- [0485] CDR-L1 [KR]-A-S-[QS]-[NDS]-[VI]-[DSG]-[TNS]-[NY]-[VLY]-[ANL]
- [0486] CDR-L2 [SYR]-[AT]-S-[YRI]-[RL]-[YHA]-S
- [0487] CDR-L3 Q-Q-[YG]-[NS]-[TS]-[YFS]-P-[LTP]-[TF]
- [0488] 따라서, 상기 '일반식'은 본 발명자들이 클로닝하고 서열을 결정한 6개의 IgM 및 IgG 모노클로날 항체의 각각의 CDR 서열을 포함한다.
- [0489] 세번째로, 서열 분석을 통해 CDR의 각각의 위치에서 보존된 아미노산뿐만 아니라 대부분의 통상적인 (우세한) 아미노산(들)을 고려한 아미노산 일반식을 각각의 CDR에 대해 생성시킬 수 있었다. 다음 일반식에서, 보존된 또는 우세한 아미노산을 제시하되, 아미노산이 제시된 위치에서 공동으로 우세한 (co-predominant) 것으로 밝혀진 경우에는 (즉, 아미노산이 클로닝되고 서열결정된 CDR에 동일한 빈도로 발생하는 것으로 밝혀진 경우에는), 공동으로 우세한 아미노산을 괄호에 나타내었다.
- [0490] CDR-H1 G-Y-T-F-T-R-[YN]-W-[IM]-N-W
- [0491] CDR-H2 N-I-Y-P-[SY]-D-[SG]-Y-T-N-Y-N-Q-K-F-K-[DG]
- [0492] CDR-H3 L-[RG]-G-L-L-P-[DY]-Y
- [0493] CDR-L1 K-A-S-Q-N-V-[DSG]-T-N-V-A
- [0494] CDR-L2 S-A-S-Y-R-Y-S
- [0495] CDR-L3 Q-Q-Y-N-S-Y-P-L-T
- [0496] 하나 이상의 상기 컨센서스 서열 및 일반식의 요건을 충족하는 아미노산 서열을 포함하거나 이 서열로 이루어지는 펩티드는 하기 실시예 6 및 7에서 생체 내에서 시험된 펩티드와 동등한 생물학적 활성을 갖고 본 발명에 따라 유용할 것으로 생각된다.
- [0497] **실시예 6: I/IIa상 시험**
- [0498] 12명의 포도당 불내성의 남성 대상을 NDX-1의 안전성 및 내성을 평가하기 위한 I/IIa상 이중맹검 위약 제어 임상 시험에 참여시켰다. NDX-1은 2:1:1의 비율로 혼합된 3개의 본 발명에 따른 펩티드 (B71, C80 및 F90)의 혼합물이다. B71은 CDR-H2 유래 단량체 펩티드의 동종이량체로서, 각각의 단량체는 서열 8에 제시된 아미노산 서열 및 추가로 N 말단 시스테인 잔기를 포함한다. B71 단량체 펩티드의 아미노산 서열은 서열 159에 제시된다. C80은 CDR-H3 유래 단량체 펩티드의 동종이량체로서, 각각의 단량체는 서열 10에 제시된 아미노산 서열 및 추가로 N 말단 시스테인 잔기를 포함한다. C80 단량체 펩티드의 아미노산 서열은 서열 160에 제시된다. F90은 CDR-L3 유래 단량체 펩티드의 동종이량체로서, 각각의 단량체는 서열 16에 제시된 아미노산 서열 및 추가로 N 말단 시스테인 잔기를 포함한다. F90 단량체 펩티드의 아미노산 서열은 서열 161에 제시된다. 시험 물질, NDX-1 펩티드 혼합물, 또는 위약 주사제를 제 01일로부터 1주 간격으로 총 4회의 근육내 (IM) 주사로 투여하기 위해, 환자를 무작위로 분류하였다. 3명의 대상에게 1.1 ml 염수 중의 0.1% 알히드로겔로 이루어진 위약 주사제를 투여하였다. 9명의 대상에게는 0.1% 알히드로겔을 포함하는 1.1 ml 염수 중의 0.99 mg의 NDX-1 펩티드

혼합물을 투여하였다. 위약 및 시험 주사제는 가시적으로 동일하였다.

[0499] NDX-1 펩티드 혼합물은 내성이 우수하였다. 처리된 대상에서, 포도당, 인슐린 및 글루카곤의 공복시 농도는 기저선에 비해 유의하게 변하지 않았다. 대상에 대해 제1 주사 전의 제 01일 및 제 43일에 경구 당부하 시험(OGTT)을 수행하였다. 두 경우 모두에서, 75 g의 포도당 섭취 전 및 섭취 30, 60, 90, 및 120분 후에 혈액 샘플을 확보하였다.

[0500] NDX-1 펩티드 혼합물을 투여한 대상은 위약군에 비해 2시간 혈청 포도당 농도의 유의한 감소를 보였다 ($p = 0.03$). NDX-1 군에서 글루카곤이 그의 최저 수준에 도달하는데 소요된 시간은 제 01일에 113.3 ± 13.2 분이었고, 이것은 제 43일에 63.3 ± 41 분으로 단축되었다 ($p=0.0027$; 도 5 참조). 또한, NDX-1 및 위약군을 비교할 때 기저선으로부터 시험 종료시까지 혈장 크레아티닌 ($p=0.0009$), 나트륨 ($p=0.0344$), 클로라이드 ($p=0.0041$) 및 혈장 우레아 ($p=0.0156$)의 비율 변화에도 유의한 차이가 존재하였다. 상기 변화는 위약군에서의 질병 진행과 일치하지만, 처리군에서는 그렇지 않았다. 또한, 시험군에서 OGTT 연구의 2 시간 포도당 및 글루카곤 결과는 자가 혈당 조절에서 NDX-1 펩티드 혼합물의 효능을 입증하였다.

[0501] 실시예 7: 타입 2 당뇨병에서 IIB상 시험

[0502] 하나 이상의 경구 항당뇨병 의약(들)을 투여하고 있는 31명의 타입 2 당뇨병 대상 (21명의 남성 및 10명의 여성)을 16주 동안의 무작위 이중 맹검 연구에 참여시켰다. 제 01일에, 모든 항당뇨 의약의 투여를 중단시켰다. 환자를 위약 (군 C) 또는 3개의 처리군 중의 하나, 즉 군 A, B 또는 D로 무작위로 분류하였다. 모든 군에게 IM 주사제를 제 01일로부터 출발하여 1주 간격으로 총 4회 투여하였다. 위약군 (8명의 대상)에게 0.1% 알히드로겔을 포함하는 1.2 ml의 염수를 투여하였다. 군 A (7명의 대상)에게는 0.1% 알히드로겔을 포함하는 1.2 ml 염수 중의 1.51 mg의 본 발명에 따른 펩티드 (본원에서 NDX-71로 명명됨)를 투여하였다. 군 B (8명의 대상)에는 0.1% 알히드로겔을 포함하는 1.2 ml 염수 중의 0.86 mg NDX-71을 투여하였다. 군 D (8명의 대상)에는 0.1% 알히드로겔을 포함하는 1.2 ml 염수 중의 본 발명의 3개의 펩티드의 혼합물 (0.92 mg NDX-71, 0.68 mg C80 및 0.71 mg F90)을 투여하였다. 위약 및 연구 의약은 가시적으로 동일하였다. 본 실시예에 사용된 NDX-71 펩티드는 실시예 6에 사용된 B71 펩티드이었다. 본 실시예에 사용된 C80 및 F90 펩티드는 실시예 6에 사용된 C80 및 F90 펩티드이었다.

[0503] 연구 기간 내내 일정한 간격으로, 임상 안전성 및 혈당 효능 파라미터에 대해 환자의 혈액을 시험하였다. 시험 물질은 내성이 우수하였다. 모든 군에서, 임상 안전성 파라미터는 기저선으로부터 변하지 않았다. 시험 물질에 의한 부작용은 연구에서 보고되지 않았다.

[0504] 약물 투여를 중지한 후 4개월에 걸쳐, HbA1c, 공복시 혈액 포도당 및 프록토사민에 의해 측정된 혈당 조절이 위약군에 비해 현저하게 악화되었다 (도 6-8 참조). HbA1c의 평균 수준은 기저선의 6.3%로부터 제 113일의 8.3%로 증가하였다. 그러나, 고 투여량 처리군에서 HbA1c 수준은 기저선의 6.3%로부터 제 113일의 6.9%로 시간 경과에도 거의 일정하게 유지되었고, 위약군과는 유의하게 상이하였다 ($p= 0.02$; 도 6 참조).

[0505] 21명의 남성 지원자에 대한 서브세트 분석은 위약 (군 C)과 군 A, B 및 D 사이에, 연구된 모든 혈당 파라미터, 즉 HbA1c ($p=0.004$; 도 9 참조), 공복시 혈액 포도당 ($p=0.024$; 도 10 참조) 및 보정된 프록토사민 ($p=0.015$; 도 11 참조)에 대해 전체적으로 유의한 또는 고도로 유의한 차이를 보여주었다. 상이한 파라미터에 대한 위약 (군 C) 및 고 투여량 군 (군 A) 사이의 통계적으로 유의한 처리 차이는 다음과 같았다: HbA1c $p< 0.001$, 공복시 포도당 $p=0.005$ 및 보정된 프록토사민 $p=0.001$. 위약에 비해 처리군에서의 혈당 조절은 목적하는 자가 혈당 조절 효과를 입증한다.

[0506] 본 실시예는 항당뇨 의약의 투여 중단 후에, 1.51 mg의 NDX-71을 투여한 환자가 그들의 경구 항당뇨 의약을 투여하지 않은 경우에도 계속 혈당을 양호하게 조절할 수 있음을 입증한다. 또한, NDX-71을 최종 투여한 지 3개월 후에도 그 효과가 관찰되었기 때문에, NDX-71의 효과는 오래 지속되었다. 0.86 mg의 보다 낮은 투여량의 NDX-71 및 3개의 펩티드의 혼합물을 투여한 대상도 위약에 비해 개선을 보였고, 이것은 NDX-71이 투여량 반응 효과를 갖고, 보다 높은 투여량 또는 보다 빈번한 주사가 훨씬 더 유리한 결과를 제공할 수 있음을 나타낸다.

[0507] 실시예 8: 공지의 서열의 분석

[0508] 실시예 1 및 5에서 확인된 추가변 구역 서열을 사용하여, 관련 결합 특성을 갖는 공지의 VH 및 VL 구역의 추가변 구역 서열을 확인하였다. 이어서, 교차반응성 항-TCR Vβ 결합에 중요한 추가변 구역 잔기 (즉, 본원에 설명된 바와 같이 GPI 연결 에피토프에 대한 다중특이적 반응성에 중요한 추가변 구역 잔기)를 분석하기 위해, 공지의 VH 및 VL 구역의 추가변 구역 서열을 실시예 1 및 5에서 확인된 추가변 구역 서열과 비교하였다. 실시예

5에 기재된 바와 동일한 서열 분석 과정을 적용하여, 도 12A 내지 12E에 도시된 바와 같은 추가의 일련의 컨센서스 서열 및 일반식을 확인하였다.

- [0509] 확인된 선행기술의 VH 및 VL 구역의 기탁 번호를 도 12A 내지 12E에 나타내었다. 상기 VH 및 VL 구역에 대해 선행기술에 개시된 결합 특이성도 다음 약어를 사용하여 도 12A 내지 12E에 나타내었다.
- [0510] 항-RF 항-류마티스 인자
- [0511] 항-CL 항-카디오리핀
- [0512] 항-RNA 항-RNA
- [0513] 항-sDNA 항-단일가닥 DNA
- [0514] 항-NA 항-핵 항체
- [0515] 항-VA 항-가변 알파
- [0516] 항-CD8 항-CD8
- [0517] 항-TG 항-갑상선 글로불린
- [0518] 항-3H1 항-개별특이형 항체 3H1
- [0519] 항-RO 항-Ro
- [0520] 항-TRKA 항-TrkA (고 친화도 NGF 수용체)
- [0521] 실시예 1 및 5에서 확인된 IgG 및 IgM 초가변 구역 서열을 본 실시예에서 별개로 분석하였고, 이것은 이들 서열이 상이한 컨센서스 서열 및 일반식을 확인하기 위한 것으로 밝혀졌기 때문이다.
- [0522] IgM CDR-H1 서열에 대해, 다음 컨센서스 서열 및 일반식이 확인되었다 (도 12A 참조):
- [0523] IgM CDR-H1 G-Y-T-F-T-x-x-x-x-x-W
- [0524] IgM CDR-H1 G-Y-T-F-T-[RNYSTDEG]-[NYF]-[WGAY]-[IMV]-[NGQH]-W
- [0525] IgM CDR-H1 G-Y-T-F-T-[RNS]-Y-W-[IM]-N-W
- [0526] IgG CDR-H1 서열에 대해, 다음 컨센서스 서열 및 일반식이 확인되었다 (도 12A 참조):
- [0527] IgG CDR-H1 G-Y-x-F-x-x-Y-x-M-x-W
- [0528] IgG CDR-H1 G-Y-[ATS]-F-[T/S]-[SDG]-Y-[NWV]-M-[FQHN]-W
- [0529] IgG CDR-H1 G-Y-T-F-T-S-Y-W-M-H-W
- [0530] IgM CDR-H2 서열에 대해, 다음 컨센서스 서열 및 일반식이 확인되었다 (도 12B 참조):
- [0531] IgM CDR-H2 x-I-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-x-F-K-x
- [0532] IgM CDR-H2 [NWEAY]-I-[YND]-[PT]-[SYG]-[DTGY]-[SGD]-[YEGS]-[TP]-
- [0533] [NTYGS]-Y-[NAI]-[QDE]-[KD]-F-K-[DGN]
- [0534] IgM CDR-H2 N-I-Y-P-S-D-S-Y-T-N-Y-N-Q-K-F-K-G
- [0535] IgG CDR-H2 서열에 대해, 다음 컨센서스 서열 및 일반식이 확인되었다 (도 12B 참조):
- [0536] IgG CDR-H2 x-I-x-P-x-x-x-x-T-x-Y-x-x-K-F-x-G
- [0537] IgG CDR-H2 [YWKNLRL]-I-[DN]-P-[YAEFS]-[NYS]-[GD]-[DSG]-T-[RESKN]-Y-
- [0538] [SAN]-[QSEP]-K-F-[KQT]-G
- [0539] IgG CDR-H2 [YW]-I-N-P-Y-N-G-D-T-[ES]-Y-N-Q-K-F-K-G
- [0540] 어떠한 컨센서스 서열 또는 일반식도 CDR-H3에 대해 확인되지 않았고, 그 이유는 높은 수준의 서열 및 길이 변동이 그 CDR에 존재하기 때문이다.

[0541] IgM CDR-L1 서열에 대해, 다음 컨센서스 서열 및 일반식이 확인되었다 (도 12C 참조):

[0542] IgM CDR-L1 x-A-S-x-x-x-x-x-x-x

[0543] IgM CDR-L1 [KR]-A-S-[QS]-[NSDT]-[VI]-[DGSR]-[TSYNK]-[NADY]-[VYGL]-

[0544] [ALD]

[0545] IgM CDR-L1 K-A-S-Q-N-V-S-T-N-V-A

[0546] IgG CDR-L1 서열에 대해, 다음 컨센서스 서열 및 일반식이 확인되었다 (도 12C 참조):

[0547] IgG CDR-L1 x-A-S-x-x-x-x-x-L-x

[0548] IgG CDR-L1 [RK]-A-S-[QR]-[DSG]-[IV]-[SN]-[NSG]-[YW]-L-[NHA]

[0549] IgG CDR-L1 R-A-S-Q-S-I-S-N-Y-L-[NA]

[0550] IgM CDR-L2 서열에 대해, 다음 컨센서스 서열 및 일반식이 확인되었다 (도 12D 참조):

[0551] IgM CDR-L2 x-x-S-x-x-x-S

[0552] IgM CDR-L2 [SRW]-[AT]-S-[YIT]-[RL]-[YAE]-S

[0553] IgM CDR-L2 S-A-S-Y-R-Y-S

[0554] IgG CDR-L2 서열에 대해, 다음 컨센서스 서열 및 일반식이 확인되었다 (도 12D 참조):

[0555] IgG CDR-L2 x-T-S-x-L-x-x

[0556] IgG CDR-L2 [YLDTK]-T-S-[RNKV]-L-[HAG]-[SP]

[0557] IgG CDR-L2 Y-T-S-N-L-A-S

[0558] IgM CDR-L3 서열에 대해, 다음 컨센서스 서열 및 일반식이 확인되었다 (도 12E):

[0559] IgM CDR-L3 Q-Q-x-x-S-x-P-x-T

[0560] IgM CDR-L3 Q-Q-[YGWR]-[NSAG]-S-[YSDW]-P-[LPYI]-T

[0561] IgM CDR-L3 Q-Q-Y-N-S-Y-P-L-T

[0562] IgG CDR-L3 서열에 대해, 다음 컨센서스 서열 및 일반식이 확인되었다 (도 12E 참조):

[0563] IgG CDR-L3 Q-Q-x-N-x-x-P-x-x

[0564] IgG CDR-L3 Q-Q-[GNSTY]-N-[TES]-[FDWY]-P-[TYRF]-[FT]

[0565] IgG CDR-L3 Q-Q-N-N-E-D-P-[YR]-T

[0566] 본 실시예에서 분석된 VH 및 VL 구역 서열은 도 12A 내지 12E에 도시된 바와 같이 모두 본원 및 W099/05175에 개시된 중추적인 질병 기전에 연관된 분자에 결합하는 것으로 공지되어 있다. 또한, 분석된 초가변 구역 서열은 본 발명자들에 의해 실시예 1 및 5에서 확인된 초가변 구역 서열과 유의한 구조적 상동성을 공유한다. 따라서, 상기 컨센서스 서열 및 일반식의 하나의 요건을 충족하는 아미노산 서열을 포함하거나 이 서열로 이루어지는 펩티드는 상기 실시예 6 및 7에서 생체 내에서 시험된 펩티드와 동등한 생물학적 활성을 갖고 본 발명에 따라 유용할 것으로 생각된다.

[0567] 실시예 9: CDR-H2 서열의 추가의 분석

[0568] 공지된 VH 및 VL 구역 서열의 CDR-H2 서열에 대한 추가의 분석을 수행하였고, 이 분석에 의해 교차반응성 항-TCR Vβ 결합에 관련되는 것으로 생각되는 추가의 아미노산 잔기가 확인되었다. 특히, 요구되는 결합 특이성을 갖는 CDR-H2의 각각의 위치에서 통상적으로 발생하는 잔기를 결정하기 위해, 관련 결합 특이성을 갖는 67개의 공지된 VH 구역 서열로부터의 CDR-H2 서열을 본 발명자들에 의해 확인된 CDR-H2 서열과 비교하였다.

[0569] 분석된 67개의 CDR-H2 서열 중 6개 이상의 서열에서 해당 위치에 발생하는 것으로 판명된 임의의 잔기를 CDR-H2 내의 각각의 위치에 포함하는 다음 일반식을 확인하였다.

- [0570] CDR-H2 [EYWSL]-I-[YSND]-[PSH]-[SGNY]-[GSNTD]-[SGD]-[YTGS]-
- [0571] [TIA]-[NY]-[YN]-[NAP]-[QDSEP]-[KSL]-[FVK]-[KQS]-[GR]
- [0572] 분석된 67개의 CDR-H2 서열 중 10개 이상의 서열에서 해당 위치에 발생하는 것으로 판명된 임의의 잔기를 CDR-H2 내의 각각의 위치에 포함하는 다음 일반식을 확인하였다.
- [0573] CDR-H2 E-I-[YSN]-[PS]-[SGN]-[GS]-[SG]-[TGS]-T-[NY]-Y-[NAP]-
- [0574] [QDS]-[KS]-[FVK]-[KQ]-[GR]
- [0575] 분석된 67개의 CDR-H2 서열 중 20개 이상의 서열에서 해당 위치에 발생하는 것으로 판명된 임의의 잔기를 CDR-H2 내의 각각의 위치에 포함하는 다음 일반식을 확인하였다. 분석된 67개의 CDR-H2 서열에서 어느 아미노산도 20회 이상 발생하지 않은 것으로 밝혀진 위치는 'x'로 나타내었고, 이것은 그 위치에 임의의 아미노산도 존재할 수 있음을 의미한다.
- [0576] CDR-H2 X-I-X-P-S-G-G-X-T-Y-X-A-D-[KS]-[FV]-K-G.
- [0577] 하나 이상의 상기 일반식의 요건을 충족하는 아미노산 서열을 포함하거나 이 서열로 이루어지는 펩티드는 상기 실시예 6 및 7에서 생체 내에서 시험된 펩티드와 동등한 생물학적 활성을 갖고 본 발명에 따라 유용할 것으로 생각된다.
- [0578] **참고 문헌**
- [0579] 1. Payne J., Huber B. T., Cannon N. A., Schneider R., Schilham M. W., Acha-Orbea H., MacDonald H. R. and Hengartner H. (1988). *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 85:7695-7698.
- [0580] 2. Hooper N. M., Broomfield S. J. and Turner A. J. (1991). *Biochem. J.* 273:301-306.
- [0581] 3. Saltiel A. R. (1990). *Diabetes Care* 13:244-256.
- [0582] 4. Romero G., Luttrell L., Rogol A., Zeller K., Hewlett E. and Larner J. (1988). *Science* 240:509-511.
- [0583] 5. Perez F. R., Casabiel X., Camina J. P., Zugaza J. L. and Casanueva F. F. (1997). *Endocrinology* 138:264-272.
- [0584] 6. Pipeleers D. G., Schuit F. C., in't Veld P. A., Hooghe-Peters E. L., Van de Winkel M. and Gepts W. (1985). *Endocrinology* 117:824-833.
- [0585] 7. Marchetti P., Scharp D. W., Mclear M., Gingerich R., Finke E., Olack B., Swanson C., Giannarelli R. and Laacy P. E. (1994). *Diabetes* 43:827-830.
- [0586] 8. Todd J., Bell J. and McDevitt H. O. (1989). *Nature* 329:599-604.
- [0587] 9. Kimpimaki T., Kupila A., Hamalainen A-M., Kukko M., Kulama P., Savola K., Simell T., Keskinen P., Ilonen J., Simell O. and Knip M. (2001). *J. Clin. Endocrin. Metab.* 86:4782-4788.
- [0588] 10. Barnett A. H., Eff C., Leslie R. D. G. and Pyke D. A. (1981). *Diabetologia* 20:404-409.
- [0589] 11. Tisch R. and McDevitt H. (1996). *Review Cell* 85:291-297.
- [0590] 12. Castano L. and Eisenbarth G. S. (1990). *Ann. Rev. Immunol.* 8:647-680.
- [0591] 13. Hagopian W. A., Karlson A. E., Gottsater A., Landin-Olsson M., Grubin C. E., Sundkvist G., Petersen J. S., Boel E., Dysberg T. and Lernmark A. (1993). *J. Clin. Invest.* 91:368-374.
- [0592] 14. Passini N., Larigan J. D., Genovese S., Apella E., Sinigaglia F. and Rogge L. (1995). *Proc. Natl. Acad. Sci.* 92:9412-9416.
- [0593] 15. Rowe R. E., Leech N. J., Nepom G. T. and McCulloch D. K. (1994). *Diabetes* 43:87-94.
- [0594] 16. Eisenbarth G. S. (1994). *Diabetes Care* 17:605-607.
- [0595] 17. Daniel D., Gill R. G., Schloot N. and Vegmann D. (1995). *Eur. J. Immunol.* 25:1056-1062.
- [0596] 18. Roder M. E., Knip M., Hartling S. G., Karjalainen J., Akerblom H. K., Binder C. and the Childhood

diabetes in Finland Study Group (1994). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79:1570-1575.

- [0597] 19. Dinneen S., Alzaid A., Turk D. and Rizza R. (1995). *Diabetologia* 38:337-343.
- [0598] 20. Kleinbaum J. and Shamon H. (1983). *Diabetes* 32:493-498.
- [0599] 21. Kahn S. and Halban P. (1997). *Diabetes* 46:1725-1731.
- [0600] 22. Bolli, G. B., Tsalikian E., Haymond M. W., Cryer P. E. and Gerich J. E. (1984). *J. Clin. Invest.* 73:1532-1541.
- [0601] 23. Low M. G. (1989). *FASEB J.* 3:1600-1608.
- [0602] 24. Shashkin P. N., Shashkina E. E., Fernquist-Forbes E., Zhou Y-P., Grill V. and Katz A. (1997). *Diabetologia* 40:557-563.
- [0603] 25. Lindegard B. (1986). *Dermatologica* 172:298-304.
- [0604] 26. Christophers E. (2001). *Clin. Exp. Dermatol.* 26:314-320.
- [0605] 27. Jucci A., Vignini M., Pelfini C., Criffo A. and Fratino P. (1977). *Arch. Dermatol. Res.* 257:239-246.
- [0606] 28. Brenelli S. L., Moraes A. M., Monte-Alegre S., Carvalho O. M. and Saad M. J. (1995). *Braz. J. Med. Biol. Res.* 28:297-301
- [0607] 29. Ena P., Madeddu P., Glorioso N., Cerimele D and Rappelli A. (1985). *Acta Cardiol.* 40:199-205.
- [0608] 30. Venneker G. T., Das P. K., Meinardi M. M., van Marie J., van Veen H. A., Bos J. D. and Asghar S. S. (1994). *J. Pathol.* 172: 189-197.
- [0609] 31. Hamza S. H., el-Mazny H. R. and Abdallah M. A. (1978). *Br. J. Dermatol.* 99:289-292.
- [0610] 32. Taieb A. (2000). *Pigment Cell Res.* 13 Suppl 8:41-47.
- [0611] 33. Romano G., Moretti G., Di Benedetto A., Giofre C., Di Cesare E., Russo G., Califano L and Cucinotta D. (1998) *Diabetes Res. Clin. Pract.* 39: 101-106.
- [0612] 34. Tsatmali M., Ancans J. and Thody A. J. (2002). *J. Histochem. Cytochem.* 50:125-134.
- [0613] 35. Katsuki A., Sumida Y., Murashima S., Furuta M., Araki-Sasaki R., Tsuchihashi K., Hori Y., Yano Y. and Adachi Y. (2000). *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 24:1260-1264.
- [0614] 36. Scott G., Leopardi S., Printup S. and Madden B.C. (2002). *J. Cell Sci.* 115:1441-1451.
- [0615] 37. Virador V. M., Muller J., Wu X., Abdel-Malek Z. A., Yu Z. X., Ferrans V. J., Kobayashi N., Wakamatsu K., Ito S., Hammer J. A. and Hearing V. J. (2002). *FASEB J.* 16:105-107.
- [0616] 38. Tobin D. J., Swanson N. N., Pittelkow M. R., Peters E. M. and Schallreuter K. U. (2000). *J. Pathol.* 191:407-416.
- [0617] 39. Martinez-Esparza M., Ferrer C., Castells M. T., Garcia-Borron J. C. and Zuasti A. (2001). *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 33:971-983.
- [0618] 40. Grande J. P., Warner G. M., Walker H. J., Yusufi A. N., Cheng J., Gray C. E., Kopp J. B. and Nath K. A. (2002). *Exp. Biol. Med.* 227:171-181.
- [0619] 41. Tam B. Y., Germain L. and Philip A. (1998). *J. Cell. Biochem.* 70:573-586.
- [0620] 42. van den Wijngaard R. M., Asghar S. S., Pijnenborg A. C., Tigges A. J., Westerhof W. and Das P. K. (2002). *Br. J. Dermatol.* 146:80-87.
- [0621] 43. Bener A., Lestringant G. G., Nyomba B. L., Frossard P. and Saardi H. (2000). *East. Mediterr. Health J.* 6:416-424.
- [0622] 44. Hermanns-Le T., Hermanns J. F. and Pierard G. E. (2002). *Pediatr. Dermatol.* 19:12-14

- [0623] 45. Katz A. S., Goff D. C. and Feldman S. R. (2000). *Dermatol. Online J.* 6:1.
- [0624] 46. Nguven T. T. and Kell M. F. (2001). *J. Pediatr.* 138:453-454.
- [0625] 47. King-Tryce K., Garza L. and Ozias J. M. (2002). *Texas Department of Health Disease Prevention News* 62(2): 1-3.
- [0626] 48. Bosset S., Barre P., Chalon A., Kurfurst R., Bonte F., Andre P., Perrier P., Disant F., Le Varlet B. and Nicolas J. F. (2002). *Eur. J. Dermatol.* 12:247-252.
- [0627] 49. Chung J. H., Seo J. Y., Choi H. R., Lee M. K., Youn C. S., Rhie G., Cho K. H., Kim K. H., Park K. C. and Eun H. C. (2001). *J. Invest. Dermatol.* 117:1218-1224.
- [0628] 50. Elias P. M. and Ghadially R. (2002). *Clin. Geriatr. Med.* 18:103-120.
- [0629] 51. Lundqvist K. and Schmidtchen A. (2001). *Br. J. Dermatol.* 144:254-259.
- [0630] 52. Marschall C., Lengyel E., Nobutoh T., Braungart E., Douwes K., Simon A., Magdolen V., Reuning U. and Degitz K. (1999). *J. Invest. Dermatol.* 113:69-76.
- [0631] 53. Ciaria M. V., Bocciarelli A., Di Gregorio S., Tordi A., Cotroneo P., Marra G., Ghirlanda G. and Strom R. (2001). *Atherosclerosis* 158:241-246.
- [0632] 54. Buch M. and Emery P. (2002). *Hospital Pharmacist* 9:5-10.
- [0633] 55. Sahn E. E. (1995). *Semin. Dermatol.* 14:9-14
- [0634] 56. Kumar B., Sharma V. K. and Sehgal S. (1995). *Int. J. Dermatol.* 34:542-545.
- [0635] 57. Shellow W. V., Edwards J. E. and Koo J. Y. (1992). *Int. J. Dermatol.* 31:186-189.
- [0636] 58. Wang S. J., Shohat T., Vadheim C., Shellow W., Edwards J. and Rotter J. L. (1994). *Am. J. Med. Genet.* 51:234-239.
- [0637] 59. Matilainen V., Koskela P. and Keinanen-Kiukaanniemi S. (2000). *Lancet* 356:1165-1166.
- [0638] 60. Kuusisto J., Koivisto K., Mykkanen L., Helkala E. I., Vanhanen M., Hanninen T., Kervinen K., Kesaniemi Y. A., Riekkinen P. J. and Laakso M. (1997). *BMJ.* 315:1045-1049.
- [0639] 61. Bierhaus A., Hofmann M. A., Ziegler R. and Nawroth P. P. (1998). *Cardiovasc. Res.* 37:586-600.
- [0640] 62. Bennett R. G., Duckworth W. C. and Hamel F. G. (2000). *J. Biol. Chem.* 275:36621-36625.
- [0641] 63. Vekrellis K., Ye Z., Qiu W. Q., Walsh D., Hartley D., Chesneau V., Rosner M. R. and Selkoe D. J. (2000). *J. Neurosci.* 20:1657-1665.
- [0642] 64. Yang L. B., Li R., Meri S., Rogers J and Shen Y. (2000). *J. Neurosci.* 20:7505-7509.
- [0643] 65. Reinoso B. S., Pimenta A. F. and Levitt P. (1996). *J. Comp. Neurol.* 375:274-288.
- [0644] 66. Ogier-Denis E., Bauvy C., Couvineau A., De Stefanis D., Isidoro C. and Codogno P. (1995). *Biochem.Biophys. Res. Commun.* 211:935-942.
- [0645] 67. Haas U and Sparks D. L. (1996). *Mol. Chem. Neuropathol.* 29:1-14.
- [0646] 68. Tsukuba T., Okamoto K., Yasuda y,m Morikawa W., Nakanishi H. and Yamamoto K. (2000). *Mol. Cells* 10:601-611.
- [0647] 69. van Horssen J., Otte-Holler I., David G., Maat-Schieman M. L., van den Heuvel L. P., Wesseling P., de Waal R. M. and Verbeek M. M. (2001). *Acta Neuropathol.* 102:604-614.
- [0648] 70. Snow A. D., Mar H., Nochlin D., Kimata K., Kato M., Suzuki S., Hassell J. and Wight T. N. (1988). *Am. J. Pathol.* 133:456-463.
- [0649] 71. Mulder M. and Terwel D. (1998). *Haemostasis* 28:174-194.

- [0650] 72. Donahue J. E., Berzin T. M., Rafii M. S., Glass D. J., Yancopoulos G. D., Fallon J. R. and Stopa E. G. (1999). *Proc. Nat. Acad. Sci.* 6468-6472.
- [0651] 73. Holden R. J. and Mooney P. A. (1994). *Med. Hypotheses* 43:420-435.
- [0652] 74. Holden R. J. (1995). *Med. Hypotheses* 44:379-391.
- [0653] 75. Nathan R. S., Sachar E. J., Asnis G. M., Halbreich U. and Halpern F. S. (1981). *Psychiatry Res.* 4:291-300.
- [0654] 76. Offen D., Shtatif B., Hadad D., Weizman A., Melamed E. and Gil-Ad I. (2001). *Neurosci. Lett.* 316:129-132.
- [0655] 77. Mattson M. P., Pedersen W. A., Duan W., Culmsee C. and Camandola S. (1999). *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 893:154-175.
- [0656] 78. Sandyk R. (1993). *Int. J. Neurosci.* 69:125-130.
- [0657] 79. Potter G. M., Moshirfar A. and Castonguay T. W. (1999). *Physiol. Behav.* 65:811-816.
- [0658] 80. Figlewicz D. P., Patterson T. A., Zavosh A., Brot M. D., Roitman M. and Szot P. (1999). *Horm. Metab. Res.* 31:335-339.
- [0659] 81. Liu Z., Wang Y., Zhao W., Ding J., Mei Z., Guo L., Cui D. and Fei J. (2001). *Neuropharmacology* 41:464-471.
- [0660] 82. Shiroyama K., Moriwaki K. and Yuge O. (1998). *In vivo* 12:527-529.
- [0661] 83. Gong L., Wyatt R. J., Baker I. and Masserano J. M. (1999). *Neurosci. Lett.* 263:153-156.
- [0662] 84. Klein R. D., Sherman D., Ho W. H., Stone D., Bennett G. L., Moffat B., Vandlen R., Simmons L., Gu Q., Hongo J. A., Devaux B., Poulsen K., Armanini M., Nozaki C., 06; Asai N., Goddard A., Phillips H., Henderson C. E., Takahashi M. and Rosenthal A. (1998). *Nature* 387:717-721.
- [0663] 85. Tietjen G. E., Day M., Norris L., Aurora S., Halvorsen A., Schultz L. R. and Levine S. R. (1998). *Neurology* 50:1433-1440.
- [0664] 86. Jacome D. E. (2001). *Headache* 41:895-898.
- [0665] 87. Heinzlef O., Alamowitch S., Sazdovitch V., Chillet P., Joutel A., Tournier-Lasserre E. and Rouillet E. (2000). *Acta Neurolog. Scand.* 101:36-40.
- [0666] 88. Winer S., Astsaturov I., Cheung R. K., Gunaratnam L., Kubiak V., Cortez M. A., Moscarello M., O'Connor P. W., McKerlie C., Becker D. J. and Dosch H-M. (2001). *J. Immunol.* 166:2831-2841.
- [0667] 89. Procacci V., Altavilla R. A., Robert, M. G., Chicco D., Antonacci N., Vendemiale G. and Altomare E. (1990). *Bollettino-Societa Italiana Biologia Sperimentale.* 66:795-802.
- [0668] 90. Kramer E. M., Koch T., Niehaus A. and Trotter J. (1997). *J. Biol. Chem.* 272:8937-8945.
- [0669] 91. Siewert E., Silvestri A., Riehl J. and Mertens P. R. (2001). *Eur. J. Med. Res.* 6:21-26.
- [0670] 92. Green S. T., Ng J. P. and Chan-Lam D. (1988). *Scott. Med. J.* 33:213-214.
- [0671] 93. Hoch W., McConville J., Helms S., Newsom-Davis J., Melms A. and Vincent A. (2001). *Nat. Med.* 7:365-368.
- [0672] 94. Tang J., Yuan J. and Hao H. (1997). *Chin. Med. J. (Engl.)* 110:698-700.
- [0673] 95. Zhmurko V. A. (1999). *Lik. Sprava Mar*:67-69
- [0674] 96. Ishikawa S., Komiyama Y., Kobayashi H., Tsuyuzaki J., Tokunaga S., Miyazaki A., Hanyu N. and Ikeda S. (2001). *Intern. Med.* 40:952-955.
- [0675] 97. Kaur G. and Arora S. K. (1994). *Mol. Chem. Neuropathol.* 21:83-93.

- [0676] 98. Bhattacharya S. K. and Saraswati M. (1991). *Indian J. Exp. Biol.* 29:1095-1100.
- [0677] 99. Kiss G., Somogyi J., Csermely P., Szelenyi J. and Ver A. (2001). *Diabetologia* 44:220-223
- [0678] 100. Hooper N. M. (1997). *Clin. Chim. Acta* 266:3-12
- [0679] 101. Mizisin A. P., Calcutt N. A., DiStephano P. S., Acheson A. and Longo F. M. (1997). *Diabetes* 46:647-652.
- [0680] 102. Poca S., Guyon T., Levasseur P. and Berrih-Aknin S. (2001). *J. Neuroimmunol.* 120:180-189.
- [0681] 103. Reyes E. T., Perurena O. H., Feestoff B. W., Jorgensen R. and Moore W. V. (1984). *J. Neurol. Sci.* 63:317-324.
- [0682] 104. Hubbard R. W., Will A. D., Peterson G. W., Sanchez A., Gillan W. W. and Tan S. A. (1992). *Neurology* 42:1532-1534.
- [0683] 105. Festoff B. W., Yang S. X., Vaught J., Bryan C. and Ma J. Y. (1995): *J. Neurol. Sci.* 129 Suppl.114-121.
- [0684] 106. Sasaki N., Fukatsu R., Tsuzuki K., Hayashi Y., Yoshida T., Fujii N., Koike T., Wakayama I., Yanagihara R., Garruto R., Amano N. and Makita Z. (1998). *Am. J. Path.* 153:1149-1155.
- [0685] 107. Bilak M. M., Corse A. M. and Kuncl R. W. (2001). *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Disord.* 2:83-91.
- [0686] 108. Torres-Aleman I., Barrios V. and Berciano J. (1998). *Neurology* 50:772-776.
- [0687] 109. Suzuki H., Hase A., Miyata Y., Arahata K. and Akazawa C. (1998). *J. Comp. Neurol.* 402:303-312.
- [0688] 110. Hase A., Suzuki H., Arahata K. and Akazawa C. (1999). *Neurosci. Lett.* 269:55-57.
- [0689] 111. Hongo J. A., Tsai S. P., Moffat B., Schroeder K. A., Jung C., Chuntharapai A., Lampe P. A., Johnson E. M. Jr., de Sauvage F. J., Armanini M., Phillips H. and Devaux B. (2000). *Hybridoma* 19:303-315.
- [0690] 112. Encinas M., Tansey M. G., Tsui-Pierchala B. A., Comella J. X., Milbrandt J. and Johnson E. M. Jr. (2001). *J. Neurosci.* 21:1464-1472.
- [0691] 113. Lundberg C., Lidman O., Holmdahl R., Olsson T. and Piehl F. (2001). *J. Comp. Neurol.* 431:75-87.
- [0692] 114. Perros P., McCrimmon R. J., Shaw G. and Frier B. M. (1995). *Diabet. Med.* 12:622-627.
- [0693] 115. Jacquemin C. (1991). *Biochimie* 73:37-40
- [0694] 116. Petitfrere E., Sartelet H., Vivien D., Varela-Nieto I., Elbtaouri H., Martiny L. and Haye B. (1998). *Biochimie.* 80:1106-1067.
- [0695] 117. Zurzolo C., Lisanti M. P., Caras I. W., Nitsch L. and Rodriguez-Boulan E. (1993). *J. Cell Biol.* 121:1031-9.
- [0696] 118. Marino M., Pichera A., McCluskey R. T and Chiovato L. (2001). *Thyroid* 11 :47-56.
- [0697] 119. Marino M., Andrews D. and McCluskey R. T. (2000). *Thyroid* 10:551-559.
- [0698] 120. Katoh R., Muramatsu A., Kawaoi A., Komiyama A., Suzuki K., Hemmi A. and Katayama S. (1993). 423:417-424.
- [0699] 121. Lindahl M., Poteryaev D., Yu L., Arumae U., Timmusk T., Bongarzone I., Aiello A., Pierotti M. A., Airaksinen M. S. and Saarma M. (2001). *J. Biol. Chem.* 276:9344-9351.
- [0700] 122. Doppman J. L., Miller D. L., Dwyer A. J., Loughlin T., Nieman L., Cutler G. B., Chrousos G. P., Oldfield E. and Loriaux D. L. (1988). *Radiology* 166:347-352.
- [0701] 123. Hermus A. R., Pieters G. F., Smals A. G., Pesman G. J., Lamberts S. W., Benraad T. J., van Haelst

U. J. and Kloppenborg P. W. (1988). *N. Engl. J. Med.* 318:966-970.

- [0702] 124. Leibowitz G., Tsur A., Chayen S. D., Salameh M., Raz I., Cerasi E. and Gross D. J. (1996). *Clin. Endocrinol.* 44:717-722.
- [0703] 125. Roy M. S., Roy A., Gallucci W. T., Collier B., Young K., Kamilaris T. C. and Chrousos G. P. (1993). *Metabolism* 42:696-700
- [0704] 126. Grant W. and Liddle M. D. (1960). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 20:1539-1560.
- [0705] 127. Fanjul L. F., Marrero I., Estevez F., Gonzalez J., Quintana J., Santana P. and Ruiz de Galarreta C. M. (1993). *J. Cell Physiol.* 155:273-281.
- [0706] 128. Shaver J. K., Tezelman S., Siperstein A. E., Duh Q. Y. and Clark O. H. (1993). *Surgery* 114:1064-1069.
- [0707] 129. Vila M. C., Cozza E. N., Lima C., Ramirez M. I. and De Lederkremer R. M. (1995). *Cell. Signal.* 7:331-339.
- [0708] 130. Robinson P. and Hederer R. (1994). *Braz. J. Med. Biol. Res.* 27:263-267.
- [0709] 131. Benitez L., Fanjul L. F., Ruiz de Galarreta C. M., Quintana Aguiar J., Gonzalez Reyes J., Hernandez I., Santana Delgado P., Cabrera Oliva J., Alonso Solis R. and Estevez Rosas F. (1995). *Neurosci. Lett.* 187:37-40.
- [0710] 132. Redmond G. P. (1998). *Int. J. Fertil. Womens Med.* 43:91-97.
- [0711] 133. Kalro B. N., Loucks T. L and Berga S. L. (2001). *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 28:35-62.
- [0712] 134. Rosenfield R. L. (2001). *J. Am. Acad. Dermatol.* 45(3 Suppl.):S95-104.
- [0713] 135. Norman R. J., Masters S. and Hague W. (1996). *Fertil. Steril.* 66:942-947.
- [0714] 136. Pugeat M., Ducluzeau P. H. and Mallion-Donadieu M. (2000). *Horm. Res.* 54:322-326.
- [0715] 137. Sekar N. and Veldhuis J. D. (2001). *Endocrinology* 142:2921-2928.
- [0716] 138. Poretsky L., Seto-Young D., Shrestha A., Dhillon S., Mirjany M., Liu H. C., Yih M. C. and Rosenwaks Z. (2001). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86:3115-3119.
- [0717] 139. Kreze A. Jr., Hrciar J., Dobakova M. and Pekarova E. (1997). *Bratisl. Lek. Listy* 98:555-558.
- [0718] 140. Marsden P. J., Murdoch A. P. and Taylor R. (2000). *Hum. Reprod.* 15:1672-1678.
- [0719] 141. Yanagishita M. (1992). *J. Biol. Chem.* 267:9499-9504.
- [0720] 142. Fanjul L. F., Marrero I., Estevez F., Gonzalez J., Quintana J., Santana P. and Ruiz de Galarreta C.M. (1993). *J. Cell. Physiol.* 155:273-281.
- [0721] 143. Fanjul L. F., Marrero I., Gonzalez J., Quintana J., Santana P., Estevez F., Mato J. M. and Ruiz de Galarreta C.M. (1993). *Eur. J. Biochem.* 216:747-755.
- [0722] 144. Hasan S., Hosseini G., Princivale M., Dong J. C., Birsan D., Cagide C. and de Agostini A. I. (2002). *Biol. Reprod.* 66:144-158.
- [0723] 145. Fedarko N. S., Ishihara M. and Conrad H. E. (1989). *J. Cell. Physiol.* 139:287-294.
- [0724] 146. Saad M. F., Khan A., Sharma A., Michael R., Riad-Gabriel M. G., Boyadjian R., Jingagouda S. D., Steil G. M. and Kamdar V. (1998). *Diabetes* 47:544-549.
- [0725] 147. Stephens T. W., Basinski M., Bristow P. K., Bue-Valleskey J. M., Burgett S. G., Craft L., Hale J., Hoffman J., Hsiung Hi M. and Kriauciunas A. (1995). *Nature* 377: 530-532.
- [0726] 148. Baskin D. G., Figlewicz Lattemann D., Seeley R. J., Woods S. C., Porte D. Jr. and Schwartz M. W. (1999). *Brain Res.* 848:114-123.

- [0727] 149. Olszewski P. K., Wirth M. M., Shaw T. J., Grace M. K., Billington C. J., Giraudo S. Q. and Levine A. S. (2001). *Am. J. Physiol.* 281:R673-680.
- [0728] 150. Dunbar J. C and Lu H. (2000). *Brain Res. Bull.* 52:123-126.
- [0729] 151. Maffei M., Halaas J., Ravussin E., Pratley R. E., Lee G. H., Zhang Y., Fei H., Kim S., Lallone R., Ranganathan S., Kern P. A. and Friedman J. M. (1995). *Nat. Med.* 1:1155-1161.
- [0730] 152. Fedarko N. S., Ishihara M. and Conrad H. E. (1989). *J. Cell. Physiol.* 139:287-294.
- [0731] 153. Reaven G. M. (1988). *Diabetes Metab. Rev.* 37:1595-1597.
- [0732] 154. Ivanov D., Philippova M., Antopova J., Gubaeva F., Iljinskaya O., Tararak E., Bochoy V., Erne P., Resink T. and Tkachuk V. (2001). *Histochem. Cell. Biol.* 115:231-242.
- [0733] 155. Reaven G. M. (1991). *Am. Heart J.* 121:1283-1288.
- [0734] 156. Swan J. W., Walton C., Godsland I. F., Crook D., Oliver M. F. and Stevenson J. C. (1994). *Br. Heart J.* 71:41-44.
- [0735] 157. Vuorinen-Markkola H. and Yki-Jarvinen H. (1994). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 78:25-29.
- [0736] 158. Pagano G., Pacini G., Musso G., Gambino R., Mecca F., Depetris N., Cassader M., David E., Cavallo-Perin P. and Rizzetto M. (2002). *Hepatology* 35:367-372.
- [0737] 159. Harano Y., Suzuki M., Koyama Y., Kanda M., Yasuda S., Suzuki K. and Takamizawa I. (2002). *J. Diabetes Complications* 16:19-23.
- [0738] 160. Semplicini A., Ceolotto G., Massimino M., Valle R., Serena L., De Toni R., Pessina A. C. and Dal Palu C. (1994). *Am. J. Med. Sci.* 307 Suppl.1:S43-46.
- [0739] 161. Sardesai M. G., Gray A. A., McGrath M. M. and Ford S. E. (2001). *Obstet. Gynecol.* 98:925-927.
- [0740] 162. Hardin D. S., Hebert J. D., Bayden T., Dehart M. and Mazur L. (1997). *Pediatrics* 100(2):E5.
- [0741] 163. Bergstrom E., Hernell O., Persson L. A. and Vessby B. (1996). *Metabolism* 45:908-914.
- [0742] 164. Facchini F. S., Hua N., Abbasi F. and Reaven G. M. (2001). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86:3574-3578.
- [0743] 165. Landy H. J., Kessler C., Kelly W. K. and Weingold A. B. (1992). *Am. J. Perinatol.* 9:146-151.
- [0744] 166. Andelova K., Sula K. and Velebil P. (1998). *Ceska Gynekol.* 63:446-449.
- [0745] 167. Lorini R., d'Annunzio G., Montecucco C., Caporali R., Vitali L., Pessino P. and Severi F. (1995). *Eur J. Pediatr.* 154:105-108.
- [0746] 168. Galtier-Dereure F., Biron C., Vies M., Bourgeois V., Schved J. F. and Bringer J. (1998). *Lupus* 7:469-474.
- [0747] 169. Ciarla M. V., Bocciarelli A., Di Gregorio S., Tordi A., Cotroneo P., Marra G., Ghirlanda G. and Strom R. (2001). *Atherosclerosis* 158:241-246.
- [0748] 170. de Maistre E., Gobert B., Bene M. C., Briquel M. E., Lecompte T. and Faure G. C. (1996). *J. Clin. Lab. Anal.* 10:6-12.
- [0749] 171. Fialova L., Mikulikova L., Matous-Malbohan I., Benesova O. and Zwinger A. (2000). *Physiol. Res.* 49:299-305.
- [0750] 172. Lopez-Soto A., Cervera R., Font J., Bove A., Reverter J. C., Munoz F. J., Miret C., Espinosa G., Ordinas A. and Ingelmo M. (1997). *Clin. Exp. Rheumatol.* 15:143-149.
- [0751] 173. Toschi V., Motta A., Castelli C., Paracchini M. L., Zerbi D. and Gibelli A. (1998). *Stroke* 29:1759-1764.

- [0752] 174. Erkan D., Yazici Y., Sobel. R. and Lockshin M. D. (2000). *J. Rheumatol.* 27:2817-2821.
- [0753] 175. Not T., Tommasini A., Tonini G., Buratti E., Pocecco M., Tortul C., Valussi M., Crichiutti G., Berti I., Trevisiol C., Azzoni E., Neri E., Torre G., Martellosi S., Soban M., Lenhardt A., Cattin L. and Ventura A. (2001). *Diabetologia.* 44:151-155.
- [0754] 176. Tursi A., Giogetti G., Brandimarte G., Rubino E., Lombardi D. and Gasbarrini G. (2001). *Hepato-Gastroenterol.* 48:462-464
- [0755] 177. Williams A. J., Norcross A. J., Lock R. J., Unsworth D. J., Gale E. A. and Bingley P. J. (2001). *Diabetes Care* 24:504-509.
- [0756] 178. Di Mario U., Anastasi E., Mariani P., Ballati G., Perfetti R., Trigligione P., Morellini M. and Bonamico M. (1992). *Acta Pediatr.* 81:593-597.
- [0757] 179. Galli-Tsinopoulou, A., Nousia-Arvanitakis S., Dracoulacos D., Xefteri M. and Karamouzis M. (1999). *Hormone Res.* 52:119-124.
- [0758] 180. Alemany R., Vila M. R., Franci C., Egea G., Real F. X. and Thomson T. M. (1993). *J. Cell Sci.* 104:1155-1162.
- [0759] 181. Slomiany A., Grabska M. and Slomiany B. L. (2001). *Mol. Med.* 7:1-10.
- [0760] 182. Riley W. J., Winer A. and Goldstein D. (1983). *Diabetologia* 24:418-421.
- [0761] 183. Landin-Olsson M., Karlsson F. A., Lernmark A. and Sundkvist G. (1992). *Diabetes* 41:1022-1027.
- [0762] 184. Koike S., Takeda Y., Hozumi Y., Okazaki S., Aoyagi M. and Sendo F. (2002). *Cell Tissue Res.* 307:91-99.
- [0763] 185. Tenore A., Berman W. F., Parks J. S. and Bongiovanni A. M. (1977). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 44:622-628.
- [0764] 186. Al-Jaouni R., Hebutterne X., Pouget I. and Rampal P. (2000). *Nutrition* 16: 173-178.
- [0765] 187. Eriksson L. S. (1983). *Gut* 24:1161-1168.
- [0766] 188. Mingrone G., DeGaetano A., Pugeat M., Capristo E., Greco A. V. and Gasbarrini G. (1999). *J. Investig. Med.* 47:319-325.
- [0767] 189. Levy E., Rizwan Y., Thibault L., Lepage G., Brunet S., Bouthillier L. and Seidman E. (2000). *Am. J. Clin. Nutr.* 71:807-815.
- [0768] 190. Meddings J. B. Jarand J., Urbanski S. J., Hardin J. and Gall D. G. (1999). *Am. J. Physiol.* 276:G951-957.
- [0769] 191. Hollander D., Vadheim C.M., Brettholz E., Petersen G. M., Delahunty T. and Rotter J. I. (1986). *Ann. Intern. Med.* 105:883-885.
- [0770] 192. Hilsden R. J., Meddings J. B. and Sutherland L. R. (1996). *Gastroenterology* 110:1395-1403.
- [0771] 193. Roller E. and Ranscht B. (1996). *J. Biol. Chem.* 271:30061-30067.
- [0772] 194. Resink T. J., Kuzmenko Y. S., Kern F., Stambolsky D., Bochkov V. N., Tkachuk V. A., Erne P. and Niermann T. (1999). *FEBS Lett.* 463:29-34.
- [0773] 195. Kuzmeneko Y. S., Kern F., Bochkov V. N., Tkachuk V. A. and Resink T. J. (1998). *FEBS Lett.* 434:183-187.
- [0774] 196. Ivanov D. B., Philippova M. P. and Tkachuk V. A. (2001). *Biochemistry (Mosc.)* 66:1174-1186.
- [0775] 197. Filmus J., Shi W., Wong Z. M. and Wong M. J. (1995). *Biochem. J.* 311:561-565.
- [0776] 198. Herndon M. E., Stipp C. S. and Lander A. D. (1999). *Glycobiology* 9:143-155.

- [0777] 199. Koh D. M., Miao Y., Chinn R. J., Amin Z., Zeegen R., Westaby D. and Healy J. C. (2001). *Am. J. Roentgenol.* 177:1325-1332.
- [0778] 200. Graham M. F., Diegelmann R. F., Elson C. O., Lindblad W. J., Gotschalk N., Gay S. and Gay R. (1988). *Gastroenterology* 94:257-265.
- [0779] 201. Koutroubakis I. E., Petinaki E., Anagnostopoulou E., Kritikos h., Mouzas I. A., Kouroumalis E. A. and Manousos O. N. (1998). *Dig. Dis. Sci.* 43:2507-2512.
- [0780] 202. Aichbichler B. W., Petritisch W., Reicht G. A., Wenzl H. H., Eherer A. J., Hinterleitner T. A., Auer-Grumbach P. and Krejs G. J. (1999). *Dig. Dis. Sci.* 44:852-856.
- [0781] 203. Paolisso G., Valentini G., Giugliano D., Marrazzo G., Tirri R., Gallo M., Tirri G., Varricchio M. and D'Onofrio F. (1991). *Metabolism* 40:902-907.
- [0782] 204. Takahashi S., Moriwaki Y., Tsutsumi Z., Yamakita J., Yamamoto T. and Hada T. (2001). *Metabolism* 50:393-398.
- [0783] 205. Svenson K. L., Pollare T., Lithell H. and Hallgren R. (1988). *Metabolism* 37:125-130.
- [0784] 206. Svenson K. L., Lundqvist G., Wide L. and Hallgren R. (1987). *Metabolism* 36:940-943.
- [0785] 207. Jimenez-Balderas F. J., Solis J. L. and Mintz G. (1991). *Arch. Invest. Med. (Mex.)* 22:121-125.
- [0786] 208. Dessein P. H., Joffe B. I., Stanwix A., Botha A. S. and Moomal Z. (2002). *J. Rheumatol.* 29:462-466.
- [0787] 209. Martin S., Kardorf J., Schulte B., Lampeter E. F., Gries F. A., Melchers I., Wagner R., Bertrams J., Roep B. O. and Pflutzner A. (1995). *Diabetologia* 38:351-355.
- [0788] 210. Mihailova D., Grigorova R., Vassileva B., Mladenova G., Ivanova N., Stephanov S., Lissitchky K. and Dimova E. (1999). *Adv. Exp. Med. Biol.* 455:55-60.
- [0789] 211. Slot O., Brunner N., Loch H., Oxholm P. and Stephens R. W. (1999). *Ann. Rheum. Dis.* 58:488-492.
- [0790] 212. Tarui T., Mazar A. P., Cines D. B. and Takada Y. (2001). *J. Biol. Chem.* 276:3983-3990.
- [0791] 213. Hoyer-Hansen G., Pessara U., Holm A., Pass J., Weidle U., Dano K. and Behrendt N. (2001). *Biochem. J.* 358:673-679.
- [0792] 214. Hoyer-Hansen G., Behrendt N., Ploug M., Dano K. and Preissner K. T. (1997). *FEBS Lett.* 420:79-85.
- [0793] 215. McKeown-Longo P. J. and Panetti T. S. (1996). *Trends Glycosci. Glycotechnol.* 8:327-340.
- [0794] 216. Deng G., Curriden S. A., Wang s., Rosenberg S. and Loskutoff D. J. (1996). *J. Cell Biol.* 134:1563-1571.
- [0795] 217. Bajou K., Devy L., Masson V., Albert V., Frankenne F., Noel A. and Foidart J. M. (2001). *Therapie.* 56:465-472.
- [0796] 218. Kero J., Gisler M., Hemminki E. and Isolauri E. (2001). *J. Allergy Clin. Immunol.* 108:781-783.
- [0797] 219. Becker K. G., Simon R. M., Bailey-Wilson J. E., Freidlin B., Biddison W. E., McFarland H. F. and Trent J. M. (1998). *Proc. Nat. Acad. Sci.* 95:9979-9984.
- [0798] 220. Becker K. G. (1999). *Diabetes* 48:1353-1358.
- [0799] 221. Costello R. W., Jacoby D. B. and Fryer A. D. (1998). *Thorax* 53:613-618.
- [0800] 222. Belmonte K. E., Fryer A. D. and Costello R. W. (1998). *J. Appl. Physiol.* 85:1708-1718.
- [0801] 223. Rajah R., Nachajon R. V., Collins M. H., Hakonarson H., Grunstein M. M. and Cohen P. (1999). *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 20:199-208.
- [0802] 224. Bufi P. L. (1997). *Alt. Med. Rev.* 2:104-115.

- [0803] 225. Gonzaez-Guerrico A. M., Cafferata E. G., Radrizzani m., Marcucci F., Gruenert D., Pivetta O. H., Favalaro R. R., Laguens R., Perrone S. V., Gallo G. C. and Santa-Coloma T. A. (2002). *J. Biol. Chem.* 277:17239-17247.
- [0804] 226. Cantiello H. F. (2001). *Pflugers Arch.* 443:S75-80.
- [0805] 227. Chasan B., Geisse N. A., Pedatella K., Wooster D. G., Teintze M., Carattino M. D., Goldmann W. H. and Cantiello H. F. (2002). *Eur. Biophys. J.* 30:617-624.
- [0806] 228. Roller L. and Hall. A. (2001). *J. Cell Biol.* 152:1145-1157.
- [0807] 229. Suzuki K. and Sheetz M. P. (2001). *Biophys. J.* 81:2181-2189.
- [0808] 230. Shetty. S. and Idell S. (2001). *J. Biol. Chem.* 276:24549-24556.
- [0809] 231. Gyetko M. R., Sud S., Kendall T., Fuller J. A., Newstead M. W. and Standiford T. J. (2000). *J. Immunol.* 165:1513-1519.
- [0810] 232. Letham M. I., James S. L., Marriot C. and Burke J. F. (1990). *Eur. Respir. J.* 3:19-23
- [0811] 233. Devitt A., Moffatt O. D., Raykundalia C., Capra J. D., Simmons D. L. and Gregory C. D. (1998). *Nature* 392:442-443.
- [0812] 234. Fadok V. A., deCathelineau A., Daleke D. L., Henson P. M. and Bratton D. L. (2001). *J. Biol. Chem.* 276:1071-1077.
- [0813] 235. Wang P., Kitchens R. L. and Munford R. S. (1998). *J. Biol. Chem.* 273:24309-24313.
- [0814] 236. Heidenreich S. (1999). *J. Leukoc. Biol.* 65:737-743.
- [0815] 237. Allport J. R., Donnelly L. E., Kefalas P., Lo G., Nunn A., Yadollahi-Farsani M., Rendall N. B., Murray S., Taylor G. W. and MacDermot J. (1996). *Br. J. Clin. Pharmacol.* 42:99-106.
- [0816] 238. Freedman S. D., Kern H. F. and Scheele G. A. (2001). *Gastroenterology* 121:950-957.
- [0817] 239. Moran A., Diem P., Klein D. J., Levitt M. D. and Robertson R. P. (1991). *J. Pediatr.* 118:715-723.
- [0818] 240. Lanng S., Thorsteinsson B., Roder M. E., Orskov C., Hoist J.J., Nerup J. and Koch C. (1993). *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 128:207-214.
- [0819] 241. Schaedel C., De Monestrol I., Hjelte L., Johannesson M., Kornfalt R., Lindblad A., Strandvik B., Wahlgren L. and Holmberg L. (2002). *Pediatr. Pulmonol.* 33:483-491.
- [0820] 242. Noone P. G. and Knowles M. R. (2001). *Respir. Res.* 2:328-332.
- [0821] 243. Armstrong D. S., Grimwood K., Carzino R., Carlin J. B., Olinsky A. and Phelan P. D. (1995). *BMJ* 310:1571-1572.
- [0822] 244. Dakin C. J., Pereira J. K., Henry R. L., Wang H. and Morton J. R. (2002). *Pediatr. Pulmonol.* 33:475-482.
- [0823] 245. Wulffraat N. M., de Graeff-Meeder E. R., Rijkers G. T., van der Laag H. and Kuis W. (1994). *J. Pediatr.* 125:374-378.
- [0824] 246. Leidig-Bruckner G. and Ziegler R. (2001). *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 109 Suppl. 2:S493-514.
- [0825] 247. Lopez-Ibarra P. J., Pastor M. M., Escobar-Jimenez F., Pardo M. D., Gonzalez A. G., Luna J. D., Requena M. E. and Diosdado M. A. (2001). *Endocr. Pract.* 7:346-351.
- [0826] 248. Choi S. J., Devlin R. D., Menaa C., Chung H., Roodman G. D. and Reddy S. V. (1998). *J. Clin. Invest.* 102:1360-1368.
- [0827] 249. Lowe N. J., Cudworth A. G., Clough S. A. and Bullen M. F. (1976). *Br. J. Dermatol.* 95:9-12.
- [0828] 250. Nigam P. K., Sharma L., Agrawal J. K., Singh G. and Khurana S. K. (1987). *Dermatologica* 175:284-

289.

- [0829] 251. Albrecht M., Banoczy J., Dinya E. and Tamas G. Jr. (1992). *J. Oral Pathol. Med.* 21:364-366.
- [0830] 252. Gibson J., Lamey P. J., Lewis M. and Frier B. (1990). *J. Oral Pathol. Med.* 19:284-287.
- [0831] 253. Issaraagrisil S., Vannasaeng S. and Piakijagum A. (1989). *Metabolism* 38:204-207.
- [0832] 254. Vu T., Griscelli-Bennaceur A., Gluckman E., Sigaux F., Carosella E. D., Menier C., Scrobohaci M.L. and Socie G. (1996). *Br. J. Haematol.* 93:586-589.
- [0833] 255. Winkler A. S., Marsden J., Chaudhuri K. R., Hambley H. and Watkins P. J. (2000). *Diabet. Med.* 17:410.
- [0834] 256. Yun Y. S., Lee H. C., Yoo N. C., Song Y. D., Lim S. K., Kim K. R., Hahn J. S. and Huh K. B. (1999). *Diabetes Res. Clin. Pract.* 46:223-229.
- [0835] 257. Wu M., Fan J., Gunning W. and Ratnam M. (1997). *J. Membr. Biol.* 159:137-147.
- [0836] 258. Jarva H. and Meri S. (1999). *Scand. J. Immunol.* 49:119-125.
- [0837] 259. Maciejewski J. P., Young N. S., Yu M., Anderson S. M. and Sloand E. M. (1996). *Thromb. Res.* 83:433-447.
- [0838] 260. Rawstron A. C., Rollinson S. J., Richards S., Short M. A., English A., Morgan G. J., Hale G. and Hillmen P. (1999). *Br. J. Haematol.* 107:148-153.
- [0839] 261. Pakdeesuwan K., Muangsup W., Pratyay Y. U., Issaragrisil S. and Wanachiwanawin W. O (2001). *Int. J. Haematol.* 73:64-70.
- [0840] 262. Noji H., Shichishima T., Saitoh Y., Kai T., Yamamoto T., Ogawa K., Okamoto M., Ikeda K. and Maruyama Y. (2001). *Exp. Hematol.* 29:391-400.
- [0841] 263. Punjabi N. M., Sorkin J. D., Katzel L. I., Goldberg A. P., Schwartz A. R. and Smith P. L. (2002). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 165:677-682.
- [0842] 264. Ip M. S., Lam B., Ng M. M., Lam W. K., Tsang K. W. and Lam K. S. (2002). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 165:670-676.
- [0843] 265. Zhdanova I. V., Wurtman R. J., Regan M. M., Taylor J. A., Shi J. P. and Leclair O. U. (2001). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86:4727-4730.
- [0844] 266. Bruls E., Crasson M. and Legros J. J. (2000). *Rev. Med. Liege* 55:785-792.
- [0845] 267. Ganguly S., Gastel J. A., Weller J. L., Schwartz C., Jaffe H., Namboodiri M. A. A., Coon S. L., Hickman A. B., Rollag M., Obsil T., Beauverger P., Ferry G., Boutin J. A. and Klein D. C. (2001). *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98:8083-8088.
- [0846] 268. Meisel P., Arndt D., Scheuch E., Klebingat K. J. and Siegmund W. (2001). *Ther. Drug Monit.* 23:9-14
- [0847] 269. Ladero J. M., Agundez J. A., Olivera M., Lozano L., Rodriguez-Lescure A., Diaz-Rubio M. and Benitez J. (2002). *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 58:115-118.
- [0848] 270. Varzim G., Monteiro E., Silva R., Pinheiro C. and Lopes C. (2002). *J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 64:206-212.
- [0849] 271. Gawronska-Szklarz B., Pawlik A., Czaja-Bulsa G., Gornik W., Luszawska-Kutrzeba T. and Wrzesniewska J. (2001). *Clin. Pharmacol. Ther.* 69:372-378.
- [0850] 272. Magnan C., Cruciani C., Clement L., Adnot P., Vincent M., Kergoat M., Girard A., Elghozi J. L., Velho G., Beressi N., Bresson J. L. and Ktorza A. (2001). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86:4901-4907.
- [0851] 273. Burger A. J. and Aronson D. (2001). *Int. J. Cardiol.* 81:243-249.

- [0852] 274. Damholt M. B., Christensen N. J. and Hilsted J. (2001). *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* (2001). 61:531-537.
- [0853] 275. Elahi D. and Muller D. C. (2000). *Eur. J. Clin. Nutr.* 54 Suppl.3:S112-120.
- [0854] 276. Ruzsas C. and Mess B. (2000). *Neuroendocrinol. Lett.* 21:17-23.
- [0855] 277. Rudd P. M., Wormald M. R., Wing D. R., Prusiner S. B. and Dwek R. A. (2001). *Biochemistry* 40:3759-3766.
- [0856] 278. Moya K. L., Sales N., Hassig R., Creminon C., Grassi J. and Di Giamberardino L. (2000). *Microsc. Res. Tech.* 50:58-65.
- [0857] 279. Sales N., Hassig R., Rodolfo K., Di Giamberardino L., Traiffort E., Ruat M., Fretier P. and Moya K. L. (2002). *Eur. J. Neurosci.* 15:1163-1167.
- [0858] 280. Brown D. R. (2001). *Trends Neurosci.* 24:85-90.
- [0859] 281. Tobler I., Gaus S. E., Deboer T., Achermann P., Fischer M., Rulicke T., Moser M., Oesch B., McBride P. A. and Manson J. C. (1996). *Nature* 380:639-642.
- [0860] 282. Brown D. R., Nicholas R. S. and Canevari L. (2002). *J. Neurosci. Res.* 67:211-224.
- [0861] 283. Tobler I., Deboer T. and Fischer M. (1997). *J. Neurosci.* 17:1869-1879.
- [0862] 284. Bartlett S. F., Lagercrantz H. and Smith A. D. (1976). *Neuroscience* 1:339-344.
- [0863] 285. Tayek J. A. (1992). *J. Am. Coll. Nutr.* 11:445-456.
- [0864] 286. Copeland G. P., Leinster S. J., Davis J. C. and Hipkin L. J. (1987). *Br. J. Surg.* 74:1031-1035.
- [0865] 287. Copeland G. P., Al-Sumidaie A. M., Leinster S. J., Davis J. C. and Hipkin L. H. (1987). *Eur. J. Surg. Oncol.* 13:11-16.
- [0866] 288. Tayek J. A. (1995). *J. Am. Coll. Nutr.* 14:341-348.
- [0867] 289. Nagamani M., Hannigan E. V., Dinh T. V. and Stuart C. A. (1988). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 67:144-148.
- [0868] 290. Bruning P. F., Boonfrer J. M., van Noord P. A., Hart A. A., de Jong-Bakkar M. and Nooijen W. J. (1992). *Int. J. Cancer* 52:511-516.
- [0869] 291. Talamini R., Franceschi S., Favero A., Negri E., Parazzini F. and La Vecchia C. (1997). *Br. J. Cancer* 75:1699-1703.
- [0870] 292. Tran T. T., Medline a. and Bruce W. R. (1996). *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 5:1013-1015.
- [0871] 293. Heber D., Byerley L. O. and Tchekmedyan N. S. (1992). *J. Parenter. Enteral Nutr.* 16:60S-64S.
- [0872] 294. Bartlett D. L., Charland S. L. and Torosian M. H. (1995). *Surgery* 118:87-97.
- [0873] 295. Wang Y. (2001). *Med. Res. Rev.* 21:146-170.
- [0874] 296. Thogersen V. B., Heickendorff L. and Ledet T. (1996). *Eur. J. Endocrinol.* 134:326-330.
- [0875] 297. Anfosso F., Chomiki N., Alessi M. C., Vague P. and Juhan-Vague I. (1993). *J. Clin. Invest.* 91:2185-2193.
- [0876] 298. Arroyo De Prada N., Schroeck F., Sinner E. K., Muehlenweg B., Twellmeyer J., Sperl S., Wilhelm O. G., Schmitt M. and Magdolen V. (2002). *Eur. J. Biochem.* 269:184-192.
- [0877] 299. Chazaud B., Ricoux R., Christov C., Plonquet A., Gherardi R. K. and Barlovatz-Meimon G. (2002). *Am. J. Pathol.* 160:237-246.
- [0878] 300. Devy L., Blacher S., Grignet-Debrus C., Bajou K., Masson V., Gerard R. D., Gils A., Carmeliet P.,

Declerck P. J., Noel A. and Foidart J. M. (2002). *FASEB J.* 16:147-154.

- [0879] 301. Harbeck N., Kates R. E. and Schmitt M. (2002). *J. Clin. Oncol.* 20:1000-1007.
- [0880] 302. Kim S. J., Shiba E., Taguchi T., Tsukamoto F., Miyoshi Y., Tanji Y., Takai S. and Noguchi S. (2002). *Anticancer Res.* 22:387-393.
- [0881] 303. Wilhelm O.G., Wilhelm S., Escort G. M., Lutz V., Magdolen V., schmitt., M., Rifkin D. B., Wilson E. L., Graeff H. and Brunner G. (1999). *J. Cell. Physiol.* 180:225-235.
- [0882] 304. Kleeff J., Wildi S., Kumbasar A., Friess H., Lander A. D. and Korc M. (1999). *Pancreas* 19:281-288.
- [0883] 305. Matsuda K., Maruyama H., Guo F., Kleeff J., Itakura J., Matsumoto Y., Lander A. D. and Korc M. (2001). *Cancer Res.* 61:5562-5569.
- [0884] 306. Saikali Z. and Sinnett D. (2000). *Int. J. Cancer* 89:418-422.
- [0885] 307. Toretsky J. A., Zitomersky N. L., Eskenazi A. E., Voigt R. W., Strauch E. D., Sun C. C., Huber R., Meltzer S. J. and Schlessinger D. (2001). *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 23:496-499.
- [0886] 308. Bar R. S., Dake B. L. and Stueck S. (1987). *Am. J. Physiol.* 253:E21-27.
- [0887] 309. Kaaks R. (2001). *Gynecol. Obstet. Fertil.* 29:185-191.
- [0888] 310. Yu H., Levesque M. A., Khosravi M. J., Papanastasiou-Diamandi A., Clark G. M. and Diamandis E. P. (1996). *Br. J. Cancer* 74:1242-1247.
- [0889] 311. Kuzmenko Y. S., Stambolsky D., Kern F., Bochkov V. N., Tkachuk V. A. and Resink T. J. (1998). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 246:489-494.
- [0890] 312. Vivier E., Tomasello E. and Paul P. (2002). *Curr. Opin. Immunol.* 14:306-311.
- [0891] 313. Kwa D., Vingerhoed J., Boeser-Nunnink B., Broersen S. and Schuttemaker H. (2001). *J. Virol.* 75:10455-10459.
- [0892] 314. Correa R. and Munoz-Fernandez M. A. (2001). *AIDS* 15:1959-1963.
- [0893] 315. Mackewicz C. E., Barker E., Greco G., Reyes-Teran G and Levy J. A. (1997). *J. Clin. Invest.* 100:921-930.
- [0894] 316. Lusso P. (2002). *Vaccine* 20:1964-1967.
- [0895] 317. Laurence J. S., Blanpain C., De Leener A., Parmentier M. and Li Wang P. J. (2001). *Biochemistry* 40:4990-4999.
- [0896] 318. Hoogewerf A. J., Kuschert G. S., Proudfoot A. E., Borlat F., Clark-Lewis I., Power C. A. and Wells T. N. (1997). *Biochemistry* 36:13570-13578.
- [0897] 319. Cladera J., Martin I. and O'Shea P. (2001). *EMBO J.* 20:19-26.
- [0898] 320. Sidenius, N., Sier C. F. C., Ullum H., Pedersen B. K., Lepri A. C., Blasi F. and Eugen-Olsen J. (2000). *Blood* 96:4091-4095.
- [0899] 321. Handley M. A., Steigbigel R. T. and Morrison S. A. (1996). *J. Virol.* 70:4451-4456.
- [0900] 322. Schreier H., Moran P. and Caras I. W. (1994). *J. Biol. Chem.* 269:9090-9098.
- [0901] 323. Su H. R. and Boackle R. J. (1994). *Int. Arch. Allergy Immunol.* 105:238-244.
- [0902] 324. Adler B., Ashkar S., Cantor H. and Weber G. F. (2001). *Cell. Immunol.* 210:30-40.
- [0903] 325. Montouri N., Salzano S., Rossi G. and Ragno P. (2000). *FEBS Lett.* 476:166-170.
- [0904] 326. Pinto L. M., Lecoecur H., Ledru E., Rapp C., Patey O. and Gougeon M. L. (2002). *AIDS* 16:329-339.

- [0905] 327. Raulin J. (2002). *Prog. Lipid Res.* 41:27-65.
- [0906] 328. Nguyen D. H. and Hildreth J. E. (2000). *J. Virol.* 74:3264-3272.
- [0907] 329. Saifuddin M., Hedayati T., Atkinson J. P., Holguin M. H., Parker C. J. and Spear G. T. (1997). *J. Gen. Virol.* 78:1907-1911.
- [0908] 330. Ware L. J., Wooton S. A., Morlese J. M., Gazzard B. G. and Jackson A. A. (2002). *Proc. Nutr. Soc.* 61:131-136.
- [0909] 331. Constans J., Guerin V., Couchouren a., Seigneur M., Ryman A., Blann A. D., Amiral J., Amara A., Peuchant E., Moreau J. F., Pellegrin I., Pellegrin J. L., Fleury H., Leng B. and Conri C. (1998). *Eur. J. Clin. Invest.* 28:115-122.
- [0910] 332. Ilangumaran S., Ami S., Poincelet M., Theler J. M., Brennan P. J., Nasir-ud-Din and Hoessli D. C. (1995). *J. Immunol.* 155:1334-1342.
- [0911] 333. Richard M., Ibata-Ombetta S., dromer F., Bordon-Pallier F., Jouault T. and Gaillardin C. (2002). *Mol. Microbiol.* 44:841-853.
- [0912] 334. Ralton J. E., Mullin K. A. and McConville M. J. (2002). *Biochem. J.* 363:365-375.
- [0913] 335. Sauma S. Y., Tanaka T. M. and Strand M. (1991). *Mol. Biochem. Parasitol.* 46:73-80.
- [0914] 336. Das S., Traynor-Kaplan A., Kachintorn U., Aley S. B. and Gillin F. D. (1994). *Braz. J. Med. Biol. Res.* 27:463-469.
- [0915] 337. Tomavo S., Dubremetz J. F. and Schwarz R. T. (1992). *J. Biol. Chem.* 267:21446-21458.
- [0916] 338. Coelho P. S., Klein A., Talvani A., Coutinho S. F., Takeuchi O., Akira S., Silva J. S., Canizzaro H., Gazzinelli R. T. and Teixeira M. M. (2002). *J. Leukoc. Biol.* 71:837-844.
- [0917] 339. Black C. G., Barnwell J. W., Huber C. S., Galinsski M. R. and Coppel R. L. (2002). *Mol. Biochem. Parasitol.* 120:215-224.
- [0918] 340. Aliberti J. C., Machado F. S., Souto J. P., Campanelli A. P., Teixeira M. M., Gazzinelli R. T. and Silva J. S. (1999). *Infect. Immun.* 67:4819-4826.
- [0919] 341. Noe K. H., Cenciarelli C., Moyer S. A., Rota P. A. and Shin M. L. (1999). *J. Virol.* 73:3117-3124.
- [0920] 342. Kazachkov M. Y., Hu P. C., Carson J. L., Murphy P. C., Henderson F. W. and Noah T. L. (2002). *Exp. Biol. Med.* 227:330-335.
- [0921] 343. Cook D. N., Beck M. A., Coffmann T. M., Kirby S. L., Sheridan J. F., Pragnell I. B. and Smithies O. (1995). *Science* 269:1583-1585.
- [0922] 344. Doyle H. A. and Murphy J. W. (1997). *J. Leukoc Biol.* 61:147-155.
- [0923] 345. Gao J.-L., Wynn T. A., Chang Y., Lee E. J., Broxmeyer H. E., Cooper S., Tiffany H. L., Westphal H., Kwon-Chung J. and Murphy P. M. (1997). *J. Exp. Med.* 185:1959-1968.
- [0924] 346. Wadstrom T and Ljungh A. (1999). *J. Med. Microbiol.* 48:223-233.
- [0925] 347. Guibinga G. H., Miyanohara A., Esko J. D. and Friedmann T. (2002). *Mol. Ther.* 5:538-546.
- [0926] 348. Peiffer I., Servin A. L. and Bernet-Camard M. F. (1998). *Infect. Immun.* 66:4036-4042.
- [0927] 349. Gordon V. M., Nelson K. L., Buckley J. T., Stevens V. L., Tweten R. K., Elwood P. C. and Leppla S. H. (1999). *J. Biol. Chem.* 274:27274-27280.
- [0928] 350. Ricci V., Galmiche A., Doye A., Necchi V., Solcia E. and Boquet P. (2000). *Mol. Biol. Cell* 11:3897-3909.
- [0929] 351. Munro P., Kojima H., Dupont J. L., Bossu J. L., Poulain B. and Boquet P. (2001). *Biochem.*

Biophys. Res. Commun. 289:623-629.

- [0930] 352. Ali N. and Evans W. H. (1990). Biochem. J. 271:193-199.
- [0931] 353. Fratti R. A., Backer J. M., Gruenberg J., Corvera S. and Deretic V. (2001). J. Cell Biol. 154:631-644.
- [0932] 354. Davis T. M., Pukrittayakamee S., Supanaranond W., Looareesuwan S., Krishna S., Nagachinta B., Turner R. C. and White N. J. (1990). Clin. Endocrinol. 33:739-749.
- [0933] 355. Soliman A. T., El-Nawawy A. A., El-Azzouni O. F., Amer E. A., Demian S. R. and El-Sayed M. H. (1996). J. Trop. Pediatr. 42:46-49.
- [0934] 356. Zaki K., Kantoosh M., Hamam M. A., Shoheib S., Mikhail N., Nour H. and Zaki F. (1980). Hepatogastroenterology 27:417-422.
- [0935] 357. dos Santos V. M., da Cunha S. F., Teixeira V. de P., Monteiro J. P., dos Santos J. A., dos Santos T. A., dos Santos L. A. and da Cunha D. F. (1999). Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 32:489-496.
- [0936] 358. Vitkov L., Weitgasser R., Lugstein A., Noack M. J., Fuchs K. and Krautgartner W. D. (1999). J. Oral Pathol. Med. 28:406-409.
- [0937] 359. Karachunskii M. A., Balabolkin M. I. and Beglarian N. R. (1995). Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk. (7):18-21.
- [0938] 360. Garg R., Agrawal J. K., Bajpai H. S., Singh G. and Srivastava P. K. (1990). Indian J. Lepr. 62:50-54.
- [0939] 361. Yoshitake H., Takeda Y., Nitto T. and Sendo F. (2002). J. Leukoc. Biol. 71:205-211.
- [0940] 362. Middelhoven P. J., van Buul J. D., Kleijer M., Roos D. and Hordijk P. L. (1999). Biochem. Biophys. Res. Commun. 255:568-574.
- [0941] 363. Nikolova M., Marie-Cardine A., Boumsell L. and Bensussan A. (2002). Int. Immunol. 14:445-451.
- [0942] 364. Kirby A. C., Hill V., Olsen I. and Porter S. R. (1995). Biochem. Biophys. Res. Commun. 214:200-205.
- [0943] 365. Matko J., Bodnar A., Vereb G., Bene L., Vaamosi G., Szentesi G., Szollosi J., Gaspar R., Horejsi V., Waldmann T. A. and Damjanovich S. (2002). Eur. J. Biochem. 269:1199-1208.
- [0944] 366. Haregewoin A., Solomon K., Hom R. C., Soman G., Bergelson J. M., Bhan A. K. and Finberg R. W. (1994). Cell. Immunol. 156:357-370.
- [0945] 367. Schinowski K., Frohlich L., Maurer K., Muller W. E. and Eckert A. (2002). Mech. Ageing Dev. 123:375-390.

SEQUENCE LISTING

<110> ARPI MATOSSIAN-ROGERS

<120> PEPTIDES FOR TREATMENT AND DIAGNOSIS OF AUTOIMMUNE DISEASE

<130> P044578WO

<150> GB 0516527.9
<151> 2005-08-11

<150> GB 0609920.4
<151> 2006-05-18

<150> GB 0609921.2
<151> 2006-05-18

<160> 176

<170> SeqWin99, version 1.02

<210> 1
<211> 448
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> DNA encoding heavy chain variable

<400> 1
aatggagctg ggttattctc ttcttggtag caacagctac aggtgtccac tcccaggtcc 60
aactgcagca gcctggggct gagctgggtg ggctggggc ttcagtgaag ctgtcctgca 120
aggcttcttg ctacaccttc accaggaact ggataaactg ggtgaagcag aggcctggac 180
aaggccttga gtggatcgga aatatttato cttctgatag ttatactaac tacaatcaaa 240
agttcaagga caaggccaca gtgactgtag acaaatcctc cagcacagcc tacatgcagc 300
tcagcagccc gacatctgag gactctgcgg tctattattg tacaagattg aggggtttat 360
tacctgacta ctggggccaa ggcaccatto toacagtctc ctacagagagt cagtccttcc 420
caaattgtctt cccctctgta agcttggg 448

<210> 2
<211> 131
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Protein heavy chain variable

<400> 2
Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln
1 5 10 15
Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys
20 25 30
Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Asn Trp Ile Asn Trp Val Lys
35 40 45
Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Pro Ser
50 55 60

[0946]

```

Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Val
65              70              75              80

Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Pro
85              90              95

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

Leu Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr Val Ser Ser Glu
115            120            125

Ser Gln Ser
130

<210> 3
<211> 440
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> DNA encoding light chain variable

<400> 3
gggaattcat ggagtcacag acccaggtct ttgtatacat gttgctgtgg ttgtctggtg 60
ttgatggaga cattgtgatg acccagtcctc aaaaattcat gtccacatca gtaggagaca 120
gggtcagcgt cacctgcaag gccagtcaga atgtggatac taatgtagcc tggatatcaac 180
agaaaccagg gcaatctcct aaagcactga ttactcggc atcctaccgg tacagtggag 240
tccctgatcg cttoacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc atcagcaatg 300
tgcagtctga agacttggca gagtatttct gtcagcaata taacagctat cctctcacgt 360
tcggtgctgg gaccaagctg gagctgaaac gggtgatgc tgcaccaact gtatccatct 420
tcccaccatc cagtaagctt 440

<210> 4
<211> 127
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Protein light chain variable

<400> 4
Val Tyr Met Leu Leu Trp Leu Ser Gly Val Asp Gly Asp Ile Val Met
1 5 10 15

Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser
20 25 30

Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala Trp Tyr
35 40 45

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser
50 55 60

Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala
85 90 95

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

```

[0947]

```

100          105          110
Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val
115          120          125

<210> 5
<211> 33
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> DNA Heavy chain HV1

<400> 5
ggctacacct tcaccaggaa ctggataaac tgg
33

<210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Protein Heavy chain HV1

<400> 6
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Asn Trp Ile Asn Trp
1          5          10

<210> 7
<211> 51
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> DNA Heavy chain HV2

<400> 7
aatatttatc cttctgatag ttatactaac tacaatcaaa agttcaagga c
51

<210> 8
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Protein Heavy chain HV2

<400> 8
Asn Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1          5          10          15

Asp

<210> 9
<211> 24
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> DNA Heavy Chain HV3

```

[0948]

```

<400> 9
ttgaggggtt tattacctga ctac
24

<210> 10
<211> 8
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Protein Heavy Chain HV3

<400> 10
Leu Arg Gly Leu Leu Pro Asp Tyr
1 5

<210> 11
<211> 33
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> DNA Light Chain HV1

<400> 11
aaggccagtc agaattgtgga tactaatgta gcc
33

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Protein Light Chain HV1

<400> 12
Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala
1 5 10

<210> 13
<211> 21
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> DNA Light chain HV2

<400> 13
tcggcctcct accggtacag t
21

<210> 14
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Protein Light chain HV2

<400> 14
Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
1 5

```

[0949]

```

<210> 15
<211> 27
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> DNA Light chain HV3

<400> 15
cagcaatata acagctatcc tctcacg                27

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Protein Light chain HV3

<400> 16
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1                5

<210> 17
<211> 359
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 13.42a VH-1 DNA Sequence

<400> 17
agggtcaagct gcaggagtc ggaacctgagc tgggtgaagcc tggggccttca gtgaaggtat   60
cctgcaaggc ttctggttat gcattcacta gctacaacat gttctgggtg aagcagagcc   120
atggaaagag ccttgagtgg attggatata ttgatcctta caatgggtgat actagataca   180
gccagaagtt caagggcaag gccacattga ctgttgacaa gtcctccagc acagcctaca   240
tgcatctcaa cagcctgaca tctgaagact ctgcagtcta ttactgtgca agaaagggga   300
tgacgacggg ctatgctatg gactactggg gccaaaggac cacgggcacc gtctctctca   359

<210> 18
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 13.42a VH-1 Amino Acid Sequence

<400> 18
Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
1                5                10                15

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

Met Phe Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly
35                40                45

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

```

[0950]

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
65 70 75 80

His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Lys Gly Met Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 321
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 13.42a VL DNA sequence

<400> 19
gacatccaga tgactcagtc tccatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atcagttgta gggcaagtca ggacattagt aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactg ttaaaactcct gctctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacaa 240
gaagatgttg ccacttactt ttgccaacag ggtaatacgt ttccgacgtt cggtgaggagc 300
accaagctgg aaatcaaacg g 321

<210> 20
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 13.42a VL Amino acid sequence

<400> 20
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Leu
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Phe Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 21
<211> 33
<212> DNA

[0951]

```

<213> Mus musculus
<220>
<221> Cell line 13.42a DNA Heavy chain HV1

<400> 21
ggttatgcat tcactagcta caacatgttc tgg 33

<210> 22
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 13.42a Protein Heavy chain HV1

<400> 22
Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr Asn Met Phe Trp
1 5 10

<210> 23
<211> 51
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 13.42a DNA Heavy chain HV2

<400> 23
tatattgatc cttacaatgg tgatactaga tacagccaga agttcaaggg c 51

<210> 24
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 13.42a Protein Heavy chain HV2

<400> 24
Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Arg Tyr Ser Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 25
<211> 24
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 13.42a DNA Heavy chain HV3

<400> 25
aaggggatga cgacgggcta tgct 24

<210> 26
<211> 8
<212> PRT
<213> Mus musculus

```

[0952]

```

<220>
<221> Cell line 13.42a Protein Heavy Chain HV3

<400> 26
Lys Gly Met Thr Thr Gly Tyr Ala
1          5

<210> 27
<211> 33
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 13.42a DNA Light Chain HV1

<400> 27
agggcaagtc aggcattag taattattta aac
33

<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 13.42a Protein Light Chain HV1

<400> 28
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1          5          10

<210> 29
<211> 21
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 13.42a DNA Light chain HV2

<400> 29
tacacatcaa gattacactc a
21

<210> 30
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 13.42a Protein Light chain HV2

<400> 30
Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1          5

<210> 31
<211> 27
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 13.42a DNA Light chain HV3

```

[0953]

```

<400> 31
caacagggtatacgtttcc gacgttc
27

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 13.42a Protein Light chain HV3

<400> 32
Gln Gln Gly Asn Thr Phe Pro Thr Phe
1 5

<210> 33
<211> 356
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.15 VH DNA sequence

<400> 33
agggtgcaact gcaggagtct ggacctgagc tgaagaagcc tggagagaca gtcaagatct 60
cctgcaaggc ttctgggtat accttcacaa actatggaat gaactgggtg aagcaggctc 120
caggaaagggt tttaaagtgg atgggctgga taaacaccta cactggagag ccaacatatg 180
ctgatgactt caagggaagg tttgccttct ctttggaac ctctgccagc actgcctatt 240
tgcagatcaa caacctcaaa aatgaggaca cggctacata tttctgtgca agggaagggt 300
tgtatggtaa ctactttgac tactggggcc aaggggaccac ggtcaccgtc tcctca 356

<210> 34
<211> 118
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.15 VH Amino acid sequence

<400> 34
Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu Thr
1 5 10 15
Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
20 25 30
Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly
35 40 45
Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Leu Tyr Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

```

[0954]

```

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 35
<211> 324
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.15 VL DNA sequence

<400> 35
gacatccaga tgacacagtc tccaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60
gtcacctgca aggccagtc gaatgtgggt actaatgtag cctgggtatca acagaaacca 120
gggcaatctc ctaaagcact gatttactcg gcacccctacc ggtacagtgg agtccctgat 180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcaa tgtgcagctc 240
gaagacttgg cagagtattt ctgtcagcaa tataacagct atcctctcac gttcgggtgt 300
gggaccaagc tggagctgaa acgg 324

<210> 36
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.15 VL Amino acid sequence

<400> 36
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
100 105

<210> 37
<211> 33
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.15 DNA Heavy chain HV1

<400> 37
gggtatacct tcacaaacta tggaatgaac tgg 33

```

[0955]

```

<210> 38
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.15 Protein Heavy chain HV1

<400> 38
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp
1          5          10

<210> 39
<211> 51
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.15 DNA Heavy chain HV2

<400> 39
tggataaaca cctacactgg agagccaaca tatgctgatg acttcaaggg a      51

<210> 40
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.15 Protein Heavy chain HV2

<400> 40
Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1          5          10          15

Gly

<210> 41
<211> 24
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.15 DNA Heavy Chain HV3

<400> 41
gaaggggtgt atggttaacta cttt      24

<210> 42
<211> 8
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.15 Protein Heavy Chain HV3

<400> 42
Glu Gly Leu Tyr Gly Asn Tyr Phe
1          5

```

[0956]

```

<210> 43
<211> 33
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.15 DNA Light Chain HV1

<400> 43
aaggccagtc agaattgtggg tactaatgta gcc
33

<210> 44
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.15 Protein Light Chain HV1

<400> 44
Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala
1 5 10

<210> 45
<211> 21
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.15 DNA Light chain HV2

<400> 45
tcggcatcct accggtacag t
21

<210> 46
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.15 Protein Light chain HV2

<400> 46
Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
1 5

<210> 47
<211> 27
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.15 DNA Light chain HV3

<400> 47
cagcaatata acagctatcc tctcacg
27

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

```

[0957]

```

<220>
<221> Cell line 32.15 Protein Light chain HV3

<400> 48
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 49
<211> 350
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.17 VH DNA sequence

<400> 49
aggtcaaaact gcaggagtca ggggctgagc tggtagggcc tggggcttca gtgaagctgt 60
cctgcaaggc ttctgggtac accttcacca ggaactggat aaactgggtg aagcagagggc 120
ctggacaagg ccttgagtgg atcggaataa tttatccttc tgatagttat actaactaca 180
atcaaaagtt caaggacaag gccacagtga ctgtagacaa atcctccagc acagcctaca 240
tgagctcag cagcccgaca tctgaggact ctgcggtcta ttattgtaca agattgaggg 300
gtttattacc tgactactgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 350

<210> 50
<211> 116
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.17 VH Amino acid sequence

<400> 50
Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala Ser
1 5 10 15
Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Asn Trp
20 25 30
Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45
Asn Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
50 55 60
Asp Lys Ala Thr Val Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
65 70 75 80
Gln Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Arg Leu Arg Gly Leu Leu Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 51
<211> 327
<212> DNA
<213> Mus musculus

```

[0958]

```

<220>
<221> Cell line 32.17 VL DNA sequence

<400> 51
gacattgtgc taacccaatc tccagtatcc ataactgcat ctcgagggga gaaggtcacc 60
atcacctgcc gtgccagctc aagtataagt tccaattact tacactgtta ccagcagaag 120
ccaggatcct cccctaaact ttgtatttat aggacatcca tcctggcacc tggagtecta 180
gacagcttca gtggcagtggt gtctgagagc tcttacactc tgacaatcag ctgcattgcag 240
gacgaagtgt ctgccactta ctattgtcag cagggggagta gtagcccoct caggttcggt 300
gctgggacca agctggagct gaaacgg 327

<210> 52
<211> 109
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.17 VL Amino acid sequence

<400> 52
Asp ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Val Ser Ile Thr Ala Ser Arg Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn
20 25 30
Tyr Leu His Cys Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Arg Thr Ser Ile Leu Ala Ser Gly Val Leu Asp Ser Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Glu Ser Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Cys Met Gln
65 70 75 80
Asp Glu Val Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ser Ser Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
100 105

<210> 53
<211> 30
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.17 DNA Heavy chain HV1

<400> 53
ggctacacct tcaccaggaa ctggataaac 30

<210> 54
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.17 Protein Heavy chain HV1

```

[0959]

```

<400> 54
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Asn Trp Ile Asn Trp
1 5 10

<210> 55
<211> 51
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.17 DNA Heavy chain HV2

<400> 55
aatatttata cttctgatag ttatactaac tacaatcaaa agttcaagga c 51

<210> 56
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.17 Protein Heavy chain HV2

<400> 56
Asn Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Asp

<210> 57
<211> 24
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.17 DNA Heavy Chain HV3

<400> 57
ttgaggggtt tattacctga ctac 24

<210> 58
<211> 8
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.17 Protein Heavy Chain HV3

<400> 58
Leu Arg Gly Leu Leu Pro Asp Tyr
1 5

<210> 59
<211> 42
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.17 DNA Light Chain HV1

```

[0960]

```

<400> 59
atcacctgcc gtgccagctc aagtataagt tocaattact ta
42

<210> 60
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.17 Protein Light Chain HV1

<400> 60
Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn Tyr Leu
1 5 10

<210> 61
<211> 21
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.17 DNA Light chain HV2

<400> 61
aggacatcca tcttgcatc t
21

<210> 62
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.17 Protein Light chain HV2

<400> 62
Arg Thr Ser Ile Leu Ala Ser
1 5

<210> 63
<211> 27
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.17 DNA Light chain HV3

<400> 63
cagcagggga gtagtagccc cctcacg
27

<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.17 Protein Light chain HV3

<400> 64
Gln Gln Gly Ser Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

```

[0961]

```

<210> 65
<211> 350
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.75 VH DNA sequence

<400> 65
aggtcaaact gcaggagtca ggggctgagc tggtagggcc tggggcttca gtgaagctgt 60
cctgcaaggc ttctgggtac accttcacca ggaactggat aaactgggtg aagcagaggc 120
ctggacaagg ccttgagtgg atcggaata tttatccttc tgatagttat actaactaca 180
atcaaaagtt caaggacaag gccacagtga ctgtagacaa atcctccagc acagcctaca 240
tgcagctcag cagcccgaca tctgaggact ctgcgggtcta ttattgtaca agattgaggg 300
gtttattacc tgactactgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 350

<210> 66
<211> 116
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.75 VH Amino acid sequence

<400> 66
Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala Ser
1 5 10 15
Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Asn Trp
20 25 30
Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45
Asn Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
50 55 60
Asp Lys Ala Thr Val Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
65 70 75 80
Gln Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Arg Leu Arg Gly Leu Leu Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 67
<211> 324
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.75 VL DNA sequence

<400> 67
gacatccaga tgacacagtc tccaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60
gtcacctgca aggccagtca gaatgtggat actaatgtag cctggatatca acagaaacca 120
gggcaatctc ctaaagcact gatttactcg gcatactacc ggtacagtgg agtcctgat 180

```

[0962]

cgcttcacag gcagtgatc tgggacagat ttcaactotca ccacagcaa tgtgcagtct 240
 gaagacttgg cagagtattt ctgtcagcaa tataacagct atcctcctac gttcgggtgct 300
 gggaccaagc tggagctgaa acgg 324

<210> 68
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> Cell line 32.75 VL Amino acid sequence

<400> 68
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10
 Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 100 105

<210> 69
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> Cell line 32.75 DNA Heavy chain HV1

<400> 69
 ggctacacct tcaccaggaa ctggataaac tgg 33

<210> 70
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> Cell line 32.75 Protein Heavy chain HV1

<400> 70
 Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Asn Trp Ile Asn Trp
 1 5 10

<210> 71
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

[0963]

```

<220>
<221> Cell line 32.75 DNA Heavy chain HV2

<400> 71
aatatttatc cttctgatag ttatactaac tacaatcaaa agttcaagga c      51

<210> 72
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.75 Protein Heavy chain HV2

<400> 72
Asn Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1          5          10          15

Asp

<210> 73
<211> 24
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.75 DNA Heavy Chain HV3

<400> 73
ttgagggggtt tattacctga ctac      24

<210> 74
<211> 8
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.75 Protein Heavy Chain HV3

<400> 74
Leu Arg Gly Leu Leu Pro Asp Tyr
1          5

<210> 75
<211> 33
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.75 DNA Light Chain HV1

<400> 75
aaggccagtc agaattgtgga tactaatgta gcc      33

<210> 76
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

```

[0964]

```

<220>
<221> Cell line 32.75 Protein Light Chain HV1

<400> 76
Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala
1          5          10

<210> 77
<211> 21
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.75 DNA Light chain HV2

<400> 77
tcggcatcct accggtacag t
21

<210> 78
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.75 Protein Light chain HV2

<400> 78
Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
1          5

<210> 79
<211> 27
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.75 DNA Light chain HV3

<400> 79
cagcaatata acagctatcc tcctacg
27

<210> 80
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.75 Protein Light chain HV3

<400> 80
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro Thr
1          5

<210> 81
<211> 356
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.2 VH-1 DNA sequence

```

[0965]

<400> 81
 aggtgaagct gcaggagtca ggacctgagc tgaagaagcc tggagagaca gtcaagatct 60
 cctgcaaggc ttctgggtat accttcacaa actatggaat gaactgggtg aagcaggctc 120
 caggaaaggg tttaaagtgg atgggctgga taaacaccta cactggagag ccaacatatg 180
 ctgatgactt caagggacgg ttggccttct ctttggaac ctctgccagc actgcctatt 240
 tgcagatcaa caacctcaaa aatgaggaca cggctacata tttctgtgca agggaagggt 300
 tgtatggtaa ctactttgac tactggggcc aagggaccac ggtcacgcgc tcctca 356

<210> 82
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> Cell line 32.2 VH-1 Amino acid sequence

<400> 82
 Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu Thr
 1 5 10 15
 Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
 20 25 30
 Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly
 35 40 45
 Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95
 Arg Glu Gly Leu Tyr Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 83
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> Cell line 32.2 VL DNA sequence

<400> 83
 gacatccaga tgacccagtc tccaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60
 gtcacotgca aggccagtc gaattgtgggt actaatgtag cctggtatca acagaaacca 120
 gggcaatctc ctaaagcact gatttactcg gcacccctacc ggtacagtgg agtccctgat 180
 cgcttcacag gcagtggtgc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcaa tgtgcagtc 240
 gaagacttgg cagagtattt ctgtcagcaa tataacagct atcctctcac gttcgggtgct 300
 gggaccaagc tggaaataaa acgg 324

<210> 84
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

[0966]

```

<220>
<221> Cell line 32.2 VL Amino acid sequence

<400> 84
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 85
<211> 33
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.2 DNA Heavy chain HV1

<400> 85
gggtatacct tcacaaacta tggaatgaac tgg 33

<210> 86
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.2 Protein Heavy chain HV1

<400> 86
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp
1 5 10

<210> 87
<211> 51
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.2 DNA Heavy chain HV2

<400> 87
tggataaaca cctacactgg agagccaaca tatgctgatg acttcaaggg a 51

<210> 88

```

[0967]

```

<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.2 Protein Heavy chain HV2

<400> 88
Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1          5          10          15

Gly

<210> 89
<211> 24
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.2 DNA Heavy Chain HV3

<400> 89
gaagggttgt atgtaacta cttt                24

<210> 90
<211> 8
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.2 Protein Heavy Chain HV3

<400> 90
Glu Gly Leu Tyr Gly Asn Tyr Phe
1          5

<210> 91
<211> 33
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.2 DNA Light Chain HV1

<400> 91
aaggccagtc agaatgtggg tactaatgta gcc                33

<210> 92
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.2 Protein Light Chain HV1

<400> 92
Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala
1          5          10

<210> 93

```

[0968]

```

<211> 21
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.2 DNA Light chain HV2

<400> 93
tcggcatcct accggtacag t                21

<210> 94
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.2 Protein Light chain HV2

<400> 94
Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
1          5

<210> 95
<211> 27
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.2 DNA Light chain HV3

<400> 95
cagcaatata acagctatcc tctcacg                27

<210> 96
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> Cell line 32.2 Protein Light chain HV3

<400> 96
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1          5

<210> 97
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> A39276 CDR-H1

<400> 97
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe Trp Ile Gly Trp
1          5          10

<210> 98
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

[0969]

```

<220>
<221> AAL59371.1 CDR-H1

<400> 98
Gly Tyr Thr Phe Thr Tyr Asn Ala Ile Gln Trp
1          5          10

<210> 99
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAB32203.1 CDR-H1

<400> 99
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Gln Trp
1          5          10

<210> 100
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAT76246.1 CDR-H1

<400> 100
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His Trp
1          5          10

<210> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAR90999.1 CDR-H1

<400> 101
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Asn Trp
1          5          10

<210> 102
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAB46762.1 CDR-H1

<400> 102
Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr Tyr Val Asn Trp
1          5          10

<210> 103
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

[0970]

```

<220>
<221> AAG33839.1 CDR-H1

<400> 103
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile His Trp
1          5          10

<210> 104
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAT76245.1 CDR-H1

<400> 104
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met His Trp
1          5          10

<210> 105
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CAA84376.1 CDR-H1

<400> 105
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile His Trp
1          5          10

<210> 106
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAB46761.1 CDR-H1

<400> 106
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met His Trp
1          5          10

<210> 107
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAB58061.1 CDR-H1

<400> 107
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp
1          5          10

<210> 108
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>

```

[0971]

```

<221> F30502 CDR-H1
<400> 108
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp
1 5 10

<210> 109
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAR91003.1 CDR-H1
<400> 109
Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp
1 5 10

<210> 110
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAT76236.1 CDR-H1
<400> 110
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp
1 5 10

<210> 111
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAB32203.1 CDR-H2
<400> 111
Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 112
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAT68292.1 CDR-H2
<400> 112
Ala Ile Asp Thr Ser Asp Ser Tyr Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 113

```

[0972]

```

<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> A39276 CDR-H2

<400> 113
Asn Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Ile Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 114
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAB58061 CDR-H2

<400> 114
Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 115
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> 1921302A CDR-H2

<400> 115
Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 116
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAR91004.1 CDR-H2

<400> 116
Trp Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 117
<211> 17

```

[0973]

```

<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> F30502 CDR-H2

<400> 117
Lys Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1          5              10              15

Gly

<210> 118
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAT76236.1 CDR-H2

<400> 118
Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1          5              10              15

Gly

<210> 119
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAB46758 CDR-H2

<400> 119
Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe Gln
1          5              10              15

Gly

<210> 120
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAE72083 CDR-H2

<400> 120
Leu Ile Asn Pro Phe Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gln Lys Phe Thr
1          5              10              15

Gly

<210> 121
<211> 17
<212> PRT

```

[0974]

```

<213> Mus musculus

<220>
<221> B30502 CDR-H2

<400> 121
Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 122
<400> 122
000

<210> 123
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAR91007.1 CDR-H2

<400> 123
Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 124
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAS01840.1 CDR-L1

<400> 124
Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala
1 5 10

<210> 125
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAS01841.1 CDR-L1

<400> 125
Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 126
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>

```

[0975]

```

<221> AAT76271.1 CDR-L1

<400> 126
Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 127
<211> 15
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAB46763.1 CDR-L1

<400> 127
Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn
1 5 10 15

<210> 128
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> AAA20447.1 CDR-L1

<400> 128
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 129
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> PC4282 CDR-L1

<400> 129
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 130
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CAA56180.1 CDR-L1

<400> 130
Arg Ala Ser Gln Thr Val Arg Lys Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 131
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> 1921302B CDR-L1

```

[0976]

```

<400> 131
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu His
1          5          10

<210> 132
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> AAL59380.1 CDR-L1

<400> 132
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1          5          10

<210> 133
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> AAL59377.1 CDR-L1

<400> 133
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1          5          10

<210> 134
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CAA63587.1 CDR-L1

<400> 134
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1          5          10

<210> 135
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> AAG30434.1 CDR-L1

<400> 135
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
1          5          10

<210> 136
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CAA56181.1 CDR-L1

```

[0977]

```

<400> 136
Arg Ala Ser Arg Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 137
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAE72082.1 CDR-L1

<400> 137
Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Gly Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 138
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAS01840.1 CDR-L2

<400> 138
Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
1 5

<210> 139
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> G30502 CDR-L2

<400> 139
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 140
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> AAL59376.1 CDR-L2

<400> 140
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 141
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAL59379.1 CDR-L2

<400> 141

```

[0978]

```

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1          5

<210> 142
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAT76280.1 CDR-L2

<400> 142
Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1          5

<210> 143
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAB46767.1 CDR-L2

<400> 143
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
1          5

<210> 144
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAB46765.1 CDR-L2

<400> 144
Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1          5

<210> 145
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAB46766.1 CDR-L2

<400> 145
Tyr Thr Ser Asn Leu Ala Pro
1          5

<210> 146
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAB46764.1 CDR-L2

<400> 146
Tyr Thr Ser Asn Leu Ala Pro

```

[0979]

```

1           5

<210>      147
<211>      7
<212>      PRT
<213>      Mus musculus

<220>
<221>      AAS01843.1 CDR-L2

<400>      147
Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1           5

<210>      148
<211>      7
<212>      PRT
<213>      Homo sapiens

<220>
<221>      AAG30433.1 CDR-L2

<400>      148
Lys Thr Ser Val Leu Gly Ser
1           5

<210>      149
<211>      7
<212>      PRT
<213>      Mus musculus

<220>
<221>      CAC22102.1 CDR-L2

<400>      149
Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1           5

<210>      150
<211>      9
<212>      PRT
<213>      Mus musculus

<220>
<221>      AAS01840.1 CDR-L3

<400>      150
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1           5

<210>      151
<211>      9
<212>      PRT
<213>      Mus musculus

<220>
<221>      AAB46766.1 CDR-L3

<400>      151
Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
1           5

```

[0980]

```

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> PC4282 CDR-L3

<400> 152
Gln Gln Arg Ala Ser Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 153
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> S67940 CDR-L3

<400> 153
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 154
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> CAA56180.1 CDR-L3

<400> 154
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 155
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAB58062.1 CDR-L3

<400> 155
Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 156
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAS01844.1 CDR-L3

<400> 156
Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Arg Thr
1 5

```

[0981]

```

<210> 157
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> C30502 CDR-L3

<400> 157
Gln Gln Thr Asn Ser Trp Pro Arg Thr
1          5

<210> 158
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> AAB46763.1 CDR-L3

<400> 158
Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Phe Thr
1          5

<210> 159
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic monomer peptide

<220>
<221> B71 monomer peptide

<400> 159
Cys Asn Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
1          5          10          15

Lys Asp

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic monomer peptide

<220>
<221> C80 monomer peptide

<400> 160
Cys Leu Arg Gly Leu Leu Pro Asp Tyr
1          5

<210> 161
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

[0982]

```

<220>
<223> Synthetic monomer peptide

<220>
<221> F90 monomer peptide

<400> 161
Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1          5          10

<210> 162
<211> 11
<212> PRT
<213> Consensus Sequence

<220>
<221> Consensus Sequence 1

<400> 162
Gly Tyr Xaa Phe Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Trp
1          5          10

<210> 163
<211> 17
<212> PRT
<213> Consensus Sequence

<220>
<221> Consensus Sequence 2

<400> 163
Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Phe Lys
1          5          10          15
Xaa

<210> 164
<211> 11
<212> PRT
<213> Consensus Sequence

<220>
<221> Consensus Sequence 3

<400> 164
Xaa Ala Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1          5          10

<210> 165
<211> 7
<212> PRT
<213> Consensus Sequence

<220>
<221> Consensus Sequence 4

<400> 165
Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Ser
1          5

```

[0983]

```

<210> 166
<211> 9
<212> PRT
<213> Consensus Sequence

<220>
<221> Consensus Sequence 5

<400> 166
Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Xaa
1 5

<210> 167
<211> 11
<212> PRT
<213> Consensus Sequence

<220>
<221> Consensus Sequence 6

<400> 167
Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp
1 5 10

<210> 168
<211> 11
<212> PRT
<213> Consensus Sequence

<220>
<221> Consensus Sequence 7

<400> 168
Gly Tyr Xaa Phe Xaa Xaa Tyr Xaa Met Xaa Trp
1 5 10

<210> 169
<211> 17
<212> PRT
<213> Consensus Sequence

<220>
<221> Consensus Sequence 8

<400> 169
Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Phe Lys
1 5 10 15

Xaa

<210> 170
<211> 17
<212> PRT
<213> Consensus Sequence

<220>
<221> Consensus Sequence 9

<400> 170

```

[0984]

Xaa Ile Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Tyr Xaa Xaa Lys Phe Xaa
1 5 10 15

Gly

<210> 171
<211> 11
<212> PRT
<213> Consensus Sequence

<220>
<221> Consensus Sequence 10

<400> 171
Xaa Ala Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 172
<211> 11
<212> PRT
<213> Consensus Sequence

<220>
<221> Consensus Sequence 11

<400> 172
Xaa Ala Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa
1 5 10

<210> 173
<211> 7
<212> PRT
<213> Consensus Sequence

<220>
<221> Consensus Sequence 12

<400> 173
Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Ser
1 5

<210> 174
<211> 7
<212> PRT
<213> Consensus Sequence

<220>
<221> Consensus Sequence 13

<400> 174
Xaa Thr Ser Xaa Leu Xaa Xaa
1 5

<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> Consensus Sequence

<220>
<221> Consensus Sequence 14

[0985]

<400> 175
Gln Gln Xaa Xaa Ser Xaa Pro Xaa Thr
1 5

<210> 176
<211> 9
<212> PRT
<213> Consensus Sequence

<220>
<221> Consensus Sequence 15

<400> 176
Gln Gln Xaa Asn Xaa Xaa Pro Xaa Xaa
1 5

[0986]

도면

도면1a

중쇄

MuIgV_H5' -B L V A T A T G V H
 AATGGAGCTG GGTATTCTC TTCTGGTAG CAACAGCTAC AGGTGTCCAC
 S Q V Q L Q Q P G A E L V R P G A
 TCCCAGGTCC AACTGCAGCA GCCTGGGGCT GAGCTGGTGA GGCCTGGGGC
 S V K L S C K A S G Y T F T R N
 TTCAGTGAAG CTGTCCTGCA AGGCTTCTGG CTACACCTTC ACCAGGAACT
W I N W V K Q R P G Q G L E W I G
 GGATAAAGT GGTGAAGCAG AGGCCTGGAC AAGGCCTTGA GTGGATCGGA
N I Y P S D S Y T N Y N Q K F K D
 AATATTTATC CTCTGATAG TTATACTAAC TACAATCAAA AGTTCAAGGA
 K A T V T V D K S S S T A Y M Q
 CAAGGCCACA GTGACTGTAG ACAAATCCTC CAGCACAGCC TACATGCAGC
 L S S P T S E D S A V Y Y C T R L
 TCAGCAGCCC GACATCTGAG GACTCTGCGG TCTATTATTG TACAAGATTG
R G L L P D Y W G Q G T I L T V S
 AGGGGTTTAT TACCTGACTA CTGGGGCCAA GGCACCATTC TCACAGTCTC
 S E S Q S **MuIgMV_H3' -1**
 CTCAGAGAGT CAGTCCTTCC CAAATGTCTT CCCCCTCGTA AGCTTGGG

도면1b

경쇄

MuIgrV_L5' -A V Y M L L W

GGGAATTCAT GGAGTCACAG ACCCAGGTCT TTGTATACAT GTTGCTGTGG

L S G V D G D I V M T Q S Q K F M

TTGTCTGGTG TTGATGGAGA CATTGTGATG ACCCAGTCTC AAAAATTCAT

S T S V G D R V S V T C K A S Q

GTCCACATCA GTAGGAGACA GGGTCAGCGT CACCTGCAAG GCCAGTCAGA

N V D T N V A W Y Q Q K P G Q S P

ATGTGGATAC TAATGTAGCC TGGTATCAAC AGAAACCAGG GCAATCTCCT

K A L I Y S A S Y R Y S G V P D R

AAAGCACTGA TTTACTCGGC ATCCTACCGG TACAGTGGAG TCCCTGATCG

F T G S G S G T D F T L T I S N

CTTCACAGGC AGTGGATCTG GGACAGATT TACTCTCACC ATCAGCAATG

V Q S E D L A E Y F C Q Q Y N S Y

TGCAGTCTGA AGACTTGGCA GAGTATTTCT GTCAGCAATA TAACAGCTAT

P L T F G A G T K L E L K R A D A

CCTCTCACGT TCGGTGCTGG GACCAAGCTG GAGCTGAAAC GGGCTGATGC

A P T V **MuIgrV_L3' -1**

TGCACCAACT GTA TCCATCT TCCCACCATC CAGTAAGCTT

도면2



도면3a



도면3b



도면4a

세포주 13.42a VH-1 DNA 서열 (서열: 17)

AGGTCAAGCTGCAGGAGTCTGAGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGGTATC
CTGCAAGGCTTCTGGTTATGCATTCACTAGCTACAACATGTTCTGGGTGAAGCAGAGCCAT
GGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATATATTGATCCTTACAATGGTGATACTAGATACAGCC
AGAAGTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTTGACAAGTCCTCCAGCACAGCCTACATGCA
TCTCAACAGCCTGACATCTGAAGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAAGGGGATGACG
ACGGGCTATGCTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

세포주 13.42a VH-1 아미노산 서열 (서열: 18)

VKLQESGPPELVKPGASVKVSKASGYAFTSYNMFWVKQSHGKSLEWIGYIDPYNGDTRYSO
KFKGKATLITVDKSSSTAYMHLNSLTSEDSAVYYCARKKGMTTGYAMDYWGQGTITVTVSS

세포주 13.42a VL DNA 서열 (서열: 19)

GACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCA
TCAGTTGTAGGGCAAGTCAGGACATTAGTAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGA
TGGAAGTGTAAACTCCTGCTCTACTACACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGG
TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAACAAGAAG
ATGTTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTAATACGTTTCCGACGTTCCGGTGGAGGCACCAA
GCTGGAATCAACCG

세포주 13.42a VL 아미노산 서열 (서열: 20)

DIQMTQSPSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLLYYTSRLHSGVPSR
FSGSGSGTDYSLTISNLEQEDVATYFCQQGNTFTFGGGKLEIKR

도면4b

세포주 32.15 VH DNA 서열 (서열: 33)

AGGTGCAACTGCAGGAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTC
CTGCAAGGCTTCTGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAAGTGGGTGAAGCAGGCTCCA
GGAAAGGGTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACCTTACTGGAGAGCCAACATATGCTG
ATGACTTCAAGGGACGGTTTGCTTCTCTTTGGAACCTCTGCCAGCACTGCCTATTGCA
GATCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGGCTACATATTTCTGTGCAAGGGAAGGTTGTAT
GGTAATACTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

세포주 32.15 VH 아미노산 서열 (서열: 34)

VQLQESGPPELVKPGETVKISKASGYTFTNYGMNWVKQAPGKGLKWMGWINTYTGEPTYAD
DFKGRFAFSLETSASTAYLQINNKNEDTATYFCAREEGLYGNYFDYWGQGTITVTVSS

세포주 32.15 VL DNA 서열 (서열: 35)

GACATCCAGATGACACAGTCTCCAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCG
TCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGGTACTAATGTAGCCTGGTATCAACAGAAACCAGG
GCAATCTCCTAAAGCACTGATTTACTCGGCATCCTACCGGTACAGTGGAGTCCCTGATCGC
TTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAATGTGCAGTCTGAAG
ACTTGGCAGAGTATTTCTGTGCAAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGGTGTGGGAC
CAAGCTGGAGCTGAAACGG

세포주 32.15 VL 아미노산 서열 (서열: 36)

DIQMTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVDPDR
FTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYNSYPLTFGAGTKLELKR

도면4c

세포주 32.17 VH DNA 서열 (서열: 49)

AGGTCAAACGTCAGGAGTCAGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTC
CTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTACCAGGAAGTGGATAAACTGGGTGAAGCAGAGGCCT
GGACAAGGCCTTGAGTGGATCGGAAATATTTATCCTTCTGATAGTTATACTAACTACAATC
AAAAGTTCAAGGACAAGGCCACAGTGACTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCA
GCTCAGCAGCCCGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTATGTACAAGATTGAGGGGTTTA
TTACCTGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

세포주 32.17 VH 아미노산 서열 (서열: 50)

VKLQESGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTRNWINWVKQRPQGLEWIGNIYPSDSYTNYNQ
KFKDKATVTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCTRLLRGLLPDYWGQGTITVTVSS

세포주 32.17 VL DNA 서열 (서열: 51)

GACATTGTGCTAACCAATCTCCAGTATCCATAACTGCATCTCGAGGGGAGAAGGTCACCA
TCACCTGCCGTGCCAGCTCAAGTATAAGTTCCAATTACTTACACTGTTACCAGCAGAAGCC
AGGATCCTCCCTAAACTTTTGATTATAGGACATCCATCCTGGCATCTGGAGTCTTAGAC
AGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGAGAGCTCTTACACTCTGACAATCAGCTGCATGCAGGACG
AAGTTGCTGCCACTTACTATTGTGTCAGCAGGGAGTAGTAGCCCCCTCAGCTTCGGTGCTGG
GACCAAGCTGGAGCTGAAACGG

세포주 32.17 VL 아미노산 서열 (서열: 52)

DIVLTQSPVSTITASRGEKVTITCRASSSSISNYLHCYQQKPGSSPKLLIYRTSILASGVLD
SFSGSGSESSYTLTISCMQDEVAATYYCQQGSSPLTFGAGTKLELKR

도면4d

세포주 32.75 VH DNA 서열 (서열: 65)

AGGTCAAACGTCAGGAGTCAGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTC
CTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTACCAGGAAGTGGATAAACTGGGTGAAGCAGAGGCCT
GGACAAGGCCTTGAGTGGATCGGAAATATTTATCCTTCTGATAGTTATACTAACTACAATC
AAAAGTTCAAGGACAAGGCCACAGTGACTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCA
GCTCAGCAGCCCGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTATGTACAAGATTGAGGGGTTTA
TTACCTGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

세포주 32.75 VH 아미노산 서열 (서열: 66)

VKLQESGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTRNWINWVKQRPQGLEWIGNIYPSDSYTNYNQ
KFKDKATVTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCTRLLRGLLPDYWGQGTITVTVSS

세포주 32.75 VL DNA 서열 (서열: 67)

GACATCCAGATGACACAGTCTCCAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCG
TCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGATACTAATGTAGCCTGGTATCAACAGAAACCAGG
GCAATCTCCTAAAGCACTGATTTACTCGGCATCCTACCGGTACAGTGGAGTCCCTGATCGC
TTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAATGTGCAGTCTGAAG
ACTTGGCAGAGTATTTCTGTGTCAGCAATATAACAGCTATCCTCCTACGTTCCGGTGCTGGGAC
CAAGCTGGAGCTGAAACGG

세포주 32.75 VL 아미노산 서열 (서열: 68)

DIQMTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASRYRSGVPDR
FTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYNSYPPTFGAGTKLELKR

도면4e

세포주 32.2 VH-1 DNA 서열 (서열: 81)

AGGTGAAGCTGCAGGAGTCAGGACCTGAGCTGAAGAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTC
CTGCAAGGCTTCTGGGTATACCTTCACAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCA
GGAAAGGGTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCAACATATGCTG
ATGACTTCAAGGGACGGTTTGCTTCTCTTTGGAACCTCTGCCAGCACTGCCTATTTGCA
GATCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGGCTACATATTTCTGTGCAAGGAAGGGTTGTAT
GGTAACACTTTGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

세포주 32.2 VH-1 아미노산 서열 (서열: 82)

VKLQESGPGLKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWKQAPGKGLKWMGWINTYTGEPYAD
DFKGRFAFSLETSASTAYLQINNKNEDTATYFCAREGLYGNFYFDYWGQGTTVTVSS

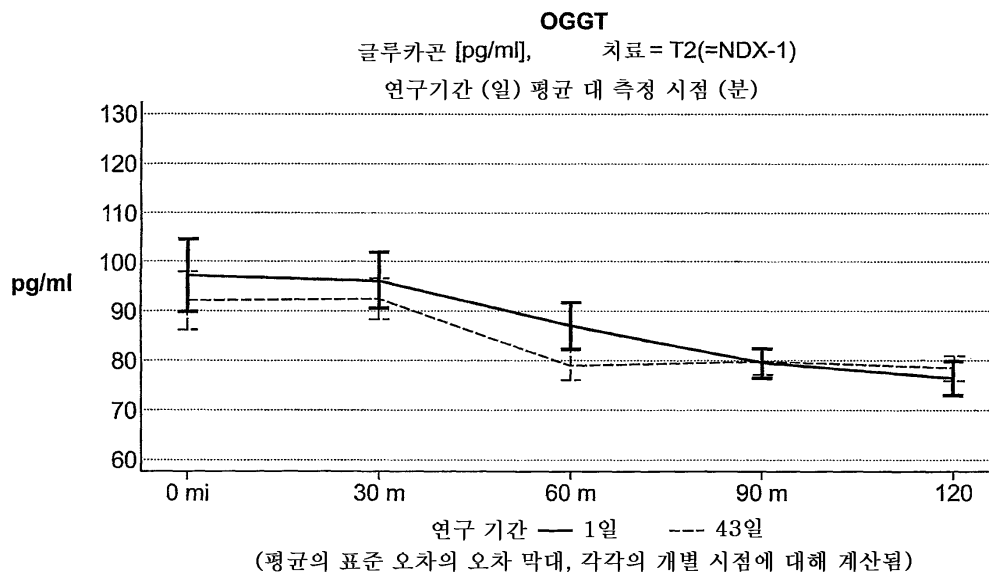
세포주 32.2 VL DNA 서열 (서열: 83)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCG
TCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGGTACTAATGTAGCCTGGTATCAACAGAAACCAGG
GCAATCTCCTAAAGCACTGATTTACTCGGCATCCTACCGGTACAGTGGAGTCCCTGATCGC
TTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAATGTGCAGTCTGAAG
ACTTGGCAGAGTATTTCTGTGAGCAATATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGTGCTGGGAC
CAAGCTGGAAATAAACCG

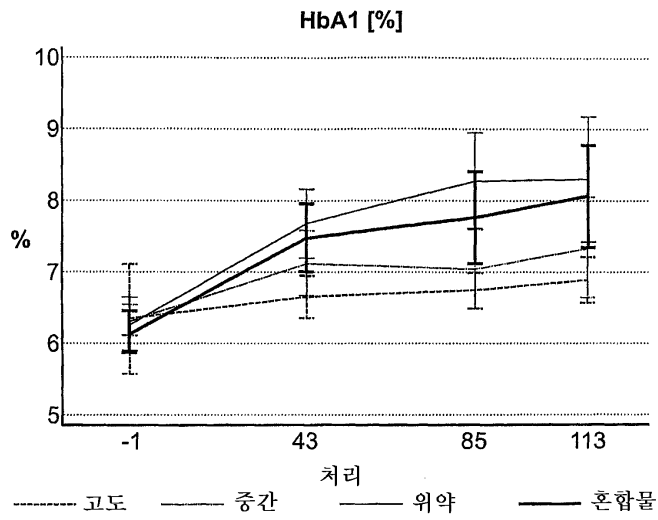
세포주 32.2 VL 아미노산 서열 (서열: 84)

DIQMTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASRYRSGVPDR
FTGSGSGTDFLTITISNVQSEDLAEYFCQQYNSYPLTFGAGTKLEIKR

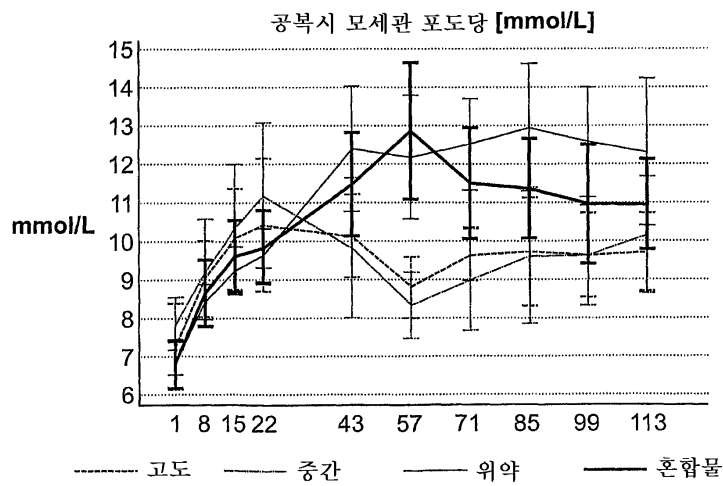
도면5



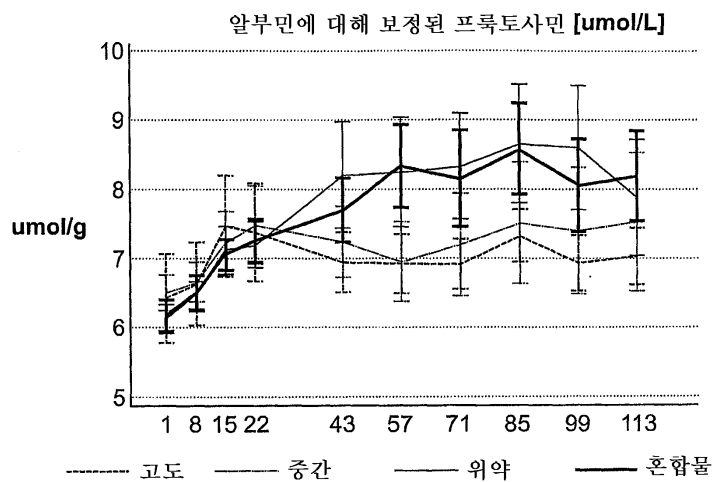
도면6



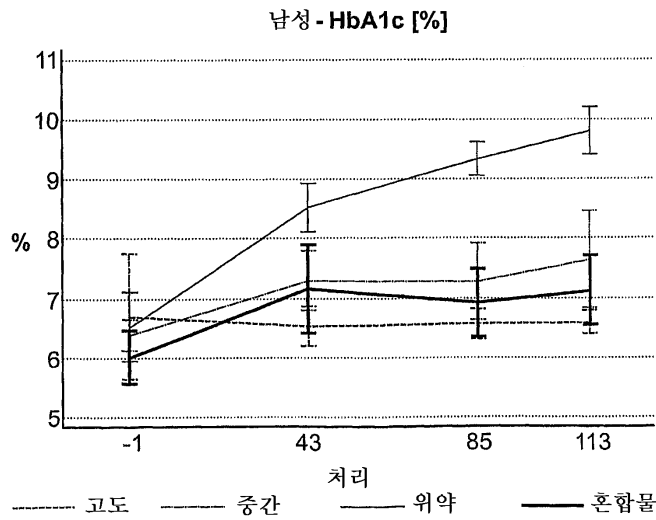
도면7



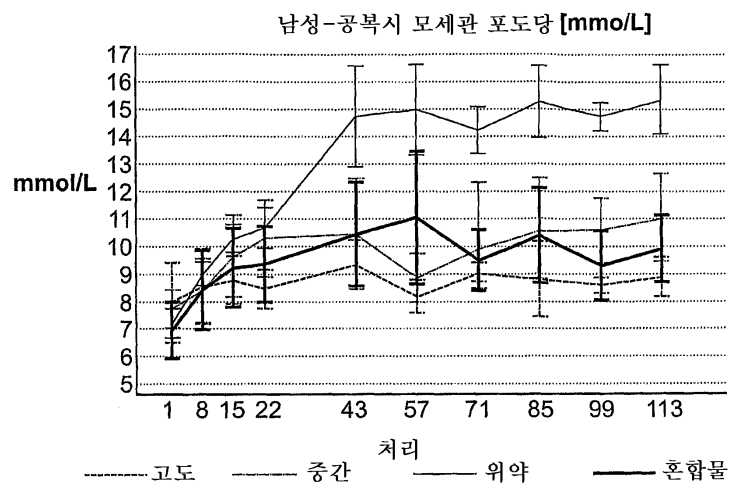
도면8



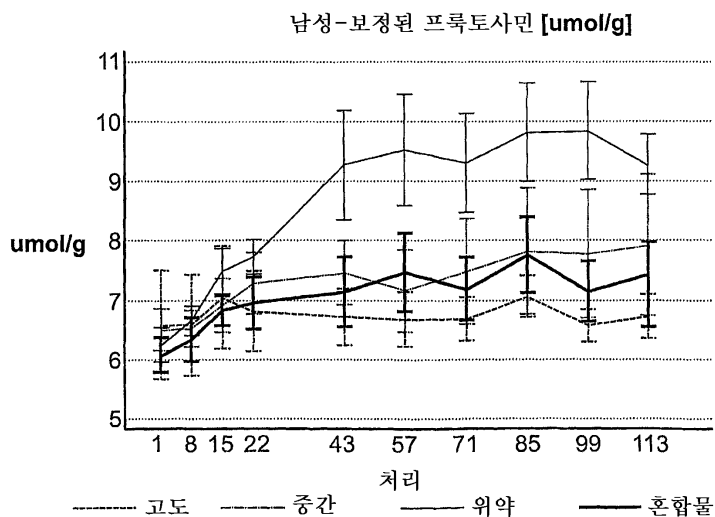
도면9



도면10



도면11



도면12a

	<i>IgM CDR-H1</i>	반응성
서열:6 (실시예 1)	GYTFTNRWINW	-
서열:31 (실시예 5)	GYTFTNYGMNW	-
서열:41 (실시예 5)	GYTFTNRWINW	-
서열:51 (실시예 5)	GYTFTNRWINW	-
서열:61 (실시예 5)	GYTFTNYGMNW	-
서열:97 (A39276)	GYTFTNFWIGW	항-RF
서열:98 (AAL59371.1)	GYTFTYNAIQW	항-CL
서열:99 (AAB32203.1)	GYTFTSYWMQW	항-RNA
서열:100 (AAT76246.1)	GYTFTTYWMHW	항-sDNA
서열:101 (AAR90999.1)	GYTFTDYIMNW	항-NA
서열:102 (AAB46762.1)	GYTFTYYVNW	항-VA
서열:103 (AAG33839.1)	GYTFTDYIHW	항-RF
서열:104 (AAT76245.1)	GYTFTSYWMHW	항-sDNA
서열:105 (CAA84376.1)	GYTFTGYIHW	항-RF
서열:106 (AAB46761.1)	GYTFTSYWMHW	항-VA
보존된 잔기 서열:162	GYTFT-----W	-

컨센서스 서열

IgM CDR-H1 G-Y-T-F-T-x-x-x-x-x-W

일반식

IgM CDR-H1 G-Y-T-F-T-[RNYSTDEG]-[NYF]-[WGAY]-[IMV]-[NGQH]-W

보존된 우세한 잔기

IgM CDR-H1 G-Y-T-F-T-[RNS]-Y-W-[IM]-N-W

	<i>IgG CDR-H1</i>	반응성
서열:21 (실시예 5)	GYAFTSYNMFV	-
서열:99 (AAB32203.1)	GYTFTSYWMQW	항-RNA
서열:107 (AAB58061.1)	GYTFTDYNMHW	항-CD8
서열:108 (F30502)	GYSFTGYNMNW	항-RNA
서열:109 (AAR91003.1)	GYAFTSYWMNW	항-NA
서열:110 (AAT76236.1)	GYTFTSYVMHW	항-sDNA
서열:104 (AAT76245.1)	GYTFTSYWMHW	항-sDNA
서열:106 (AAB46761.1)	GYTFTSYWMHW	항-VA
보존된 잔기 서열:163	GY-F--Y-M-W	-

컨센서스 서열

IgG CDR-H1 G-Y-x-F-x-x-Y-x-M-x-W

일반식

IgG CDR-H1 G-Y-[ATS]-F-[T/S]-[SDG]-Y-[NWV]-M-[FQHN]-W

보존된 우세한 잔기

IgG CDR-H1 G-Y-T-F-T-S-Y-W-M-H-W

도면12b

	<i>IgM CDR-H2</i>	반응성
서열:8 (실시예 1)	NIYPSDSYTNYNQKFKD	-
서열:32 (실시예 5)	WINTYTGEPTYADDFKG	-
서열:42 (실시예 5)	NIYPSDSYTNYNQKFKD	-
서열:52 (실시예 5)	NIYPSDSYTNYNQKFKD	-
서열:62 (실시예 5)	WINTYTGEPTYADDFKG	-
서열:111 (AAB32203.1)	EIDPSDSYTNYNQKFKG	항 -RNA
서열:112 (AAT68292.1)	AIDTSDSYTYYNQKFKG	항 -TG
서열:113 (A39276)	NIYPGGDYTNIEKFKG	항 -RF
서열:114 (AAB58061.1)	YIYPYTGGTGYNQKFKN	항 -CD8
서열:115 (1921302A)	NINPYGSGTSYNQKFKG	항 -CL
보존된 잔기 서열:164	-I-----Y---FK-	-

퀵서스 서열

IgM CDR-H2 x-I-x-x-x-x-x-x-x-Y-x-x-x-F-K-x

일반식

IgM CDR-H2 [NWEAY]-I-[YND]-[PT]-[SYG]-[DTGY]-[SGD]-[YEGS]-[TP]-[NTYGS]-Y-[NAI]-[QDE]-[KD]-F-K-[DGN]

보존된 우세한 잔기

IgM CDR-H2 N-I-Y-P-S-D-S-Y-T-N-Y-N-Q-K-F-K-G

	<i>IgG CDR-H2</i>	반응성
서열:22 (실시예 5)	YIDPYNGDTRYSQKFKG	-
서열:116 (AAR91004.1)	WIDPANGDTEYASKFQG	항 -NA
서열:117 (F30502)	KINPYGSGTSYNQKFKG	항 -RNA
서열:118 (AAT76236.1)	YINPYNDGTYNEKFKG	항 -sDNA
서열:119 (AAB46758.1)	WIDPENGDTYAPKFKG	항 -VA
서열:115 (1921302A)	NINPYGSGTSYNQKFKG	항 -CL
서열:120 (AAE72083.1)	LINPFSGDTNYSQKFTG	항 -3H1
서열:121 (B30502)	YINPYNDGTYNEKFKG	항 -RNA
서열:123 (AAR91007.1)	WIDPENGDTYASKFQG	항 -NA
보존된 잔기 서열:165	-I-P----T-Y--KF-G	-

퀵서스 서열

IgG CDR-H2 x-I-x-P-x-x-x-x-T-x-Y-x-x-K-F-x-G

일반식

IgG CDR-H2 [YWKNLRL]-I-[DN]-P-[YAEFS]-[NYS]-[GD]-[DSG]-T-[RESKN]-Y-[SAN]-[QSEF]-K-F-[KQT]-G

보존된 우세한 잔기

IgG CDR-H2 [YW]-I-N-P-Y-N-G-D-T-[ES]-Y-N-Q-K-F-K-G

도면12c

		<i>IgM CDR-L1</i>	반응성
서열:12	(실시예 1)	KASQNVDTNVA	-
서열:34	(실시예 5)	KASQNVGTNVA	-
서열:44	(실시예 5)	RASSSISSNYL	-
서열:54	(실시예 5)	KASQNVDTNVA	-
서열:64	(실시예 5)	KASQNVGTNVA	-
서열:124	(AAS01840.1)	KASQNVGTNVA	항 -NA
서열:125	(AAS01841.1)	KASQNVRTAVA	항 -NA
서열:126	(AAT76271.1)	KASQDVSTAVA	항 -sDNA
서열:127	(AAB46763.1)	KASQSVDDYDGD SYMN	항 -VA
서열:128	(AAA20447.1)	RASQSVSSYLA	항 -RF
서열:129	(PC4282)	RASQSVSNYLA	항 -RO
서열:130	(CAA56180.1)	RASQTVRKNYLA	항 -TG
보존된 잔기		-AS-----	-
서열:166			

퀵센서스 서열

IgM CDR-L1 x-A-S-x-x-x-x-x-x-x

일반식

IgM CDR-L1 [KR]-A-S-[QS]-[NSDT]-[VI]-[DGSR]-[TSYNK]-[NADY]-[VYGL]-[ALD]

보존된 우세한 잔기

IgM CDR-L1 K-A-S-Q-N-V-S-T-N-V-A

		<i>IgG CDR-L1</i>	반응성
서열:24	(실시예 5)	RASQDISNYLN	-
서열:131	(1921302B)	RASQISNYLH	항 -CL
서열:132	(AAL59380.1)	RASQSISSYLN	항 -CL
서열:133	(AAL59377.1)	RASQSISSYLN	항 -CL
서열:134	(CAA63587.1)	RASQGISNWLA	항 -TG
서열:135	(AAG30434.1)	RASQGISSYLA	항 -CL
서열:129	(PC4282)	RASQSVSNYLA	항 -RO
서열:136	(CAA56181.1)	RASRGISNYLA	항 -TG
서열:137	(AAE72082.1)	KASQDINGYLN	항 -3H1
보존된 잔기		-AS-----L-	-
서열:167			

퀵센서스 서열

IgG CDR-L1 x-A-S-x-x-x-x-x-L-x

일반식

IgG CDR-L1 [RK]-A-S-[QR]-[DSG]-[IV]-[SN]-[NSG]-[YW]-L-[NHA]

보존된 우세한 잔기

IgG CDR-L1 R-A-S-Q-S-I-S-N-Y-L-[NA]

도면12d

	<i>IgM CDR-L2</i>	반응성
서열:14 (실시예 1)	SASYRYS	-
서열:35 (실시예 5)	SASYRYS	-
서열:45 (실시예 5)	RTSILAS	-
서열:55 (실시예 5)	SASYRYS	-
서열:65 (실시예 5)	SASYRYS	-
서열:138 (AAS01840.1)	SASYRYS	항 -NA
서열:139 (G30502)	WASTRES	항 -RNA
서열:140 (AAL59376.1)	WASTRES	항 -CL
서열:141 (AAL59379.1)	WASTRES	항 -CL
보존된 잔기 서열:168	--S---S	-

퀀센서스 서열

IgM CDR-L2 x-x-S-x-x-x-S

일반식

IgM CDR-L2 [SRW]-[AT]-S-[YIT]-[RL]-[YAE]-S

보존된 우세한 잔기

IgM CDR-L2 S-A-S-Y-R-Y-S

	<i>IgG CDR-L2</i>	반응성
서열:25 (실시예 5)	YTSRLHS	-
서열:142 (AAT76280.1)	LTSNLAS	항 -sDNA
서열:143 (AAB46767.1)	DTSKLAS	항 -VA
서열:144 (AAB46765.1)	DTSNLAS	항 -VA
서열:145 (AAB46766.1)	YTSNLAP	항 -VA
서열:146 (AAB46764.1)	YTSNLAP	항 -VA
서열:147 (AAS01843.1)	TTSNLAS	항 -NA
서열:148 (AAG30433.1)	KTSVLGS	항 -CL
서열:149 (CAC22102.1)	TTSNLAS	항 -TRKA
보존된 잔기 서열:169	-TS-L--	-

퀀센서스 서열

IgG CDR-L2 x-T-S-x-L-x-x

일반식

IgG CDR-L2 [YLDTK]-T-S-[RNKV]-L-[HAG]-[SP]

보존된 우세한 잔기

IgG CDR-L2 Y-T-S-N-L-A-S

도면12e

		<i>IgM CDR-L3</i>	반응성
서열:16	(실시예 1)	QQYNSYPILT	-
서열:36	(실시예 5)	QQYNSYPILT	-
서열:46	(실시예 5)	QQGSSSPLT	-
서열:56	(실시예 5)	QQYNSYPPT	-
서열:66	(실시예 5)	QQYNSYPILT	-
서열:150	(AAS01840.1)	QQYNSYPYT	항-NA
서열:151	(AAB46766.1)	QQWSSDPLT	항-VA
서열:152	(PC4282)	QQRASWPLT	항-RO
서열:153	(S67940)	QQYGSSPYT	항-TG
서열:154	(CAA56180.1)	QQYGSSPIT	항-TG
보존된 잔기		QQ--S-P-T	-
서열:170			

퀵센서스 서열

IgM CDR-L3 Q-Q-x-x-S-x-P-x-T

일반식

IgM CDR-L3 Q-Q-[YGWR]-[NSAG]-S-[YSDW]-P-[LFYI]-T

보존된 우세한 잔기

IgM CDR-L3 Q-Q-Y-N-S-Y-P-L-T

		<i>IgG CDR-L3</i>	반응성
서열:26	(실시예 5)	QQGNTFPPTF	-
서열:155	(AAB58062.1)	QQNNEDPYT	항-CD8
서열:156	(AAS01844.1)	QQSNEDPRT	항-NA
서열:157	(C30502)	QQTNWPRT	항-RNA
서열:158	(AAB46763.1)	QQNNEDPPT	항-VA
서열:150	(AAS01840.1)	QQYNSYPYT	항-NA
보존된 잔기		QQ-N--P--	-
서열:171			

퀵센서스 서열

IgG CDR-L3 Q-Q-x-N-x-x-P-x-x

일반식

IgG CDR-L3 Q-Q-[GNSTY]-N-[TES]-[FDWY]-P-[TYRF]-[FT]

보존된 우세한 잔기

IgG CDR-L3 Q-Q-N-N-E-D-P-[YR]-T

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> ARPI MATOSSIAN-ROGERS

<120> PEPTIDES FOR TREATMENT AND DIAGNOSIS OF AUTOIMMUNE DISEASE

<130> P044578WO

<150> GB 0516527.9

<151> 2005-08-11

<150> GB 0609920.4

<151> 2006-05-18

<150> GB 0609921.2

<151> 2006-05-18

<160> 176

<170> SeqWin99, version 1.02

<210> 1

<211> 448
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> DNA encoding heavy chain variable
 <400> 1
 aatggagctg ggttattctc ttcttggtag caacagctac aggtgtccac tcccaggtcc 60
 aactgcagca gcctggggct gagctggtga ggcttggggc ttcagtgaag ctgtcctgca 120
 aggccttctgg ctacaccttc accaggaact ggataaactg ggtgaagcag aggcctggac 180
 aaggccttga gtggatcgga aatatttattc ctctgatag ttatactaac tacaatcaaa 240
 agttcaagga caagccaca gtgactgtag acaaatcttc cagcacagcc tacatgcagc 300
 tcagcagccc gacatctgag gactctgcgg tctattattg tacaagattg aggggtttat 360
 tacctgacta ctggggccaa ggcaccattc tcacagtctc ctacagagat cagtccttcc 420
 caaatgtctt cccctcgta agcttggg 448

<210> 2
 <211> 131
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> Protein heavy chain variable
 <400> 2
 Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln
 1 5 10 15
 Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys
 20 25 30
 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Asn Trp Ile Asn Trp Val Lys
 35 40 45
 Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Pro Ser
 50 55 60
 Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Val
 65 70 75 80
 Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Leu Arg Gly Leu

100 105 110

Leu Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr Val Ser Ser Glu

115 120 125

Ser Gln Ser

130

<210> 3

<211> 440

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> DNA encoding light chain variable

<400> 3

gggaattcat ggagtcacag acccaggtct ttgtatacat gttgctgtgg ttgtctgggtg 60

ttgatggaga cattgtgatg acccagtcctc aaaaattcat gtccacatca gtaggagaca 120

gggtcagcgt cacctgcaag gccagtcaga atgtggatac taatgtagcc tggatatcaac 180

agaaaccagg gcaatctcct aaagcactga ttactcggc atcctaccgg tacagtggag 240

tccttgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc atcagcaatg 300

tgcagctga agacttggca gagtatttct gtcagcaata taacagctat cctctcacgt 360

tcggtgctgg gaccaagctg gagctgaaac gggctgatgc tgcaccaact gtatccatct 420

tcccaccatc cagtaagctt 440

<210> 4

<211> 127

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Protein light chain variable

<400> 4

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

1 5 10 15

Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser

20 25 30

Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala Trp Tyr

35 40 45

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

50 55 60
Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly
65 70 75 80

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala
85 90 95
Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala
100 105 110
Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val
115 120 125

<210> 5

<211> 33

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> DNA Heavy chain HV1

<400> 5

ggctacacct tcaccaggaa ctggataaac tgg

33

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Protein Heavy chain HV1

<400> 6

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Asn Trp Ile Asn Trp

1 5 10

<210> 7

<211> 51

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> DNA Heavy chain HV2

<400> 7

aatattttatc cttctgatag ttatactaac tacaatcaaa agttcaagga c

51

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Protein Heavy chain HV2

<400> 8

Asn Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 9

<211> 24

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> DNA Heavy Chain HV3

<400> 9

ttgaggggtt tattacctga ctac 24

<210> 10

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Protein Heavy Chain HV3

<400> 10

Leu Arg Gly Leu Leu Pro Asp Tyr

1 5

<210> 11

<211> 33

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220>

<221> DNA Light Chain HV1

<400> 11

aaggccagtc agaattgtga tactaatgta gcc 33

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Protein Light Chain HV1

<400> 12

Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala

1 5 10

<210> 13

<211> 21

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> DNA Light chain HV2

<400> 13

tcggcatcct accgtacag t

21

<210>

14

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Protein Light chain HV2

<400> 14

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser

1 5

<210> 15

<211> 27

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> DNA Light chain HV3

<400> 15

cagcaatata acagctatcc tctcacg

27

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Protein Light chain HV3

<400> 16

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 17

<211> 359

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 13.42a VH-1 DNA Sequence

<400> 17

```

agg tcaagct gcaggagtca ggacctgagc tgg tgaagcc tggggcttca gtgaaggtat 60
cctgcaaggc ttctggttat gcattcacta gctacaacat gttctgggtg aagcagagcc 120
atggaaagag ccttgagtgg attggatata ttgac cctta caatgggtgat actagatata 180
gccagaagtt caagggcaag gccacattga ctgttgacaa gtcctccagc acagcctaca 240
tgcatctcaa cagcctgaca tctgaagact ctgcagtcta ttactgtgca agaaagggga 300
tgacgacggg ctatgctatg gactactggg gccaaaggac cacggtcacc gtctcctca 359

```

<210> 18

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 13.42a VH-1 Amino Acid Sequence

<400> 18

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Met Phe Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly

35 40 45

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

50 55 60

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met

65 70 75 80

His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Lys Gly Met Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 19

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 13.42a VL DNA sequence

<400> 19

gacatccaga tgactcagtc tccatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atcagttgta gggcaagtca ggacattagt aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactg ttaaactcct gctctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacaa 240
gaagatgttg ccacttactt ttgccaacag ggtaatacgt ttccgacgtt cgggtggaggc 300

accaagctgg aaatcaaacg g 321

<210> 20

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 13.42a VL Amino acid sequence

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Phe Pro Thr

85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 21
<211> 33
<212> DNA
<213> Mus musculus
<220><221> Cell line 13.42a DNA Heavy chain HV1

<400> 21
ggttatgcat tcactagcta caacatgttc tgg 33

<210> 22
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus
<220><221> Cell line 13.42a Protein Heavy chain HV1
<400> 22

Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr Asn Met Phe Trp
1 5 10

<210> 23
<211> 51
<212> DNA
<213> Mus musculus
<220><221> Cell line 13.42a DNA Heavy chain HV2

<400> 23
tatattgcat cttacaatgg tgatactaga tacagccaga agttcaaggg c 51

<210> 24
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus
<220><221> Cell line 13.42a Protein Heavy chain HV2
<400> 24

Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Arg Tyr Ser Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 25

<211> 24

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 13.42a DNA Heavy chain HV3

<400> 25

aaggggatga cgacgggcta tgct

24

<210> 26

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 13.42a Protein Heavy Chain HV3

<400> 26

Lys Gly Met Thr Thr Gly Tyr Ala

1 5

<210> 27

<211> 33

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 13.42a DNA Light Chain HV1

<400> 27

agggcaagtc aggacattag taattattta aac

33

<210> 28

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 13.42a Protein Light Chain HV1

<400> 28

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 29

<211> 21
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> Cell line 13.42a DNA Light chain HV2
 <400> 29
 tacacatcaa gattacactc a 21
 <210> 30
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> Cell line 13.42a Protein Light chain HV2
 <400> 30
 Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
 1 5
 <210> 31
 <
 211> 27
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> Cell line 13.42a DNA Light chain HV3
 <400> 31
 caacagggtg atacgtttcc gacgttc 27
 <210> 32
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> Cell line 13.42a Protein Light chain HV3
 <400> 32
 Gln Gln Gly Asn Thr Phe Pro Thr Phe
 1 5
 <210> 33
 <211> 356
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> Cell line 32.15 VH DNA sequence

<400> 33

```

aggtgcaact gcaggagtct ggacctgagc tgaagaagcc tggagagaca gtcaagatct 60
cctgcaaggc ttctgggtat accttcacaa actatggaat gaactgggtg aagcaggctc 120
caggaaaggg tttaaagtgg atgggctgga taaacaccta cactggagag ccaacatatg 180
ctgatgactt caagggacgg ttgccttct ctttggaac ctctgccagc actgcctatt 240
tgcagatcaa caacctcaaa aatgaggaca cggctacata tttctgtgca agggaagggt 300
tgtatggtaa ctactttgac tactggggcc aagggaccac ggtcaccgtc tcctca 356

```

<210> 34

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><

221> Cellline 32.15 VH Amino acid sequence

<400> 34

```

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

          50          55          60
Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu
65          70          75          80
Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
          85          90          95
Arg Glu Gly Leu Tyr Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
          100         105         110
Thr Val Thr Val Ser Ser
          115

```

<210> 35

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.15 VL DNA sequence

<400> 35

```

gacatccaga tgacacagtc tccaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc   60
gtcacctgca aggccagtc gaatgtgggt actaatgtag cctggatatca acagaaacca   120
gggcaatctc ctaaagcact gatttactcg gcatcctacc ggtacagtgg agtcctgat   180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcaa tgtgcagtct   240
gaagacttgg cagagtattt ctgtcagcaa tataacagct atcctctcac gttcggtgct   300
gggaccaagc tggagctgaa acgg                                           324

```

<210> 36

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.15 VL Amino acid sequence

<400> 36

```

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

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

```

<210> 37

<211> 33

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.15 DNA Heavy chain HV1

<400> 37

gggtataacct tcacaaacta tggaatgaac tgg 33

<210> 38

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.15 Protein Heavy chain HV1

<400> 38

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp

1 5 10

<210> 39

<211> 51

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.15 DNA Heavy chain HV2

<400> 39

tggataaaca cctacactgg agagccaaca tatgctgatg acttcaaggg a 51

<210> 40

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.15 Protein Heavy chain HV2

<400> 40

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 41

<211> 24

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.15 DNA Heavy Chain HV3

<400> 41

gaagggttgt atgtaacta cttt

24

<210> 42

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.15 Protein Heavy Chain HV3

<400> 42

Glu Gly Leu Tyr Gly Asn Tyr Phe

1 5

<210> 43

<211> 33

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.15 DNA Light Chain HV1

<400> 43

aaggccagtc agaattgtggg tactaatgta gcc

33

<210> 44

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.15 Protein Light Chain HV1

<400> 44

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala

1 5 10

<210> 45

<211> 21

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.15 DNA Light chain HV2

<400> 45

tcggcatcct accgtacag t

21

<210> 46
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> Cell line 32.15 Protein Light chain HV2

<400> 46
 Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
 1 5

<210> 47

<211

> 27

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.15 DNA Light chain HV3

<400> 47

cagcaatata acagctatcc tctcacg 27

<210> 48

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.15 Protein Light chain HV3

<400> 48

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 49

<211> 350

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.17 VH DNA sequence

<400> 49

agggtcaaaact gcaggagtca ggggctgagc tgggtgaggcc tggggcttca gtgaagctgt 60
 cctgcaaggc ttctggctac accttcacca ggaactggat aaactgggtg aagcagaggc 120
 ctggacaagg ccttgagtgg atcggaataa tttatccttc tgatagttat actaactaca 180
 atcaaaagt tcaaggacaag gccacagtga ctgtagacaa atcctccagc acagcctaca 240

tgcagctcag cagcccgaca tctgaggact ctgcggtcta ttattgtaca agattgaggg 300
 gtttattacc tgactactgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 350
 <210> 50
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><
 221> Cell line 32.17 VH Amino acid sequence
 <400> 50
 Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Asn Trp
 20 25 30
 Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45
 Asn Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 50 55 60
 Asp Lys Ala Thr Val Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 65 70 75 80
 Gln Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
 85 90 95
 Arg Leu Arg Gly Leu Leu Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 51
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> Cell line 32.17 VL DNA sequence
 <400> 51
 gacattgtgc taaccaatc tccagtatcc ataactgcat ctcgagggga gaaggtcacc 60
 atcacctgcc gtgccagctc aagtataagt tccaattact tacactgtta ccagcagaag 120

ccaggatcct ccctaaact tttgatttat aggacatcca tcctggcatc tggagtccta 180
gacagcttca gtggcagtgg gtctgagagc tcttactc tgacaatcag ctgcatgcag 240
gacgaagttg ctgccactta ctattgtcag caggggagta gtagccccct cacgttcggt 300
gctgggacca agctggagct gaaacgg 327

<210> 52

<211> 109

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.17 VL Amino acid sequence

<400> 52

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Glu Ser Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Cys Met Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

100 105

<210>

53

<211> 30

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.17 DNA Heavy chain HV1

<400> 53

ggctacacct tcaccaggaa ctggataaac

30

<210> 54

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.17 Protein Heavy chain HV1

<400> 54

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Asn Trp Ile Asn Trp

1 5 10

<210> 55

<211> 51

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.17 DNA Heavy chain HV2

<400> 55

aatatttatc cttctgatag ttatactaac tacaatcaaa agttcaagga c 51

<210> 56

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.17 Protein Heavy chain HV2

<400> 56

Asn Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 57

<211> 24

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.17 DNA Heavy Chain HV3

<400> 57

ttgaggggtt tattacctga ctac 24

<210> 58

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.17 Protein Heavy Chain HV3

<400> 58

Leu Arg Gly Leu Leu Pro Asp Tyr

1 5

<210> 59

<211> 42

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.17 DNA Light Chain HV1

<400> 59

atcacctgcc gtgccagctc aagtataagt tccaattact ta 42

<210> 60

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.17 Protein Light Chain HV1

<400> 60

Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn Tyr Leu

1 5 10

<210> 61

<211> 21

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.17 DNA Light chain HV2

<400> 61

aggacatcca tcctggcatc t 21

<210> 62

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.17 Protein Light chain HV2

<400> 62

Arg Thr Ser Ile Leu Ala Ser

1 5

<210> 63

<211

> 27

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.17 DNA Light chain HV3

<400> 63

cagcagggga gtagtagccc cctcag 27

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.17 Protein Light chain HV3

<400> 64

Gln Gln Gly Ser Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 65

<211> 350

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.75 VH DNA sequence

<400> 65

agggtcaaact gcaggagtca ggggctgagc tggtagaggcc tggggcttca gtgaagctgt 60
cctgcaaggc ttctggctac accttcacca ggaactggat aaactgggtg aagcagaggc 120
ctggacaagg ccttgagtgg atcggaataa tttatccttc tgatagttat actaactaca 180
atcaaaagt tcaaggacaag gccacagtga ctgtagacaa atcctccagc acagcctaca 240
tgcagctcag cagcccgaca tctgaggact ctgcggtcta ttattgtaca agattgaggg 300
gtttattacc tgactactgg ggccaaggga ccacgggtcac cgtctcctca 350

<210> 66

<211> 116

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><

221> Cell line 32.75 VH Amino acid sequence

<400> 66

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

1 5 10 15

Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Asn Trp

20 25 30

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

35 40 45

Asn Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

50 55 60

Asp Lys Ala Thr Val Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Leu Arg Gly Leu Leu Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 67

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.75 VL DNA sequence

<400> 67

gacatccaga tgacacagtc tccaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60
gtcacctgca aggccagtca gaatgtggat actaatgtag cctggatatca acagaaacca 120
gggcaatctc ctaaagcact gatttactcg gcatectacc ggtacagtgg agtcctgat 180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcaa tgtgcagtct 240
gaagacttgg cagagtattt ctgtcagcaa tataacagct atcctcctac gttcggtgct 300
gggaccaagc tggagctgaa acgg 324

<210> 68

<211> 108
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> Cell line 32.75 VL Amino acid sequence
 <400> 68
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 100 105

<210> 69

<211> 33
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> Cell line 32.75 DNA Heavy chain HV1
 <400> 69
 ggctacacct tcaccaggaa ctggataaac tgg
 <210> 70
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> Cell line 32.75 Protein Heavy chain HV1
 <400> 70
 Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Asn Trp Ile Asn Trp

33

1 5 10

<210> 71

<211> 51

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.75 DNA Heavy chain HV2

<400> 71

aatatttatc cttctgatag ttataactaac tacaatcaaa agttcaagga c 51

<210> 72

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.75 Protein Heavy chain HV2

<400> 72

Asn Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 73

<211> 24

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.75 DNA Heavy Chain HV3

<400> 73

ttgaggggtt tattacctga ctac 24

<210> 74

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.75 Protein Heavy Chain HV3

<400> 74

Leu Arg Gly Leu Leu Pro Asp Tyr

1 5

<210> 75
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> Cell line 32.75 DNA Light Chain HV1
 <400> 75
 aaggccagtc agaattgtgga tactaatgta gcc 33
 <210> 76
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> Cell line 32.75 Protein Light Chain HV1
 <400> 76
 Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala
 1 5 10
 <210> 77
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> Cell line 32.75 DNA Light chain HV2
 <400> 77
 tcggcatcct accggtacag t 21
 <210> 78
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> Cell line 32.75 Protein Light chain HV2
 <400> 78
 Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
 1 5
 <210> 79
 <211>
 > 27
 <212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.75 DNA Light chain HV3

<400> 79

cagcaatata acagctatcc tcctacg

27

<210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.75 Protein Light chain HV3

<400> 80

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro Thr

1 5

<210> 81

<211> 356

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.2 VH-1 DNA sequence

<400> 81

aggtgaagct gcaggagtc ggacctgagc tgaagaagcc tggagagaca gtcaagatct 60

cctgcaaggc ttctgggtat accttcacaa actatggaat gaactgggtg aagcaggctc 120

caggaaaggg tttaaagtgg atgggctgga taaacaccta cactggagag ccaacatatg 180

ctgatgactt caaggacgg tttgccttct ctttggaac ctctgccagc actgcctatt 240

tgcagatcaa caacctcaaa aatgaggaca cggctacata tttctgtgca agggaagggt 300

tgtatggtaa ctactttgac tactggggcc aaggaccac ggtcacccgc tcctca 356

<210> 82

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><

221> Cell line 32.2 VH-1 Amino acid sequence

<400> 82

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

1 5 10 15

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly

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

<210> 83

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.2 VL DNA sequence

<400> 83

gacatccaga tgacccagtc tccaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60
gtcacctgca aggccagtc gaattgtgggt actaatgtag cctggtatca acagaaacca 120
gggcaatctc ctaaagcact gatttactcg gcatcctacc ggtacagtgg agtcctgat 180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcaa tgtgcagtct 240
gaagacttgg cagagtattt ctgtcagcaa tataacagct atcctctcac gttcggtgct 300
gggaccaagc tggaaataaa acgg 324

<210> 84

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.2 VL Amino acid sequence

<400> 84

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

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

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

<210> 85

<211> 33

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.2 DNA Heavy chain HV1

<400> 85

gggtataacct tcacaaacta tggaatgaac tgg

33

<210> 86

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.2 Protein Heavy chain HV1

<400> 86

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp

1 5 10

<210> 87

<211> 51

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.2 DNA Heavy chain HV2

<400> 87

tggataaaca cctacactgg agagccaaca tatgctgatg acttcaaggg a 51

<210> 88

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.2 Protein Heavy chain HV2

<400> 88

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 89

<211> 24

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.2 DNA Heavy Chain HV3

<400> 89

gaagggttgt atggtaacta cttt 24

<210> 90

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.2 Protein Heavy Chain HV3

<400> 90

Glu Gly Leu Tyr Gly Asn Tyr Phe

1 5

<210> 91

<211> 33

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> Cell line 32.2 DNA Light Chain HV1

<400> 91
aaggccagtc agaattgtggg tactaatgta gcc 33

<210> 92
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus
<220><221> Cell line 32.2 Protein Light Chain HV1

<400> 92
Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala
1 5 10

<210> 93
<211> 21
<212> DNA
<213> Mus musculus
<220><221> Cell line 32.2 DNA Light chain HV2

<400> 93
tcggcctcct accgtacag t 21

<210> 94
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus
<220><221> Cell line 32.2 Protein Light chain HV2

<400> 94
Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
1 5

<210> 95
<211>
27

<212> DNA
<213> Mus musculus
<220><221> Cell line 32.2 DNA Light chain HV3

<400> 95
cagcaatata acagctatcc tctcacg 27

<210> 96

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> Cell line 32.2 Protein Light chain HV3
 <400> 96

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 97

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> A39276 CDR-H1

<400> 97

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe Trp Ile Gly Trp

1 5 10

<210> 98

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> AAL59371.1 CDR-H1

<400> 98

Gly Tyr Thr Phe Thr Tyr Asn Ala Ile Gln Trp

1 5 10

<210> 99

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> AAB32203.1 CDR-H1

<400> 99

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Gln Trp

1 5 10

<210> 100

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> AAT76246.1 CDR-H1

<400> 100

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His Trp

1 5 10

<210> 101

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> AAR90999.1 CDR-H1

<400> 101

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Asn Trp

1 5 10

<210> 102

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> AAB46762.1 CDR-H1

<400> 102

Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr Tyr Val Asn Trp

1 5 10

<210> 103

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> AAG33839.1 CDR-H1

<400> 103

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile His Trp

1 5 10

<210> 104

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> AAT76245.1 CDR-H1

<400> 104

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met His Trp

1 5 10

<210> 105

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> CAA84376.1 CDR-H1

<400> 105

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile His Trp

1 5 10

<210> 106

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> AAB46761.1 CDR-H1

<400> 106

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met His Trp

1 5 10

<210> 107

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> AAB58061.1 CDR-H1

<400> 107

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp

1 5 10

<210> 108

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> F30502 CDR-H1

<400> 108

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn Trp

1 5 10

<210> 109

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> AAR91003.1 CDR-H1

<400> 109

Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp

1 5 10

<210> 110

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> AAT76236.1 CDR-H1

<400> 110

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp

1 5 10

<210> 111

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> AAB32203.1 CDR-H2

<400> 111

Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 112

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> AAT68292.1 CDR-H2

<400> 112

Ala Ile Asp Thr Ser Asp Ser Tyr Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 113

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> A39276 CDR-H2

<400> 113

Asn Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Ile Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 114

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> AAB58061 CDR-H2

<400> 114

Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asn

<210> 115

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> 1921302A CDR-H2

<400> 115

Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 116

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> AAR91004.1 CDR-H2

<400> 116

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

1 5 10 15

Gly

<210> 117

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> F30502 CDR-H2

<400> 117

Lys Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 118

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> AAT76236.1 CDR-H2

<400> 118

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210

> 119

<211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> AAB46758 CDR-H2
 <400> 119
 Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 120
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> AAE72083 CDR-H2
 <400> 120
 Leu Ile Asn Pro Phe Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gln Lys Phe Thr
 1 5 10 15
 Gly

<210> 121
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> B30502 CDR-H2
 <400> 121
 Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 122
 <400> 122
 000
 <210> 123
 <211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> AAR91007.1 CDR-H2

<400> 123

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

1 5 10 15

Gly

<210> 124

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> AAS01840.1 CDR-L1

<400> 124

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala

1 5 10

<210> 125

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> AAS01841.1 CDR-L1

<400> 125

Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 126

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> AAT76271.1 CDR-L1

<400> 126

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 127

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> AAB46763.1 CDR-L1
 <400> 127
 Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn
 1 5 10 15
 <210> 128
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> AAA20447.1 CDR-L1
 <400> 128
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10
 <210> 129
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> PC4282 CDR-L1
 <400> 129
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10
 <210> 130
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> CAA56180.1 CDR-L1
 <400> 130
 Arg Ala Ser Gln Thr Val Arg Lys Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10
 <210> 131
 <211> 11
 <212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> 1921302B CDR-L1

<400> 131

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu His

1 5 10

<210> 132

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> AAL59380.1 CDR-L1

<400> 132

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 133

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> AAL59377.1 CDR-L1

<400> 133

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 134

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> CAA63587.1 CDR-L1

<400> 134

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 135

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> AAG30434.1 CDR-L1

<400> 135

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 136

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> CAA56181.1 CDR-L1

<400> 136

Arg Ala Ser Arg Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 137

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> AAE72082.1 CDR-L1

<400> 137

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Gly Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 138

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> AAS01840.1 CDR-L2

<400> 138

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser

1 5

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> G30502 CDR-L2

<400> 139
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5
 <210> 140
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> AAL59376.1 CDR-L2
 <400> 140
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5
 <210> 141
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> AAL59379.1 CDR-L2
 <400> 141
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5
 <210> 142
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> AAT76280.1 CDR-L2
 <400> 142
 Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5
 <210> 143
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> AAB46767.1 CDR-L2
 <400> 143
 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser

1 5
 <210> 144
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> AAB46765.1 CDR-L2
 <400> 144
 Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5
 <210> 145
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> AAB46766.1 CDR-L2
 <400> 145
 Tyr Thr Ser Asn Leu Ala Pro
 1 5
 <210> 146
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> AAB46764.1 CDR-L2
 <400> 146
 Tyr Thr Ser Asn Leu Ala Pro
 1 5
 <210> 147
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> AAS01843.1 CDR-L2
 <400> 147
 Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5
 <210> 148

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> AAG30433.1 CDR-L2

<400> 148
 Lys Thr Ser Val Leu Gly Ser
 1 5

<210> 149
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> CAC22102.1 CDR-L2

<400> 149
 Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

<210> 150
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> AAS01840.1 CDR-L3

<400> 150
 Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 151
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> AAB46766.1 CDR-L3

<400> 151
 Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
 1 5

<210> 152
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> PC4282 CDR-L3
 <400> 152
 Gln Gln Arg Ala Ser Trp Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 153
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> S67940 CDR-L3
 <400> 153
 Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 154
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

 <220><221> CAA56180.1 CDR-L3
 <400> 154
 Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Thr
 1 5
 <210> 155
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> AAB58062.1 CDR-L3
 <400> 155
 Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 156
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<220><221> AAS01844.1 CDR-L3

<400> 156

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Arg Thr

1 5

<210> 157

<

211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> C30502 CDR-L3

<400> 157

Gln Gln Thr Asn Ser Trp Pro Arg Thr

1 5

<210> 158

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> AAB46763.1 CDR-L3

<400> 158

Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Phe Thr

1 5

<210> 159

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic monomer peptide

<220><221> B71 monomer peptide

<400> 159

Cys Asn Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

1 5 10 15

Lys Asp

<210> 160

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic monomer peptide

<220><221> C80 monomer peptide

<400> 160

Cys Leu Arg Gly Leu Leu Pro Asp Tyr

1 5

<210> 161

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic monomer peptide

<220><221>

F90 monomer peptide

<400> 161

Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5 10

<210> 162

<211> 11

<212> PRT

<213> Consensus Sequence

<220><221> Consensus Sequence 1

<400> 162

Gly Tyr Xaa Phe Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp

1 5 10

<210> 163

<211> 17

<212> PRT

<213> Consensus Sequence

<220><221> Consensus Sequence 2

<400> 163

Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Phe Lys

1 5 10 15

Xaa

<210> 164

<211> 11

<212> PRT

<213> Consensus Sequence

<220><221> Consensus Sequence 3

<400> 164

Xaa Ala Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 165

<211> 7

<212> PRT

<213> Consensus Sequence

<220><221> Consensus Sequence 4

<400> 165

Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Ser

1 5

<210> 166

<211> 9

<212> PRT

<213> Consensus Sequence

<220><221> Consensus Sequence 5

<400> 166

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Xaa

1 5

<210> 167

<211> 11

<212> PRT

<213> Consensus Sequence

<220><221> Consensus Sequence 6

<400> 167

Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp

1 5 10

<210> 168

<211> 11

<212> PRT

<213> Consensus Sequence

<220><221> Consensus Sequence 7

<400> 168

Gly Tyr Xaa Phe Xaa Xaa Tyr Xaa Met Xaa Trp

1 5 10

<210> 169

<211> 17

<212> PRT

<213> Consensus Sequence

<220><221> Consensus Sequence 8

<400> 169

Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Phe Lys

1 5 10 15

Xaa

<210> 170

<211> 17

<212> PRT

<213> Consensus Sequence

<220><221> Consensus Sequence 9

<400> 170

Xaa Ile Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Tyr Xaa Xaa Lys Phe Xaa

1 5 10 15

Gly

<210> 171

<211> 11

<212> PRT

<213> Consensus Sequence

<220><221> Consensus Sequence 10

<400> 171

Xaa Ala Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 172

<211> 11

<212> PRT

<213> Consensus Sequence

<220><221> Consensus Sequence 11

<400> 172

Xaa Ala Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa

1 5 10

<210> 173

<211> 7

<212> PRT

<213> Consensus Sequence

<220>

><221> Consensus Sequence 12

<400> 173

Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Ser

1 5

<210> 174

<211> 7

<212> PRT

<213> Consensus Sequence

<220><221> Consensus Sequence 13

<400> 174

Xaa Thr Ser Xaa Leu Xaa Xaa

1 5

<210> 175

<211> 9

<212> PRT

<213> Consensus Sequence

<220><221> Consensus Sequence 14

<400> 175

Gln Gln Xaa Xaa Ser Xaa Pro Xaa Thr

1 5

<210> 176

<211> 9

<

212> PRT

<213> Consensus Sequence

<220><221> Consensus Sequence 15

<400> 176

Gln Gln Xaa Asn Xaa Xaa Pro Xaa Xaa

1

5