



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0098672
 (43) 공개일자 2018년09월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/00 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01) *C07K 16/32* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/00 (2013.01)
C07K 16/2803 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7022826
- (22) 출원일자(국제) 2017년01월09일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년08월08일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/012754
- (87) 국제공개번호 WO 2017/120599
 국제공개일자 2017년07월13일
- (30) 우선권주장
 62/276,803 2016년01월08일 미국(US)
 62/317,342 2016년04월01일 미국(US)

- (71) 출원인
 메디토페 바이오사이언시스, 아이엔씨.
 미국, 캘리포니아 91105, 패서디나 이스트. 콜로
 라도 블리바드 2층 177
- (72) 발명자
 두미트루, 캘린
 미국, 캘리포니아 91105, 패서디나 이스트. 콜로
 라도 블리바드 2층 177 메디토페 바이오사이언시
 스, 아이엔씨. 내
 가더너, 엘리자베스, 웬.
 미국, 캘리포니아 91105, 패서디나 이스트. 콜로
 라도 블리바드 2층 177 메디토페 바이오사이언시
 스, 아이엔씨. 내
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 특허법인이룸리온

전체 청구항 수 : 총 114 항

(54) 발명의 명칭 자가-가교결합 항체

(57) 요약

자가-가교결합 항체와 상기 항체에 결합하는 메디토프, 뿐만 아니라 상기 메디토프와 항체를 함유하는 복합체, 조성물 및 조합물과, 치료 및 진단 방법과 용도를 포함하여, 이들을 제조, 사용, 시험 및 선별하는 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

C07K 16/2863 (2013.01)

C07K 16/30 (2013.01)

C07K 16/32 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/55 (2013.01)

C07K 2317/567 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/77 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

맥켄지, 로버트, 피.

미국, 캘리포니아 91105, 패서디나 이스트. 콜로라

도 블리바드 2층 177 메디토페 바이오사이언시스,

아이엔씨. 내

마토, 마이클, 에이치.

미국, 캘리포니아 91105, 패서디나 이스트. 콜로라

도 블리바드 2층 177 메디토페 바이오사이언시스,

아이엔씨. 내

명세서

청구범위

청구항 1

다음을 포함하는 메디토프-이용가능(meditope-enabled) 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

아미노 말단을 포함하는 중쇄 및 경쇄로서, 중쇄는 중쇄 가변(VH) 영역, 중쇄 불변 영역 (CH) 또는 그 일부를 포함하고, 경쇄는 경쇄 가변(VL) 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄;

메디토프 결합 위치;

카르복시 말단, 강성(rigid) 알파 나선형 세그먼트, 제1 비구조적 가요성 세그먼트, 및 아미노 말단을 포함하는 링커로서, 상기 링커의 카르복시 말단이 중쇄 또는 경쇄의 아미노 말단과 결합된 링커; 및

링커의 아미노 말단에 결합되고, 메디토프 결합 위치에는 결합되지 않는 환형 웨브타이드.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 링커의 카르복시 말단과 환형 웨브타이드가 약 10~100 옹스트롬 및 10~80 옹스트롬을 포함하는 10~120 옹스트롬의 거리에 의해 분리되는 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 3

제1항 내지 제2항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커의 강성 알파 나선형 세그먼트는 링커의 카르복시 말단을 포함하는 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커의 제1 비구조적 가요성 세그먼트는 링커의 아미노 말단을 포함하는 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 5

제1항 내지 제3항에 있어서, 상기 메디토프-이용가능 재조합 항체는 상기 경쇄 또는 중쇄의 아미노 말단이 링커의 강성 알파 나선형 세그먼트의 카르복시 말단에 결합되어 있고;

링커의 제1 비구조적 가요성 세그먼트의 카르복시 말단이 링커의 강성 알파 나선형 세그먼트의 아미노 말단에 결합되어 있고;

환형 웨브타이드가 링커의 제1 비구조적 가요성 세그먼트의 아미노 말단에 결합된, 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커가 제2 비구조적 가요성 세그먼트를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 7

제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커의 제2 비구조적 가요성 세그먼트는 링커의 카르복시 말단을 포함하는 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 메디토프-이용가능 재조합 항체는 상기 경쇄 또는 중쇄의 아미노 말단이 링커의 제2 비구조적 가요성 세그먼트에 결합되고;

링커의 강성 알파 나선형 세그먼트의 카르복시 말단이 링커의 제2 비구조적 가요성 세그먼트의 아미노 말단에 결합되고;

링커의 제1 비구조적 가요성 세그먼트의 카르복시 말단이 링커의 강성 알파 나선형 세그먼트의 아미노 말단에 결합되며;

환형 펩타이드가 링커의 아미노 말단에 결합된 것인 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 강성 알파 나선형 세그먼트가 서열번호 266 내지 서열번호 274로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 서열을 포함하는 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커의 제1 비구조적 가요성 세그먼트가 서열번호 265의 서열을 포함하는 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 11

제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커의 제2 비구조적 가요성 세그먼트가 서열번호 265의 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환형 펩타이드가 제2 메디토프-이용가능 항체의 메디토프 결합 위치에 결합할 수 있는 것인 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환형 펩타이드는 메디토프를 포함하는 것인 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 메디토프는 하기 화학식 (V)를 갖는 펩타이드를 포함하는 것인, 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12 (화학식 V)

상기 식에서,

X1은 Cys, Gly, β -알라닌, 디아미노프로피온산, β -아지도알라닌이거나, 존재하지 않으며;

X2는 Gln이거나 존재하지 않고;

X3은 Phe, Tyr, β , β '-디페닐-Ala, His, Asp, 2-브로모-L-페닐알라닌, 3-브로모-L-페닐알라닌, 4-브로모-L-페닐알라닌, Asn, Gln, 변형된 Phe, 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이며;

X4는 Asp 또는 Asn이고;

X5는 Leu; β , β '-디페닐-Ala; Phe; 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신의 비-천연 유사체; 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이며;

X6는 Ser 또는 Cys이고;

X7은 Thr 또는 Ser 또는 Cys이며;

X8은 Arg, 변형된 Arg, 또는 수화가능한 카르보닐 또는 봉산-함유 잔기이고;

X9은 Arg, Ala이며;

X10은 Leu; Gln; Glu; β , β '-디페닐-Ala; Phe; 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신의 비-천연 유사체; 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이고;

X11은 Lys이며;

X12는 Cys, Gly, 7-아미노헵타노산, β -알라닌, 디아미노프로파온산, 프로파르길글리신, 아스파르트산, 이소아스파르트산이거나 존재하지 않는다.

청구항 15

제1항에 있어서, 메디토프가 서열번호 1, 2, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 186, 187, 188, 189, 및 207로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 이로부터 유래된 환형 웨타이드를 포함하는 것인 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

중쇄 가변(VH) 영역은 서열번호 260-261로 이루어지는 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하고;

경쇄 가변(VL) 영역은 서열번호 258-259로 이루어지는 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하고;

강성 알파 나선형 세그먼트는 서열번호 266-274로 이루어지는 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하고;

제1 비구조적 가요성 세그먼트는 서열번호 265의 아미노산 서열을 포함하고;

환형 웨타이드는 서열번호: 1, 2, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 186, 187, 188, 189, 또는 207로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 서열로 이루어지거나 이로부터 유래된 환형 웨타이드인 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 17

서열번호 255, 256, 277, 278, 279, 280, 또는 282의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 메디토프-이용 가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 항원 결합 단편은 세포 표면 항원에 특이적으로 결합하는 것인 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 세포 또는 조직의 질환 또는 병태에 의해 발현되는 항원에 특이적으로 결합하는 것인 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 질환 또는 병태가 암(cancer)인 것인 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 항원 결합 단편이 아바고보맙(abagovomab), 아브식시맙(abciximab), 아달리무맙(adalimumab), 아데카투무맙(adecatumumab), 알렘투주맙(alemtuzumab), 알투모맙(altumomab), 알투모맙 펜테레이트(altumomab pentetate), 아나투모맙(anatumomab), 아나투모맙 마페나토스(anatumomab mafenatox), 아르시투모맙(arctumomab), 아틀리주맙(atlizumab), 바실릭시맙(basiliximab), 벡투모맙(bectumomab), 엑투모맙(ectumomab), 벨리무맙(belimumab), 벤랄리주맙(benralizumab), 베바시주맙(bevacizumab), 브렌톡시맙(brentuximab), 카나키누맙(canakinumab), 카프로맙(capromab), 카프로맙 펜데티드(capromab pendetide), 카투막소맙(catumaxomab), 세르톨리주맙(certolizumab), 클리바투주맙 테트락세탄(clivatuzumab tetraxetan), 다클리주맙(daclizumab), 데노수맙(denosumab), 에쿨리주맙(eculizumab), 에드레콜로맙(edrecolomab), 에팔리주맙(efalizumab), 에타라시주맙(etaracizumab), 에르투막소맙(ertumaxomab), 파놀레소맙(fanolesomab), 폰톨리주맙(fontolizumab), 젬투주맙(gemtuzumab), 지렌톡시맙

(girentuximab), 골리무맙(golimumab), 이브리투모맙(ibrutumomab), 이고보맙(igovomab), 인플럭시맙(infliximab), 이필리무맙(ipilimumab), 라베투주맙(labotuzumab), 메폴리주맙(mepolizumab), 무로모납(muromonab), 무로모납-CD3, 나탈리주맙(natalizumab), 네시투무맙(necitumumab), 니모투주맙(nimotuzumab), 오파투무맙(ofatumumab), 오말리주맙(omalizumab), 오레고보맙(oregovomab), 팔리비주맙(palivizumab), 파니투무맙(panitumumab), 라니비주맙(ranibizumab), 리툭시맙(rituximab), 사투모맙(satumomab), 술레소맙(sulesomab), 이브리투모맙(ibrutumomab), 이브리투모맙 티옥세탄(ibrutumomabtiuxetan), 토실리주맙(tocilizumab), 토시투모맙(tositumomab), 트라스투주맙(trastuzumab), 우스테키누맙(ustekinumab), 비실리주맙(visilizumab), 보투무맙(votumumab), 잘루투무맙(zalutumumab), 브로달루맙(brodalumab), 안루킨주맙(anrukincumab), 바피네우주맙(bapineuzumab), 달로투주맙(dalotuzumab), 덴시주맙(demcizumab), 가니투맙(ganitumab), 이노투주맙(inotuzumab), 마브릴리무맙(mavrilimumab), 목세투모맙 파수도톡스(moxetumomab pasudotox), 릴로투무맙(rilotumumab), 시팔리무맙(sifalimumab), 타네주맙(tanezumab), 트랄로키누맙(tralokinumab), 트레멜리무맙(tremelimumab), 및 우렐루맙(urelumab)으로 이루어진 군으로부터 선택된 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 동일한 애피토프에 결합하거나 이와 항원 결합에 대해 경쟁하거나; 또는

메디토프-이용가능 항체 또는 단편이 CA-125, 당단백질(GP) IIb/IIIa 수용체, TNF-알파, CD52, TAG-72, 암배아성 항원(CEA: Carcinoembryonic antigen), 인터류킨-6 수용체(IL-6R), IL-2, 인터류킨-2 수용체 a쇄(CD25), CD22, B-세포 활성화 인자, 인터류킨-5 수용체(CD125), VEGF, VEGF-A, CD30, IL-1베타, 전립선 특이적 막 항원(PSMA: prostate specific membrane antigen), CD3, EpCAM, EGF 수용체(EGFR), MUC1, 인간 인터류킨-2 수용체, Tac, RANK 리간드, C5 또는 기타 보체 단백질, CD11a, 알파-v 베타-3 인테그린, HER2, neu, CD15, CD20, 인터페론 감마, CD33, CA-IX, CTLA-4, IL-5, CD3 엡실론, CAM, 알파-4-인테그린, IgE, IgE Fc 영역, RSV 항원, 호흡기 세포융합 바이러스(RSV: respiratory syncytial virus)의 F(또는 융합) 단백질, NCA-90(과립구 세포 항원), IL-6, GD2, GD3, IL-12, IL-23, IL-17, CTAA1688, 베타-아밀로이드, IGF-1 수용체(IGF-1R), 멜타-유사리간드 4 (DLL4), 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자 수용체의 알파 서브유닛, 간세포 성장 인자, IFN-알파, 신경 성장 인자, IL-13, CD326, CD19, PD-L1, CD47, 및 CD137로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 특이적으로 결합하는 것인 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 항원 결합 단편이 치료제 또는 진단제에 커플링되는 것인 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환형 웨პ타이드가 치료제 또는 진단제에 커플링되는 것인 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 치료제가 화학치료제, 치료 항체, 독소, 방사성 동위원소, 효소, 퀄레이트제, 봉소 화합물, 광활성제, 염료, 금속, 금속 합금, 및 나노입자로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 진단제가 형광 물질, 발광 물질, 염료, 및 방사성 동위원소로 이루어진 군으로부터 선택된 영상화제인 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 25

제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 제2 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 가교 결합시키는 방법으로서, 상기 제2 메디토프-이용가능 항체는 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 메디토프-이용가능 재조합 항체이고, 상기 방법은 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위를 제2 메디토프-이용가능 항체의 메디토프와 접촉시킴으로써 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체들의 가교 결합을 유도하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 26

다음을 포함하여, 세포 표면 항원의 분포를 변화시키는 방법:

상기 세포 표면 항원을 포함하는 세포를 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또

는 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계; 및

상기 다수의 메디토프-이용가능 항체의 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위를 상기 다수의 메디토프-이용가능 항체로부터의 제2 메디토프-이용가능 항체의 메디토프와 접촉시켜, 제1 및 제2의 메디토프-이용가능 항체의 가교 결합을 유도하고, 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체들이 가교 결합함으로써 세포 표면 항원의 분포가 변화되는 단계.

청구항 27

다음을 포함하여 세포 표면 항원 또는 세포 표면 수용체의 공동-편재화(co-localization)을 증가시키는 방법:

세포 표면 항원을 포함하는 세포를 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 항원 결합 단편의 다수와 접촉시키는 단계로서 상기 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 항원 결합 단편은 세포 표면 항원에 결합할 수 있고;

다수의 메디토프-이용가능 항체의 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위가 다수의 메디토프-이용가능 항체의 제2 메디토프-이용가능 항체로부터의 메디토프와 접촉시켜 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체들의 가교 결합을 유도함으로써, 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체들을 가교 결합이 세포 표면 항원 또는 수용체의 공동-편재화를 증가시키는 단계.

청구항 28

다음을 포함하여, 메디토프 가능 항체의 세포 내재화를 증가시키는 방법:

세포 표면 항원을 포함하는 세포를 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 다수의 메디토프-이용가능 재조합 항체들 또는 항원 결합 단편들과 접촉시키는 단계로서, 상기 메디토프-이용가능 재조합 항체들 또는 항원 결합 단편들은 세포 표면 항원에 결합할 수 있고;

다수의 메디토프-이용가능 항체의 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위를 다수의 메디토프-이용가능 항체의 제2 메디토프-이용가능 항체로부터의 메디토프와 접촉시켜 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체들을 가교 결합을 유도함으로써, 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체들의 가교 결합이 세포 표면 항원에 결합된 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체의 세포 내재화를 증가시키는 단계.

청구항 29

다음을 포함하여, 세포 표면 항원의 세포 내재화를 증가시키는 방법:

세포 표면 항원을 포함하는 세포를 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 다수의 메디토프-이용가능 재조합 항체들 또는 항원 결합 단편들과 접촉시키는 단계로서, 상기 메디토프-이용가능 재조합 항체들 또는 항원 결합 단편들은 세포 표면 항원에 결합할 수 있고;

다수의 메디토프-이용가능 항체의 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위를 다수의 메디토프-이용가능 항체의 제2 메디토프-이용가능 항체로부터의 메디토프와 접촉시켜 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체들을 가교 결합을 유도함으로써, 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체들의 가교 결합이 세포 표면 항원에 결합된 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체의 세포 내재화를 증가시키는 단계.

청구항 30

다음을 포함하여 항체 요법의 효능을 증가시키는 방법:

세포 표면 항원에 결합할 수 있는 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 항원 결합 단편의 유효량을 과형체에 투여하는 단계;

세포 표면 항원을 포함하는 세포를 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 다수의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계;

제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위를 다수의 메디토프-이용가능 항체의 제2 메디토프-이용가능 항체로부터의 메디토프와 접촉시켜, 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체의 가교 결합을 유도함으로써, 제1 및 제2 항체의 가교 결합이 항체 요법의 효능을 증가시키는 단계.

청구항 31

다음을 포함하여 피험체에서 원하는 치료 효과를 얻기 위해 필요한 항체 요법의 투여량을 감소시키는 방법:

세포 표면 항원에 결합할 수 있는 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 항원 결합 단편의 유효량을 피험체에 투여하는 단계;

세포 표면 항원을 포함하는 세포를 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 다수의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계;

제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위를 다수의 메디토프-이용가능 항체의 제2 메디토프-이용가능 항체로부터의 메디토프와 접촉시켜, 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체의 가교 결합을 유도함으로써, 제1 및 제2 항체의 가교 결합이 피험체에서 요망하는 치료 효과를 달성하는데 필요한 항체 요법의 투여량을 감소시키는 단계.

청구항 32

제25항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체가 동일하거나 상이한 것인 방법.

청구항 33

제25항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 또는 제2 메디토프-이용가능 항체 또는 항원 결합 단편 중 적어도 하나가 세포 또는 이의 조직의 질환 또는 병태에 의해 발현되는 항원에 특이적으로 결합하는 것인 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 질환 또는 병태가 암(cancer)인 방법.

청구항 35

제26항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포 표면 항원이 수용체매개 엔도시토시스가 가능한 수용체인 방법.

청구항 36

제26항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포 표면 항원이 다수의 세포 표면 항원을 포함하는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 다수의 세포 표면 항원의 제1 세포 표면 항원이 상기 다수의 세포 표면 항원의 제2 세포 표면 항원과 상이하고, 상기 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체는 상기 제1 세포 표면에 특이적으로 결합하고, 제2 메디토프-이용가능 재조합 항체는 제2 세포 표면 항원에 특이적으로 결합하는 것인 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 제1 세포 표면 분자가 제1 세포 표면 항원 및 제2 세포 표면 항원을 포함하는 방법.

청구항 39

제37항에 있어서, 상기 제1 세포 표면 분자는 제1 세포 표면 항원을 포함하고, 제2 세포 표면 분자는 제2 세포 표면 항원을 포함하는 방법.

청구항 40

제25항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 메디토프-이용가능 항체 또는 단편의 메디토프 결합 부위를 제3 메디토프-이용가능 항체 또는 단편의 메디토프와 접촉시킴으로써 제2 및 제3의 메디토프-이용가능 항체의 가교 결합을 유도하는 단계를 더 포함하고,

상기 제3 메디토프-이용가능 항체 또는 단편은 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 메디토프-이용가능 재조합

항체 또는 이의 항원 결합 단편인, 방법.

청구항 41

제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 제2 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 가교 결합을 억제시키는 방법으로서,

상기 제2 메디토프-이용가능 항체는 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고,

상기 방법은 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 그 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위를 자유 메디토프와 접촉시킴으로써 제2 메디토프-이용가능 항체의 메디토프가 제1 메디토프-이용가능 항체의 메디토프 결합 부위와 접촉하는 것을 억제하여 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체의 가교 결합이 억제되는 단계를 포함하는 방법.

청구항 42

제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 제2 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 가교 결합을 감소시키는 방법으로서,

상기 제2 메디토프-이용가능 항체는 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고,

상기 방법은 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 그 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위를 자유 메디토프와 접촉시킴으로써 제2 메디토프-이용가능 항체의 메디토프가 제1 메디토프-이용가능 항체의 메디토프 결합 부위와 접촉하는 능력을 감소시켜 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체의 가교 결합이 감소되는 단계를 포함하는 방법.

청구항 43

제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 제2 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 가교 결합을 파괴시키는 방법으로서,

상기 제2 메디토프-이용가능 항체는 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고,

상기 방법은 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 그 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위를 자유 메디토프와 접촉시킴으로써 제2 메디토프-이용가능 항체의 메디토프를 제1 메디토프-이용가능 항체의 메디토프 결합 부위로부터 대체시켜 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체의 가교 결합이 파괴되는 단계를 포함하는 방법.

청구항 44

제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 제2 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 가교 결합을 역전시키는 방법으로서,

상기 제2 메디토프-이용가능 항체는 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고,

상기 방법은 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 그 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위를 자유 메디토프와 접촉시킴으로써 제2 메디토프-이용가능 항체의 메디토프를 제1 메디토프-이용가능 항체의 메디토프 결합 부위로부터 대체시켜 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체의 가교 결합이 역전되는 단계를 포함하는 방법.

청구항 45

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 메디토프-이용가능 재조합 항체의 유효량을 질환 또는 병태를 갖는 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 질환 또는 병태가 암(cancer)인 치료 방법.

청구항 47

제45항 또는 제46항에 있어서, 피험체에게 화학요법제를 추가로 투여하는 것을 포함하는 치료방법.

청구항 48

질병 또는 병태를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 메디토프-이용가능 재조합 항체의 용도.

청구항 49

질병 또는 병태를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 항체 약물 접합체 및 화학요법제의 조합물의 용도.

청구항 50

제48항 또는 제49항에 있어서, 상기 질환 또는 병태가 암(cancer)인 용도.

청구항 51

항체가 투여된 피험체에 대한 메디토프-이용가능 자가 결합 항체의 효능을 감소시키는 방법으로서,
상기 방법은 유리된 메디토프를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 자유 메디토프가 하기 화학식을 갖는 웨타이드를 포함하는 방법:

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12 (화학식 V)

상기 식에서,

X1은 Cys, Gly, β -알라닌, 디아미노프로파온산, β -아지도알라닌이거나, 존재하지 않으며;

X2는 Gln이거나 존재하지 않고;

X3은 Phe, Tyr, β , β '-디페닐-Ala, His, Asp, 2-브로모-L-페닐알라닌, 3-브로모-L-페닐알라닌, 4-브로모-L-페닐알라닌, Asn, Gln, 변형된 Phe, 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이며;

X4는 Asp 또는 Asn이고;

X5는 Leu; β , β '-디페닐-Ala; Phe; 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신의 비-천연 유사체; 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이며;

X6는 Ser 또는 Cys이고;

X7은 Thr 또는 Ser 또는 Cys이며;

X8은 Arg, 변형된 Arg, 또는 수화가능한 카르보닐 또는 봉산-함유 잔기이고;

X9은 Arg, Ala이며;

X10은 Leu; Gln; Glu; β , β '-디페닐-Ala; Phe; 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신의 비-천연 유사체; 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이고;

X11은 Lys이며;

X12는 Cys, Gly, 7-아미노헵타노산, β -알라닌, 디아미노프로파온산, 프로파르길글리신, 아스파르트산, 이소아스파르트산이거나 존재하지 않는다.

청구항 53

제51항에 있어서, 상기 자유 메디토프가 서열번호 1, 2, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 186, 187, 188, 189, 또는 207로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 서열 또는 이로부터 유래된 환형 웨타이드를 포함하는 것인 방법.

청구항 54

제51항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 피험체에 자유 메디토프를 복수회, 임의로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회 또는 그 이상 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 55

제51항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 자유 메디토프의 반감기는 상기 메디토프-이용가능-자가 가교결합 항체의 반감기와 동일하거나 거의 동일한 것인 방법.

청구항 56

제51항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 자유 메디토프의 반감기는 메디토프-이용가능-자가 가교결합 항체의 반감기보다 더 긴 것인 방법.

청구항 57

제51항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 자유 메디토프의 반감기는 메디토프-이용가능-자가 가교결합 항체의 반감기보다 더 짧은 것인 방법.

청구항 58

다음을 포함하여 메디토프-이용가능-자가 가교결합 항체의 효능을 일시적으로 조절하는 방법:

메디토프-이용가능-자가 가교결합 항체를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계;

하나 이상의 자유 메디토프를 피험체에게 투여하는 단계로서, 상기 자유 메디토프는 메디토프-이용가능-자가 가교결합 항체의 메디토프 결합 부위에 결합함으로써 자가-가교결합에 대한 항체의 능력을 감소시키는 것인 단계;

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 하나 이상의 자유 메디토프를 피험체에게 투여하는 단계는 메디토프-이용가능-자가 가교결합 항체를 투여하는 단계 이후에 발생하는 것인 방법.

청구항 60

제58항 또는 제59항에 있어서, 상기 방법은 하나 이상의 자유 메디토프를 복수회 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 하나 이상의 자유 메디토프를 복수회 투여하는 것은 수 분, 수 시간, 수 일, 수 개월 또는 수십 년의 기간에 걸쳐서 이루어지는 것인 방법.

청구항 62

제58항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 자유 메디토프의 반감기가 메디토프-이용가능-자가 가교결합 항체의 반감기보다 짧은 것인 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 하나 이상의 자유 메디토프의 투여를 중단하는 단계를 더 포함하고, 이로인해 자유 메디토프의 수준이 감소함에 따라 항체가 자가-가교결합하는 능력을 회복시키는 것인 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 하나 이상의 자유 메디토프의 투여를 1회 이상 회복시키는 단계를 더 포함하고, 이로인해 자유 메디토프가 메디토프-이용가능-자가 가교결합 항체상의 메디토프 결합 부위에 결합함으로써 자가-가교결합에 대한 항체의 능력을 감소시키는 것인 방법.

청구항 65

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산 분자.

청구항 66

제65항에 있어서, 자유 메디토프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함하는 핵산 분자.

청구항 67

제66항에 있어서, 자유 메디토프가 하기 화학식을 갖는 웨타이드를 포함하는 핵산 분자:

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12 (화학식 V)

상기 식에서,

X1은 Cys, Gly, β -알라닌, 디아미노프로파온산, β -아지도알라닌이거나, 존재하지 않으며;

X2는 Gln이거나 존재하지 않고;

X3은 Phe, Tyr, β , β '-디페닐-Ala, His, Asp, 2-브로모-L-페닐알라닌, 3-브로모-L-페닐알라닌, 4-브로모-L-페닐알라닌, Asn, Gln, 변형된 Phe, 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이며;

X4는 Asp 또는 Asn이고;

X5는 Leu; β , β '-디페닐-Ala; Phe; 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신의 비-천연 유사체; 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이며;

X6는 Ser 또는 Cys이고;

X7은 Thr 또는 Ser 또는 Cys이며;

X8은 Arg, 변형된 Arg, 또는 수화가능한 카르보닐 또는 봉산-함유 잔기이고;

X9은 Arg, Ala이며;

X10은 Leu; Gln; Glu; β , β '-디페닐-Ala; Phe; 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신의 비-천연 유사체; 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이고;

X11은 Lys이며;

X12는 Cys, Gly, 7-아미노헵타노산, β -알라닌, 디아미노프로파온산, 프로파르길글리신, 아스파르트산, 이소아스파르트산이거나 존재하지 않는다.

청구항 68

제66항에 있어서, 상기 자유 메디토프가 서열번호 1, 2, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 186, 187, 188, 189, 또는 207로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 서열 또는 이로부터 유래된 환형 웨타이드를 포함하는 것인 핵산 분자.

청구항 69

제66항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 핵산 분자에 의해 코딩되는 자유 메디토프가 핵산에 의해 코딩되는 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편상의 메디토프 결합 부위에 결합할 수 있는 핵산 분자.

청구항 70

제65항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 발현을 조절하기 위해 작동 가능하게 연결된 적어도 하나의 프로모터를 추가로 포함하는 핵산 분자.

청구항 71

제66항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 자

유 메디토프의 발현을 조절하도록 작동가능하게 연결된 적어도 하나의 프로모터를 추가로 포함하는 핵산 분자.

청구항 72

제66항 내지 제69항 중 어느 한 항 또는 제71항에 있어서, 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 및 자유 메디토프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 내부 리보솜 엔트리 부위(IRES), 자기-절단 웹타이드를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 또는 리보솜 건너뛰기를 일으키는 웹타이드를 코딩하는 서열, 선택적으로 T2A 웹타이드인, 핵산 분자.

청구항 73

제66항 내지 제69항 중 어느 한 항 또는 제71항에 있어서, 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 제1 프로모터에 작동 가능하게 연결되고, 상기 자유 메디토프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 제2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 핵산 분자로서,

상기 제1 및 제2 프로모터는 동일하거나 상이할 수 있는 핵산 분자.

청구항 74

제70항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 프로모터 중 적어도 하나가 조건부 프로모터인 핵산 분자.

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 조건부 프로모터가 유도성 프로모터인 핵산 분자.

청구항 76

제74항에 있어서, 조건부 프로모터가 Lac 오퍼레이터 서열, 테트라 사이클린 오퍼레이터 서열, 갈락토오스 오퍼레이터 서열 또는 독시사이클린 오퍼레이터 서열을 포함하거나 이들의 유사체인 핵산 분자.

청구항 77

제74항에 있어서, 상기 조건부 프로모터가 억제 가능한 프로모터인 핵산 분자.

청구항 78

제74항에 있어서, 조건부 프로모터가 Lac 리프레서 또는 테트라 사이클린 리프레서를 포함하거나 또는 이들의 유사체인 핵산 분자.

청구항 79

제70항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 프로모터 중 적어도 하나가 CMV, RSV, PGK, EF1α, NSE, SV40, UBC, CAGG, 시냅스신, β-액틴 및 GPAP로 이루어진 군에서 선택되는 것인 핵산 분자.

청구항 80

제65항 내지 제79항 중 어느 한 항의 핵산 분자를 포함하는 백터.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 백터는 pCEP4 백터, 바이러스 백터, 레트로 바이러스 백터, 웬티 바이러스 백터 또는 감마 레트로 바이러스 백터인 것을 특징으로 하는 백터.

청구항 82

제65항 내지 제79항 중 어느 한 항의 핵산 분자 또는 제80항 내지 제81항 중 어느 한 항의 백터를 포함하는 세포.

청구항 83

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 코딩하는 뉴클

레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산 또는 벡터; 및 자유 메디토프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제2 핵산 또는 벡터를 포함하는 세포.

청구항 84

제83항에 있어서, 자유 메디토프가 하기 화학식을 갖는 팹타이드를 포함하는 세포:

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12 (화학식 V)

상기 식에서,

X1은 Cys, Gly, β -알라닌, 디아미노프로피온산, β -아지도알라닌이거나, 존재하지 않으며;

X2는 Gln이거나 존재하지 않고;

X3은 Phe, Tyr, β , β '-디페닐-Ala, His, Asp, 2-브로모-L-페닐알라닌, 3-브로모-L-페닐알라닌, 4-브로모-L-페닐알라닌, Asn, Gln, 변형된 Phe, 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 붕산-함유 잔기이며;

X4는 Asp 또는 Asn이고;

X5는 Leu; β , β '-디페닐-Ala; Phe; 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신의 비-천연 유사체; 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 붕산-함유 잔기이며;

X6는 Ser 또는 Cys이고;

X7은 Thr 또는 Ser 또는 Cys이며;

X8은 Arg, 변형된 Arg, 또는 수화가능한 카르보닐 또는 붕산-함유 잔기이고;

X9은 Arg, Ala이며;

X10은 Leu; Gln; Glu; β , β '-디페닐-Ala; Phe; 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신의 비-천연 유사체; 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 붕산-함유 잔기이고;

X11은 Lys이며;

X12는 Cys, Gly, 7-아미노헵타노산, β -알라닌, 디아미노프로피온산, 프로파르길글리신, 아스파르트산, 이소아스파르트산이거나 존재하지 않는다.

청구항 85

제83항에 있어서, 상기 자유 메디토프가 서열번호 1, 2, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 186, 187, 188, 189, 및 207로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 이로부터 유래된 환형 팹타이드를 포함하는 것인, 세포.

청구항 86

제83항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 벡터는 상기 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 발현을 제어하도록 작동 가능하게 연결된 제1 프로모터를 추가로 포함하고, 상기 제2 벡터는 상기 자유 메디토프의 발현을 조절하도록 작동 가능하게 연결된 제2 프로모터를 추가로 포함하고,

상기 제1 프로모터 및 제2 프로모터는 동일하거나 상이할 수 있는 것인 세포.

청구항 87

제83항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 프로모터 및 제2 프로모터 중 적어도 하나는 조건부 프로모터인 방법.

청구항 88

제82항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포가 진핵 세포인 세포.

청구항 89

제82항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포가 포유동물 세포인 세포.

청구항 90

제82항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포가 CHO 세포, HEK-293 세포 또는 293T 세포 인 세포.

청구항 91

메디토프-이용가능 자가-가교결합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 만드는 방법으로서,

i) 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열의 발현에 적합한 조건하에 제82항 내지 제90항 중 어느 한 항의 숙주 세포를 배양하는 단계; 및

ii) 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 분리하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 92

메디토프-이용가능 자가-가교결합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 만드는 방법으로서,

i) 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열 및 자유 메디토프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 모두의 발현에 적합한 조건하에 제82항 내지 제90항 중 어느 한 항의 숙주 세포를 배양하는 단계; 및

ii) 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 자유 메디토프를 분리하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 93

제91항 또는 제92항에 있어서, 항원 결합 단편이 Fab, Fab', Fv, scFv 또는 F(ab')2 단편인 방법.

청구항 94

제91항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 약물을 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 접합시키는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 95

제91항 내지 제93항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 96

제94항의 방법에 의해 제조된 항체-약물 접합체.

청구항 97

제1항 내지 제24항, 제95항 또는 제96항 중 어느 한 항의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 제65항 내지 제79항 중 어느 한 항의 핵산에 의해 코딩되거나, 또는 제82항 내지 제87항 중 어느 한 항의 세포에 의해 발현되거나, 또는 제91항 내지 제94항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 것을 포함하는 조성물.

청구항 98

제97항에 있어서, 다수의 자유 메디토프를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 99

제98항에 있어서, 상기 자유 메디토프가 제 66 항 내지 제 79 항 중 어느 한 항의 핵산에 의해 코딩되고, 제 80 항 내지 제 81 항 중 어느 한 항의 벡터에 의해 발현되고, 제 82 항 내지 제 87 항 중 어느 한 항의 세포에 의해 발현되고, 또는 제92항 내지 제94항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 100

제98항에 있어서, 상기 자유 메디토프가 하기 화학식을 갖는 웹타이드를 포함하는 조성물:

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12 (화학식 V)

상기 식에서,

X1은 Cys, Gly, β -알라닌, 디아미노프로피온산, β -아지도알라닌이거나, 존재하지 않으며;

X2는 Gln이나 존재하지 않고;

X3은 Phe, Tyr, β , β' -디페닐-Ala, His, Asp, 2-브로모-L-페닐알라닌, 3-브로모-L-페닐알라닌, 4-브로모-L-페닐알라닌, Asn, Gln, 변형된 Phe, 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이며;

X4는 Asp 또는 Asn이고;

X5는 Leu; β , β' -디페닐-Ala; Phe; 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신의 비-천연 유사체; 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이며;

X6는 Ser 또는 Cys이고;

X7은 Thr 또는 Ser 또는 Cys이며;

X8은 Arg, 변형된 Arg, 또는 수화가능한 카르보닐 또는 봉산-함유 잔기이고;

X9은 Arg, Ala이며;

X10은 Leu; Gln; Glu; β , β' -디페닐-Ala; Phe; 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신의 비-천연 유사체; 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이고;

X11은 Lys이며;

X12는 Cys, Gly, 7-아미노헵타노산, β -알라닌, 디아미노프로피온산, 프로파르길글리신, 아스파르트산, 이소아스파르트산이거나 존재하지 않는다.

청구항 101

제98항에 있어서, 상기 자유 메디토프가 서열번호 1, 2, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 186, 187, 188, 189, 및 207로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 이로부터 유래된 환형 펩타이드를 포함하는 조성물.

청구항 102

제98항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 자유 메디토프에 대한 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 비율은 약 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:50, 1:75, 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:300, 1:400, 1:500, 1:750, 1:1000, 1:2000, 1:3,000, 1:4,000, 1:5,000, 1:10,000, 1:25,000, 1:50,000, 1:100,000, 1:250,000, 1:500,000, 1:1,000,000, 1:1,000,000,000, 및 1:1,000,000,000,000을 포함하여, 1:1 내지 1: 1,000,000,000,000 인 조성물.

청구항 103

제98항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 자유 메디토프는 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위와 상기 다수의 메디토프-이용가능 재조합 항체의 해리 상수가 약 10 μ M 미만, 또는 약 5 μ M 미만, 또는 2 μ M 미만, 1 μ M 미만, 약 500, 400, 300, 200, 100 nM 미만, 200 피코몰 또는 그 이하의 농도인 조성물.

청구항 104

제98항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 다수의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 및 제2 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고,

상기 자유 메디토프는 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위에 대한 친화력을 가지며, 이는 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부

위에 대한 제2 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 링커의 아미노 말단에 결합된 환형 웹타이드의 친화력보다 더 큰 것인 조성물.

청구항 105

제104항에 있어서, 상기 자유 메디토프는 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위에 대한 친화력을 가지며, 이는 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위에 대한 제2 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 링커의 아미노 말단에 결합된 환형 웹타이드의 친화력보다 2배 내지 1,000,000배 더 큰 것인 조성물.

청구항 106

제98항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 다수의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 및 제2 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고;

상기 자유 메디토프는 상기 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위에 대한 친화력을 가지며, 이는 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위에 대한 제2 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 링커의 아미노 말단에 결합된 환형 웹타이드의 친화력보다 더 작은 것인 조성물.

청구항 107

제106항에 있어서, 상기 자유 메디토프는 상기 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위에 대한 친화력을 가지며, 이는 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위에 대한 제2 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 링커의 아미노 말단에 결합된 환형 웹타이드의 친화력보다 2배 내지 1,000,000배 더 작은 것인 조성물.

청구항 108

제97항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 다수의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 및 제2 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고;

상기 제2 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 링커의 아미노 말단에 결합된 상기 환형 웹타이드와 제1 재조합 메디토프의 메디토프 결합 부위의 해리상수가 약 10 μM 미만, 약 5 μM 미만 또는 약 2 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 500, 400, 300, 200, 100 nM 미만, 200 피코몰 또는 그 이하의 농도인 조성물.

청구항 109

제97항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물은 1 내지 7.35 또는 7.45 내지 13의 pH를 갖는 것인 조성물.

청구항 110

제109항에 있어서, 상기 다수의 제조합 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 메디토프-이용 가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 제2 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고;

상기 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합부위에 대한 제2 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 링커의 아미노 말단에 결합된 환형 웹타이드의 친화력이 비-생리학적 pH에서보다 생리학적 pH에서 더 높은 조성물.

청구항 111

제98항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위에 대한 친화도가 비-생리학적 pH에서보다 생리학적 pH에서 더 낮은 조성물.

청구항 112

제110항 또는 제111항에 있어서, 상기 생리학적 pH는 질환 또는 병태의 세포 또는 조직에서의 pH인 조성물.

청구항 113

다음을 포함하는 약학적 조성물:

약학적으로 허용 가능한 담체 및 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 항원 결합 단편, 제65항 내지 제79항 중 어느 한 항의 핵산 또는 제80항 내지 제81항의 맥터에 의해 코딩된 것, 제82항 내지 제90항 중 어느 한 항의 세포에 의해 발현된 것, 제91항 내지 제94항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 것, 또는 제97항 내지 제112항 중 어느 한 항의 조성물.

청구항 114

제113항에 있어서, 인간 단위 투약 형태의 약학적 조성물.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 발명은 항체와 상기 항체에 결합하는 메디토프, 상기 메디토프와 항체를 함유하는 복합체, 조성물 및 조합물과, 치료 및 진단 방법과 용도를 포함하여, 이들을 제조, 사용, 시험, 및 선별하는 방법에 관한 것이다.

우선권 주장

[0003] 본 출원은 35 U.S.C. § 119 (e)에 따라 2016년 1월 8일에 출원된 미국 가출원 제62/276,803호 및 2016년 4월 1일에 출원된 미국 가출원 제62/317,342호의 우선권 이익을 주장한다. 두 출원의 내용은 그 전문이 참조로 본원에 포함된다.

서열 목록의 참고 도입

[0005] 본 출원은 전자 형식의 서열 목록과 함께 출원한다. 서열 목록은 2015년 1월 9일에 작성된 601 킬로바이트 크기의 49JV_227262_WO_SEQ.txt로 명명된 파일로 제출한다. 서열 목록의 전자 형식의 정보는 그 전문의 참고로 포함된다.

배경 기술

[0006] 모노클로날 항체(mAb)는 여러 치료, 진단 및 연구 용도에 사용된다. 치료 및 진단 분야에는 암, 항바이러스 치료, 자가면역 및 염증성 질환, 알레르기, 심혈관 질환, 골다공증 및 류마티스를 포함한다.

[0007] 단백질 공학 및 기타 노력으로 효능 및 표적화가 개선된 mAb(예를 들어, 이중 특이적 mAb), 국소화, 조직 투파, 및 혈액 청소율이 개선된 mAb(예를 들어, 단쇄 Fab 가변 단편(scFv), 디아바디, 미니바디, 및 기타 단편), 및 면역자극, 안전성, 독성, 및/또는 약동학적/약력학적 특성이 변경된 mAb, 예를 들어 변형된 Fc 영역을 포함하는 mAb(예를 들어, 돌연변이 또는 글리코실화를 통하여)를 생성하였다. mAb는 전달 개선을 위하여 소분자의 부위-특이적 접합을 허용하거나(예를 들어, ThioMAB) 이의 동족 에피토프에 비가역적으로 결합하도록(예를 들어, 무한 친화도 mAb) 재조작되었다. 또한, mAb는 생물활성 웹타이드 및 다른 생물학적 제제(예를 들어, CovX-바디)의 순환 및 제시를 개선하도록 개발되었다. 다양한 제제와의 접합은 표적화된 면역요법 및 진단 방법을 가능하게 하였다. 이종 다양체 scFv와 아비딘에 융합된 scFv 또는 mAb는 예비 표적화(pre-targeted) 요법 및 종양 영상화의 검출 한계의 개선을 위해 개발되었다.

[0008] mAb는 효과적이며 소분자 접근법에 비해 장점을 가질 수 있지만, 기존 항체와 방법은 여러 제약을 가진다. 이들은 표적 이탈(off-target) 상호작용으로 인한 부작용, 및/또는 다른 것들 중에서 항체-약물 접합체의 긴 순환 시간으로 인한 부수적 손상을 포함할 수 있다. 추가로, 일부 항체는 세포 표면 항원의 에피토프에 효과적으로 결합할 수 있지만, 이들은 요망하는 또는 의도하는 결과를 가져오기 위해서 세포에 의한 내재화를 필요로 할 수 있다. 동족 항원에 단순한 결합은 치료 반응을 유도하기에 충분하지 않을 수 있다. 세포 표면 항체의 내재화 비율의 증가는 항체 또는 항체요법의 효능을 개선할 수 있다. 이러한 단점을 고려하여, 개선된 효능, 상승작용, 특이성, 및 안정성을 제공하는 것들을 포함한 개선된 항체 및 관련 화합물, 및 이들의 방법 및 용도가 요구된다. 본원에서는 상기 요구를 다루는 웹타이드 및 기타 분자를 포함하는 항체, 화합물 및 조성물, 및 관련

방법을 제공한다.

발명의 내용

요약

[0009] 일부 실시양태에서, 본 발명은 메디토프-이용가능(meditope-enabled) 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 중쇄 가변 영역 (VH), 중쇄 불변 영역 (CH) 또는 그 일부를 포함하는 중쇄; 및 경쇄 가변(VL) 영역을 포함하는 경쇄로서, 상기 각 쇄(chain)는 아미노 말단을 포함하고; 메디토프 결합 부위; 카르복시 말단, 강성(rigid)의 알파 나선형 세그먼트, 제1 비구조적(unstructured) 가요성(flexible) 세그먼트, 및 아미노 말단을 포함하는 링커를 포함하며, 상기 링커의 카르복시 말단이 중쇄 또는 경쇄의 아미노 말단과 결합된 링커; 및 환형 웨타이드로써, 상기 환형 웨타이드는 링커의 아미노 말단에 결합되고, 상기 환형 웨타이드는 메디토프 결합 부위에는 결합되지 않는 환형 웨타이드를 포함하는 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0010] 일부 실시양태에서, 상기 링커의 카르복시 말단과 환형 웨타이드가 약 10~100 옹스트롬 및 10~80 옹스트롬을 포함하는 10~120 옹스트롬의 거리만큼 분리되어 있다. 일부 실시양태에서, 링커의 강성 알파 나선형 세그먼트는 링커의 카르복시 말단을 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커의 제1 비구조적 가요성 세그먼트는 링커의 아미노 말단을 포함한다.

[0011] 일부 실시양태에서, 상기 경쇄 또는 중쇄의 아미노 말단은 링커의 강성 알파 나선형 세그먼트의 카르복시 말단에 결합되고, 링커의 제1 비구조적 가요성 세그먼트의 카르복시 말단은 링커의 강성 알파 나선형 세그먼트의 아미노 말단에 결합되고, 환형 웨타이드는 링커의 제1 비구조적 가요성 세그먼트의 아미노 말단에 결합된다.

[0012] 일부 실시양태에서, 상기 경쇄 또는 중쇄의 아미노 말단은 링커의 강성 알파 나선형 세그먼트의 카르복시 말단에 결합되고, 링커의 제1 비구조적 가요성 세그먼트의 카르복시 말단은 링커의 강성 알파 나선형 세그먼트의 아미노 말단에 결합되고, 환형 웨타이드는 링커의 제1 비구조적 가요성 세그먼트의 아미노 말단에 결합된다.

[0013] 일부 실시양태에서, 상기 링커는 제2 비구조적 가요성 세그먼트를 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커의 제2 비구조적 가요성 세그먼트는 링커의 카르복시 말단을 포함한다. 일부 실시양태에서, 경쇄 또는 중쇄의 아미노 말단은 링커의 제2 비구조적 가요성 세그먼트의 카르복시 말단에 결합되고, 링커의 강성 알파 나선형 세그먼트의 카르복시 말단은 링커의 제2 비구조적 가요성 세그먼트의 아미노 말단에 결합되고, 링커의 제1 비구조적 가요성 세그먼트의 카르복시 말단은 링커의 강성 알파 나선형 세그먼트의 아미노 말단에 결합되며, 환형 웨타이드는 링커의 아미노 말단에 결합된다.

[0014] 일부 실시양태에서, 상기 강성 알파 나선형 세그먼트는 서열번호 266 내지 서열번호 274로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커의 제1 비구조적 가요성 세그먼트는 서열번호 265의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커의 제2비구조적 가요성 세그먼트는 서열번호 265의 서열을 포함한다.

[0015] 일부 실시양태에서, 상기 환형 웨타이드는 제2 메디토프-이용가능 항체의 메디토프 결합 위치에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 환형 웨타이드는 메디토프를 포함한다. 일부 실시양태에서 상기 메디토프는 사기 화학식을 갖는 웨타이드를 포함한다:

[0016] X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12 (화학식 V)

[0017] 상기 식에서,

[0018] X1은 Cys, Gly, β -알라닌, 디아미노프로파온산, β -아지도알라닌이거나, 존재하지 않으며;

[0019] X2는 Gln이거나 존재하지 않고;

[0020] X3은 Phe, Tyr, β , β '-디페닐-Ala, His, Asp, 2-브로모-L-페닐알라닌, 3-브로모-L-페닐알라닌, 4-브로모-L-페닐알라닌, Asn, Gln, 변형된 Phe, 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이며;

[0021] X4는 Asp 또는 Asn이고;

[0022] X5는 Leu; β , β '-디페닐-Ala; Phe; 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신의 비-천연 유사체; 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이며;

[0023] X6는 Ser 또는 Cys이고;

[0024] X7은 Thr 또는 Ser 또는 Cys이며;

[0025] X8은 Arg, 변형된 Arg, 또는 수화가능한 카르보닐 또는 봉산-함유 잔기이고;

- [0026] X9은 Arg, Ala이며;
- [0027] X10은 Leu; Gln; Glu; β , β' -디페닐-Ala; Phe; 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신의 비-천연 유사체; 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이고;
- [0028] X11은 Lys이며;
- [0029] X12는 Cys, Gly, 7-아미노헵타노산, β -알라닌, 디아미노프로파온산, 프로파르길글리신, 아스파르트산, 이소아스파르트산이거나 존재하지 않는다.
- [0030] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프는 서열 번호 1, 2, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 186, 187, 188, 189 및 207로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 서열 또는 그로부터 유래된 환형 웨타이드이다.
- [0031] 메디토프-이용가능 재조합 항체의 항원 결합 단편의 일부 실시 양태에서, 중쇄 가변(VH) 영역은 서열번호 260 내지 261로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변(VL) 영역은 서열번호 258 내지 259로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 강성 알파 나선형 세그먼트는 서열번호 266 내지 274로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 제1 주요성 비구조적 세그먼트는 서열번호 265의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 환형 웨타이드는 서열번호 1, 2, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 186, 187, 188, 189, or 207로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 서열 또는 그로부터 유래된 환형 웨타이드를 포함한다.
- [0032] 다른 측면에서, 본 발명은 서열번호 255, 256, 277, 278, 279, 280, 또는 282의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;를 포함하는 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0033] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 항원 결합 단편은 세포 표면 항원에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 세포 또는 조직의 질환 또는 병태에 의해 발현되는 항원에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서 상기 질환 또는 병태은 암(cancer)이다.
- [0034] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 항원 결합 단편이 아바고보맙(abagovomab), 아브식시맙(abciximab), 아달리무맙(adalimumab), 아데카투무맙(adecatumumab), 알렘투주맙(alemtuzumab), 알투모맙(altumomab), 알투모맙 펜테테이트(altumomab pentetate), 아나투모맙(anatumomab), 아나투모맙 마페나톡스(anatumomab mafenatox), 아르시투모맙(arctumomab), 아틀리주맙(atlizumab), 바실릭시맙(basiliximab), 벡투모맙(bectumomab), 엑투모맙(ectumomab), 벨리무맙(belimumab), 벤랄리주맙(benralizumab), 베바시주맙(bevacizumab), 브렌톡시맙(brentuximab), 카나키누맙(canakinumab), 카프로맙(capromab), 카프로맙 펜데티드(capromab pendetide), 카투막소맙(catumaxomab), 세르톨리주맙(certolizumab), 클리바투주맙 테트락세탄(clivatuzumab tetraxetan), 다클리주맙(daclizumab), 데노수맙(denosumab), 에쿨리주맙(eculizumab), 에드레콜로맙(edrecolomab), 에팔리주맙(efalizumab), 에타라시주맙(etaracizumab), 에르투막소맙(ertumaxomab), 파놀레소맙(fanolesomab), 폰톨리주맙(fontolizumab), 젬투주맙(gemtuzumab), 지렌톡시맙(girentuximab), 골리무맙(golimumab), 이브리투모맙(ibritumomab), 이고보맙(igovomab), 인플릭시맙(infliximab), 이필리무맙(ipilimumab), 라베투주맙(labetuzumab), 메폴리주맙(mepolizumab), 무로모납(muromonab), 무로모납-CD3, 나탈리주맙(natalizumab), 네시투무맙(necitumumab), 니모투주맙(nimotuzumab), 오파투무맙(ofatumumab), 오말리주맙(omalizumab), 오레고보맙(oregovomab), 팔리비주맙(palivizumab), 파니투무맙(panitumumab), 라니비주맙(ranibizumab), 리툭시맙(rituximab), 사투모맙(satumomab), 술레소맙(sulesomab), 이브리투모맙(ibritumomab), 이브리투모맙 티옥세탄(ibritumomab tiuxetan), 토실리주맙(tocilizumab), 토시투모맙(tositumomab), 트라스투주맙(trastuzumab), 우스테키누맙(ustekinumab), 비실리주맙(visilizumab), 보투무맙(votumumab), 잘루투무맙(zalutumumab), 브로달루맙(brodalumab), 안루킨주맙(anrukizumab), 바피네우주맙(bapineuzumab), 달로투주맙(dalotuzumab), 덴시주맙(demcizumab), 가니투맙(ganitumab), 이노투주맙(inotuzumab), 마브릴리무맙(mavrilimumab), 목세투모맙 파수도톡스(moxetumomab pasudotox), 릴로투무맙(rilotumumab), 시팔리무맙(sifalimumab), 타네주맙(tanezumab), 트랄로키누맙(tralokinumab), 트레멜리무맙(tremelimumab), 및 우렐루맙(urelumab)으로 이루어진 군으로부터 선택된 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 동일한 에피토프에 결합하거나 이와 항원 결합에 대해 경쟁하거나; 또는 메디토프-이용가능 항체 또는 단편이 CA-125, 당단백질(GP) IIb/IIIa 수용체, TNF-알파, CD52, TAG-72, 암배아성 항원(CEA: Carcinoembryonic

antigen), 인터류킨-6 수용체(IL-6R), IL-2, 인터류킨-2 수용체 a쇄(CD25), CD22, B-세포 활성화 인자, 인터류킨-5 수용체(CD125), VEGF, VEGF-A, CD30, IL-1베타, 전립선 특이적 막 항원(PSMA: prostate specific membrane antigen), CD3, EpCAM, EGF 수용체(EGFR), MUC1, 인간 인터류킨-2 수용체, Tac, RANK 리간드, C5 또는 기타 보체 단백질, CD11a, 알파-v 베타-3 인테그린, HER2, neu, CD15, CD20, 인터페론 감마, CD33, CA-IX, CTLA-4, IL-5, CD3 앱실론, CAM, 알파-4-인테그린, IgE, IgE Fc 영역, RSV 항원, 호흡기 세포융합 바이러스(RSV: respiratory syncytial virus)의 F(또는 융합) 단백질, NCA-90(파립구 세포 항원), IL-6, GD2, GD3, IL-12, IL-23, IL-17, CTAA1688, 베타-아밀로이드, IGF-1 수용체(IGF-1R), 엘타-유사 리간드 4 (DLL4), 파립구 대식세포 콜로니 자극 인자 수용체의 알파 서브유닛, 간세포 성장 인자, IFN-알파, 신경 성장 인자, IL-13, CD326, CD19, PD-L1, CD47, 및 CD137로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 특이적으로 결합한다.

[0035] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 항원 결합 단편은 치료제 또는 진단제에 커플링된다.

[0036] 일부 실시양태에서, 상기 환형 웨პ타이드는 치료제 또는 진단제에 커플링된다. 일부 실시양태에서, 상기 치료제는 화학치료제, 치료 항체, 독소, 방사성 동위원소, 효소, 킬레이트제, 봉소 화합물, 광활성제, 염료, 금속, 금속 합금, 및 나노입자로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는 진단제는 형광 물질, 발광 물질, 염료, 및 방사성 동위원소로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0037] 다른 측면에서, 본 발명은 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 제2 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 가교 결합시키는 방법을 제공하며, 여기서 상기 제2 메디토프-이용가능 항체는 본원에 기재된 메디토프-이용가능 재조합 항체 중 임의의 것이고, 상기 방법은 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위를 제2 메디토프-이용가능 항체의 메디토프와 접촉시킴으로써 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체들의 가교 결합을 유도하는 단계를 포함한다.

[0038] 다른 측면에서, 본 발명은 세포 표면 항원을 포함하는 세포를 본원에 기재된 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 항원 결합 단편 중 다수와 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포 표면 항원의 분포를 변화시키는 방법을 제공하며, 상기 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 항원 결합 단편은 상기 세포 표면 항원에 결합할 수 있고, 상기 다수의 메디토프-이용가능 항체 중 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위를 다수의 메디토프-이용가능 항체로부터의 제2 메디토프-이용가능 항체의 메디토프와 접촉시켜, 상기 제1 및 제2의 메디토프-이용가능 항체의 가교 결합을 유도함으로써 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체들이 세포 표면 항원의 분포가 변화된다.

[0039] 다른 측면에서, 본 발명은 세포 표면 항원을 포함하는 세포를 본원에서 제공되는 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 항원 결합 단편 중 임의의 다수와 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포 표면 항원 또는 세포 표면 수용체의 공동-편재화(co-localization)을 증가시키는 방법을 제공하며, 상기 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 항원 결합 단편은 세포 표면 항원에 결합할 수 있고, 상기 다수의 메디토프-이용가능 항체의 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위를 다수의 메디토프-이용가능 항체의 제2 메디토프-이용가능 항체와 접촉시켜 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체들의 가교 결합을 유도하고, 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체들을 가교 결합시킴으로써 세포 표면 항원 또는 수용체의 공동-편재화가 증가된다.

[0040] 다른 측면에서, 본 발명은 세포 표면 항원을 포함하는 세포를 본원에서 제공되는 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 항원 결합 단편 중 임의의 다수와 접촉시키는 단계를 포함하는, 메디토프-이용가능 항체의 세포 내재화를 증가시키는 방법을 제공하며, 상기 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 항원 결합 단편은 세포 표면 항원에 결합할 수 있고, 상기 다수의 메디토프-이용가능 항체의 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위를 상기 다수의 메디토프-이용가능 항체의 제2 메디토프-이용가능 항체로부터의 메디토프와 접촉시켜 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체의 가교 결합을 유도하고, 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체들을 가교 결합시킴으로써 세포 표면 항원에 결합된 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체의 세포 내재화가 증가된다.

[0041] 다른 측면에서, 본 발명은 세포 표면 항원을 포함하는 세포를 본원에서 제공되는 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 항원 결합 단편 중 임의의 다수와 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포 표면 항원의 세포 내재화를 증가시키는 방법을 제공하며, 상기 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 항원 결합 단편은 세포 표면 항원에 결합할 수 있고, 상기 다수의 메디토프-이용가능 항체의 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위를 상기 다수의 메디토프-이용가능 항체의 제2 메디토프-이용가능 항체로부터의 메디토프와 접촉시켜 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체의 가교 결합을 유도하고, 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체들을 가

교 결합시킴으로써 세포 표면 항원에 결합된 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체의 세포 내재화가 증가된다.

[0042] 다른 측면에서, 본 발명은 항체 요법의 효능을 증가시키는 방법으로서, 본원에서 제공된 세포 표면 항원에 결합할 수 있는 다수의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 항원 결합 단편의 유효량을 피험체에 투여하는 단계, 세포 표면 항원을 포함하는 세포를 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 다수의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계; 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위를 다수의 메디토프-이용가능 항체의 제2 메디토프-이용가능 항체로부터의 메디토프와 접촉시켜, 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체의 가교 결합을 유도함으로써, 제1 및 제2 항체의 가교 결합이 항체 요법의 효능을 증가시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0043] 다른 측면에서, 본 발명은 피험체에서 원하는 치료 효과를 얻기 위해 필요한 항체 요법의 투여량을 감소시키는 방법으로서, 세포 표면 항원에 결합할 수 있는 본원에서 제공된 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 항원 결합 단편의 유효량을 피험체에 투여하는 단계, 세포 표면 항원을 포함하는 세포를 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 다수의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계, 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위를 다수의 메디토프-이용가능 항체의 제2 메디토프-이용가능 항체로부터의 메디토프와 접촉시켜, 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체의 가교 결합을 유도하는 단계를 포함하고, 제1 및 제2 항체의 가교 결합이 피험체에서 요망하는 치료 효과를 달성하는데 필요한 항체 요법의 투여량을 감소시킨다.

[0044] 일부 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체가 동일하거나 상이하다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 또는 제2 메디토프-이용가능 항체 또는 항원 결합 단편 중 적어도 하나가 세포 또는 이의 조직의 질환 또는 병태에 의해 발현되는 항원에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 상기 질환 또는 병태는 암(cancer)이다. 일부 실시양태에서 상기 세포 표면 항원은 수용체매개 엔도시토시스가 가능한 수용체이다.

[0045] 일부 실시양태에서, 상기 세포 표면 항원은 다수의 세포 표면 항원을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 다수의 세포 표면 항원의 제1 세포 표면 항원은 상기 다수의 세포 표면 항원의 제2 세포 표면 항원과 상이하고, 상기 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체는 상기 제1 세포 표면에 특이적으로 결합하고, 제2 메디토프-이용가능 재조합 항체는 제2 세포 표면 항원에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 세포 표면 분자는 제1 세포 표면 항원 및 제2 세포 표면 항원을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 세포 표면 분자는 제1 세포 표면 항원을 포함하고, 제2 세포 표면 분자는 제2 세포 표면 항원을 포함한다.

[0046] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 제2 메디토프-이용가능 항체 또는 단편의 메디토프 결합 부위를 제3 메디토프-이용가능 항체 또는 단편의 메디토프와 접촉하는 단계를 더 포함하고, 여기서 상기 제3 메디토프-이용가능 항체 또는 단편은 본원에서 제공된 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편 중 어느 하나이며, 이로써 제2 및 제3의 메디토프-이용가능 항체가 가교결합 하게 된다.

[0047] 다른 측면에서, 본 발명은 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 제2 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 가교 결합을 억제시키는 방법을 제공하며, 여기서 상기 제2 메디토프-이용가능 항체는 상기 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편 중 하나이고, 상기 방법은 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 그 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위를 자유 메디토프(free meditope)와 접촉시킴시키는 단계를 포함하며, 이에 의해 제2 메디토프-이용가능 항체의 메디토프가 제1 메디토프-이용가능 항체의 메디토프 결합 부위와 접촉하는 것을 억제하고, 이로서 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체의 가교 결합이 억제된다.

[0048] 다른 측면에서, 본 발명은 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 제2 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 가교 결합을 감소시키는 방법을 제공하며, 여기서 상기 제2 메디토프-이용가능 항체는 상기 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편 중 하나이고, 상기 방법은 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 그 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위를 자유 메디토프(free meditope)와 접촉시키는 단계를 포함하고, 이로 인해 제2 메디토프-이용가능 항체의 메디토프가 제1 메디토프-이용가능 항체의 메디토프 결합 부위와 접촉하는 능력이 감소되며, 이로서 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체의 가교 결합을 감소시킨다.

[0049] 다른 측면에서, 본 발명은 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 제2 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 가교 결합을 파괴(disrupting)시키는 방법을 제공하며, 여기에서 상기 제2 메디토프-이용가능 항체는 상기 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편 중 어느 하나이고, 상기 방법은 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 그 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위를 자유 메디토프(free

meditope)와 접촉시키고, 이로써 제1 메디토프-이용가능 항체의 메디토프 결합 부위로부터 제2 메디토프-이용가능 항체의 메디토프가 치환되어, 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체의 가교 결합을 파괴시킨다.

[0050] 다른 측면에서, 본 발명은 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 제2 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 가교 결합을 역전(reversing)시키는 방법을 제공하며, 여기서 상기 제2 메디토프-이용가능 항체는 상기 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편 중 하나이고, 상기 방법은 제1 메디토프-이용가능 항체 또는 그 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위를 자유 메디토프(free meditope)와 접촉시켜 제2 메디토프-이용가능 항체의 메디토프를 제1 메디토프-이용가능 항체의 메디토프의 결합 부위로부터 대체시키고, 이로써 제1 및 제2 메디토프-이용가능 항체의 가교 결합이 역전된다.

[0051] 다른 측면에서, 본 발명은 질환 또는 병태를 갖는 피험체에게 본원에 기술된 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 항원 결합 단편의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 질환 또는 병태는 암(cancer)이다. 일부 실시양태에서, 상기 치료방법은 피험체에게 화학요법제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0052] 다른 측면에서, 본 발명은 질병 또는 병태를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 본원에 제공된 임의의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 질병 또는 병태를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서, 본원에 제공된 항체 약물 접합체 및 화학요법제 중 임의의 것의 조합물의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 질환 또는 병태는 암(cancer)이다.

[0053] 다른 측면에서, 항체가 투여된 피험체에 대한 메디토프-이용가능 자가 결합 항체의 효능을 감소시키는 방법은 유리된 메디토프를 피험체에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 자유 메디토프는 하기 화학식을 갖는 웹타이드를 포함한다:

[0054] X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12 (화학식 V)

[0055] 상기 식에서,

[0056] X1은 Cys, Gly, β -알라닌, 디아미노프로피온산, β -아지도알라닌이거나, 존재하지 않으며;

[0057] X2는 Gln이거나 존재하지 않고;

[0058] X3은 Phe, Tyr, β , β '-디페닐-Ala, His, Asp, 2-브로모-L-페닐알라닌, 3-브로모-L-페닐알라닌, 4-브로모-L-페닐알라닌, Asn, Gln, 변형된 Phe, 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이며;

[0059] X4는 Asp 또는 Asn이고;

[0060] X5는 Leu; β , β '-디페닐-Ala; Phe; 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신의 비-천연 유사체; 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이며;

[0061] X6는 Ser 또는 Cys이고;

[0062] X7은 Thr 또는 Ser 또는 Cys이며;

[0063] X8은 Arg, 변형된 Arg, 또는 수화가능한 카르보닐 또는 봉산-함유 잔기이고;

[0064] X9은 Arg, Ala이며;

[0065] X10은 Leu; Gln; Glu; β , β '-디페닐-Ala; Phe; 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신의 비-천연 유사체; 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이고;

[0066] X11은 Lys이며;

[0067] X12는 Cys, Gly, 7-아미노헵타노산, β -알라닌, 디아미노프로피온산, 프로파르길글리신, 아스파르트산, 이소아스파르트산이거나 존재하지 않는다.

[0068] 일부 실시양태에서, 상기 자유 메디토프는 서열번호 1, 2, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 186, 187, 188, 189, 또는 207로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 서열 또는 이로부터 유래된 환형 웹타이드를 포함한다.

[0069] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 피험체에 자유 메디토프를 복수회, 임의로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회

또는 그 이상 투여하는 단계를 포함한다.

[0070] 일부 실시양태에서, 상기 자유 메디토프의 반감기는 상기 메디토프-이용가능-자가 가교결합 항체의 반감기와 동일하거나 거의 같다. 일부 실시양태에서, 상기 자유 메디토프의 반감기는 메디토프-이용가능-자가 가교결합 항체의 반감기보다 더 길다. 일부 실시양태에서, 상기 자유 메디토프의 반감기는 메디토프-이용가능-자가 가교결합 항체의 반감기보다 더 짧다.

[0071] 다른 측면에서, 본 발명은 필요로 하는 피험체에게 메디토프-이용가능-자가 가교결합 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 메디토프-이용가능-자가 가교결합 항체의 효능을 일시적으로 조절하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 자유 메디토프는 메디토프-이용가능-자가 가교결합 항체의 메디토프 결합 부위에 결합함으로써 자가-가교결합에 대한 항체의 능력을 감소시킨다.

[0072] 일부 실시양태에서, 상기 하나 이상의 자유 메디토프를 피험체에게 투여하는 단계는 메디토프-이용가능-자가 가교결합 항체를 투여하는 단계 이후에 발생한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 하나 이상의 자유 메디토프를 복수회 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 하나 이상의 자유 메디토프를 투여하는 것은 수분, 수 일, 수 개월 또는 수십 년의 기간에 걸쳐서 여러번 실시된다. 일부 실시양태에서, 상기 하나 이상의 자유 메디토프의 반감기는 메디토프-이용가능-자가 가교결합 항체의 반감기보다 짧다.

[0073] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 하나 이상의 자유 메디토프의 투여를 중단하는 단계를 더 포함하고, 이로인해 자유 메디토프의 수준이 감소함에 따라 항체가 자가-가교결합하는 능력을 회복시킨다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 자유 메디토프의 투여를 1회 이상 회복시키는 단계를 추가로 포함하며, 이로인해 자유 메디토프는 메디토프-이용가능-자가 가교결합 항체상의 메디토프 결합 부위에 결합함으로써 자가-가교결합에 대한 항체의 능력을 감소시킨다.

[0074] 다른 측면에서, 본 발명은 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산 분자를 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 핵산 분자는 자유 메디토프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 핵산 분자는 하기 화학식을 갖는 웨타이드를 포함하는 자유 메디토프를 포함한다:

[0075] X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12 (화학식 V)

[0076] 상기 식에서,

[0077] X1은 Cys, Gly, β -알라닌, 디아미노프로피온산, β -아지도알라닌이거나, 존재하지 않으며;

[0078] X2는 Gln이거나 존재하지 않고;

[0079] X3은 Phe, Tyr, β , β '-디페닐-Ala, His, Asp, 2-브로모-L-페닐알라닌, 3-브로모-L-페닐알라닌, 4-브로모-L-페닐알라닌, Asn, Gln, 변형된 Phe, 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이며;

[0080] X4는 Asp 또는 Asn이고;

[0081] X5는 Leu; β , β '-디페닐-Ala; Phe; 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신의 비-천연 유사체; 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이며;

[0082] X6는 Ser 또는 Cys이고;

[0083] X7은 Thr 또는 Ser 또는 Cys이며;

[0084] X8은 Arg, 변형된 Arg, 또는 수화가능한 카르보닐 또는 봉산-함유 잔기이고;

[0085] X9은 Arg, Ala이며;

[0086] X10은 Leu; Gln; Glu; β , β '-디페닐-Ala; Phe; 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신의 비-천연 유사체; 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이고;

[0087] X11은 Lys이며;

[0088] X12는 Cys, Gly, 7-아미노헵타노산, β -알라닌, 디아미노프로피온산, 프로파르길글리신, 아스파르트산, 이소아스파르트산이거나 존재하지 않는다.

[0089] 일부 실시양태에서, 상기 자유 메디토프는 서열번호 1, 2, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26,

27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 186, 187, 188, 189, 또는 207로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 서열 또는 이로부터 유래된 환형 웹타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자에 의해 코딩되는 자유 메디토프는 핵산 분자에 의해 코딩되는 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편상의 메디토프 결합 부위에 결합할 수 있다.

[0090] 일부 실시양태에서, 핵산은 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 발현을 조절하기 위해 작동 가능하게 연결된 적어도 하나의 프로모터를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 자유 메디토프의 발현을 조절하도록 작동 가능하게 연결된 적어도 하나의 프로모터를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 및 자유 메디토프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 내부 리보솜 엔트리 부위(internal ribosome entry site; IRES), 자기-절단 웹타이드(self-cleaving peptide)를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 또는 리보솜 건너뛰기(ribosome skipping)를 일으키는 웹타이드를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 선택적으로 T2A 웹타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 제1 프로모터에 작동 가능하게 연결되고, 상기 자유 메디토프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 제2 프로모터에 작동 가능하게 연결되며, 상기 제1 및 제2 프로모터는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0091] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 하나 이상의 프로모터 중 적어도 하나가 조건부 프로모터이다. 일부 실시양태에서, 상기 조건부 프로모터는 유도성 프로모터이다. 일부 실시양태에서, 조건부 프로모터가 Lac 오퍼레이터 서열, 테트라 사이클린 오퍼레이터 서열, 갈락토오스 오퍼레이터 서열 또는 독시사이클린 오퍼레이터 서열을 포함하거나 이들의 유사체이다. 일부 실시양태에서, 상기 조건부 프로모터는 억제 가능한 프로모터이다. 일부 실시양태에서, 상기 조건부 프로모터는 Lac 리프레서 또는 테트라 사이클린 리프레서를 포함하거나 또는 이들의 유사체이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 프로모터 중 적어도 하나가 CMV, RSV, PGK, EF1 α , NSE, SV40, UBC, CAGG, 시냅스신, β -액틴 및 GPAP로 이루어진 군에서 선택된다.

[0092] 다른 측면에서, 본 발명은 본원에서 제공되는 임의의 핵산 분자를 포함하는 백터를 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 백터는 pCEP4 백터, 바이러스 백터, 레트로 바이러스 백터, 렌티 바이러스 백터 또는 감마 레트로 바이러스 백터이다.

[0093] 다른 측면에서, 본 발명은 상술한 임의의 핵산 분자 또는 백터를 포함하는 세포를 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 세포는 본원에서 제공되는 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산 또는 백터; 및 자유 메디토프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제2 핵산 또는 백터를 포함한다.

[0094] 일부 실시양태에서, 상기 세포는 하기 화학식을 갖는 웹타이드를 포함하는 자유 메디토프를 포함한다.

[0095] X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12 (화학식 V)

[0096] 상기 식에서,

[0097] X1은 Cys, Gly, β -알라닌, 디아미노프로파온산, β -아지도알라닌이거나, 존재하지 않으며;

[0098] X2는 Gln이거나 존재하지 않고;

[0099] X3은 Phe, Tyr, β , β '-디페닐-Ala, His, Asp, 2-브로모-L-페닐알라닌, 3-브로모-L-페닐알라닌, 4-브로모-L-페닐알라닌, Asn, Gln, 변형된 Phe, 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이며;

[0100] X4는 Asp 또는 Asn이고;

[0101] X5는 Leu; β , β '-디페닐-Ala; Phe; 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신의 비-천연 유사체; 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이며;

[0102] X6는 Ser 또는 Cys이고;

[0103] X7은 Thr 또는 Ser 또는 Cys이며;

[0104] X8은 Arg, 변형된 Arg, 또는 수화가능한 카르보닐 또는 봉산-함유 잔기이고;

[0105] X9은 Arg, Ala이며;

[0106] X10은 Leu; Gln; Glu; β , β '-디페닐-Ala; Phe; 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신의 비-천연 유사체; 수화가

능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이고;

[0107] X11은 Lys이며;

[0108] X12는 Cys, Gly, 7-아미노헵타노산, β -알라닌, 디아미노프로피온산, 프로파르길글리신, 아스파르트산, 이소아스파르트산이거나 존재하지 않는다.

[0109] 일부 실시양태에서, 상기 자유 메디토프는 서열번호 1, 2, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 186, 187, 188, 189, 및 207로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 이로부터 유래된 환형 펩타이드를 포함한다.

[0110] 일부 실시양태에서, 상기 제1 벡터는 상기 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 발현을 제어하도록 작동 가능하게 연결된 제1 프로모터를 추가로 포함하고, 상기 제2 벡터는 상기 자유 메디토프의 발현을 조절하도록 작동 가능하게 연결된 제2 프로모터를 추가로 포함하고, 상기 제1 프로모터 및 제2 프로모터는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 프로모터 및 제2 프로모터 중 적어도 하나는 조건부 프로모터이다.

[0111] 일부 실시양태에서, 상기 세포는 전핵 세포이다. 일부 실시양태에서, 상기 세포는 포유동물 세포이다. 일부 실시양태에서, 상기 세포는 CHO 세포, HEK-293 세포 또는 293T 세포이다.

[0112] 다른 측면에서, 본 발명은 메디토프-이용가능 자가-가교결합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제조하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열의 발현에 적합한 조건하에 숙주 세포를 배양하는 단계; 및 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 분리하는 단계를 포함한다.

[0113] 다른 측면에서, 본 발명은 메디토프-이용가능 자가-가교결합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제조하는 방법을 제공하며, 상기 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열 및 자유 메디토프를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 모두의 발현에 적합한 조건하에 숙주 세포를 배양하는 단계; 및 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 자유 메디토프를 분리하는 단계를 포함한다.

[0114] 일부 실시양태에서, 상기 항원 결합 단편은 Fab, Fab', Fv, scFv 또는 F(ab')2 단편이다.

[0115] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 약물을 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 접합시키는 단계를 더 포함한다.

[0116] 다른 측면에서, 본 발명은 상기 방법에 의해 제조된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 본원에서 제공된 임의의 방법에 의해 생성된 항체-약물 접합체를 제공한다.

[0117] 다른 측면에서, 본 발명은 본원에서 제공된 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 본원에서 제공된 핵산에 의해 코딩된 것, 또는 본원에서 제공된 세포에 의해 발현된 것, 또는 본원에서 제공된 방법에 의해 제조된 것을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0118] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 다수의 자유 메디토프를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 자유 메디토프는 본원에서 제공된 임의의 핵산에 의해 코딩되거나, 본원에서 제공된 임의의 벡터에 의해 발현되거나, 본원에서 제공된 임의의 세포에 의해 발현되거나, 또는 본원에서 제공된 임의의 방법에 의해 제조된다.

[0119] 일부 실시양태에서, 하기 화학식을 갖는 펩타이드를 포함하는 자유 메디토프를 포함하는 조성물:

[0120] X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12 (화학식 V)

[0121] 상기 식에서,

[0122] X1은 Cys, Gly, β -알라닌, 디아미노프로피온산, β -아지도알라닌이거나, 존재하지 않으며;

[0123] X2는 Gln이거나 존재하지 않고;

[0124] X3은 Phe, Tyr, β , β '-디페닐-Ala, His, Asp, 2-브로모-L-페닐알라닌, 3-브로모-L-페닐알라닌, 4-브로모-L-페닐알라닌, Asn, Gln, 변형된 Phe, 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이며;

[0125] X4는 Asp 또는 Asn이고;

[0126] X5는 Leu; β , β '-디페닐-Ala; Phe; 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신의 비-천연 유사체; 수화가능한 카르보

닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이며;

[0127] X6는 Ser 또는 Cys이고;

[0128] X7은 Thr 또는 Ser 또는 Cys이며;

[0129] X8은 Arg, 변형된 Arg, 또는 수화가능한 카르보닐 또는 봉산-함유 잔기이고;

[0130] X9은 Arg, Ala이며;

[0131] X10은 Leu; Gln; Glu; β , β' -디페닐-Ala; Phe; 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신의 비-천연 유사체; 수화가능한 카르보닐-함유 잔기; 또는 봉산-함유 잔기이고;

[0132] X11은 Lys이며;

[0133] X12는 Cys, Gly, 7-아미노헵타노산, β -알라닌, 디아미노프로파온산, 프로파르길글리신, 아스파르트산, 이소아스파르트산이거나 존재하지 않는다.

[0134] 일부 실시양태에서, 상기 자유 메디토프는 서열번호 1, 2, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 186, 187, 188, 189, 및 207로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 이로부터 유래된 환형 펩타이드를 포함한다.

[0135] 일부 실시양태에서, 상기 자유 메디토프에 대한 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 비율은 약 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:50, 1:75, 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:300, 1:400, 1:500, 1:750, 1:1000, 1:2000, 1:3,000, 1:4,000, 1:5,000, 1:10,000, 1:25,000, 1:50,000, 1:100,000, 1:250,000, 1:500,000, 1:1,000,000, 1:1,000,000,000, 및 1:1,000,000,000,000을 포함하여, 1:1 내지 1: 1,000,000,000,000이다.

[0136] 일부 실시양태에서, 상기 자유 메디토프는 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위와 상기 다수의 메디토프-이용가능 재조합 항체를 약 10 μ M 미만, 또는 약 5 μ M 미만, 또는 2 μ M 미만, 1 μ M 미만, 약 500, 400, 300, 200, 100 nM 미만, 200 피코몰 또는 그 이하의 해리 상수로 결합시킨다.

[0137] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 상기 다수의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 및 제2 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 상기 자유 메디토프는 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위에 대한 친화력을 가지며, 이는 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위에 대한 제2 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 링커의 아미노 말단에 결합된 환형 펩타이드의 친화력보다 더 크다.

[0138] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 상기 자유 메디토프는 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위에 대한 친화력을 가지며, 이는 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위에 대한 제2 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 링커의 아미노 말단에 결합된 환형 펩타이드의 친화력보다 2배 내지 1,000,000배 더 크다.

[0139] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 상기 다수의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 및 제2 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고; 상기 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위에 대한 친화력을 가지며, 이는 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위에 대한 제2 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 링커의 아미노 말단에 결합된 환형 펩타이드의 친화력보다 더 작다.

[0140] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 상기 자유 메디토프는 상기 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위에 대한 친화력을 가지며, 이는 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위에 대한 제2 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 링커의 아미노 말단에 결합된 환형 펩타이드의 친화력보다 2배 내지 1,000,000배 더 작다.

[0141] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 상기 다수의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 및 제2 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고; 상기 제2 메디토프-이용

가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 링커의 아미노 말단에 결합된 상기 환형 펩타이드와 제1 재조합 메디토프의 메디토프 결합 부위의 해리상수가 약 10 μM 미만, 약 5 μM 미만 또는 약 2 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 500, 400, 300, 200, 100 nM 미만, 200 피코몰 또는 그 이하의 농도이다.

[0142] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 1 내지 7.35 또는 7.45 내지 13의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 상기 다수의 재조합 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 제2 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고; 상기 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합부위에 대한 제2 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 링커의 아미노 말단에 결합된 환형 펩타이드의 친화력이 비-생리학적 pH에서보다 생리학적 pH에서 더 높다.

[0143] 일부 실시양태에서, 자유 메디토프는 상기 제1 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 메디토프 결합 부위에 대하여 비-생리학적 pH에서보다 생리학적 pH에서 더 낮은 친화도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 상기 생리학적 pH는 질환 또는 병태의 세포 또는 조직에서의 pH이다.

[0144] 다른 측면에서, 본 발명은 약학적으로 허용 가능한 담체 및 본원에서 제공되는 임의의 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 항원 결합 단편, 본원에서 제공된 임의의 핵산 또는 맥터에 의해 코딩된 것, 본원에서 제공된 임의의 세포에 의해 발현된 것, 본원에서 제공된 임의의 방법에 의해 제조된 것, 또는 본원에서 제공된 임의의 조성물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 약학적 조성물은 인간 단위 투약 형태이다.

도면의 간단한 설명

[0145] 도 1은 메디토프 결합 파라미터를 최적화하기 위해 사용될 수 있는 변이된 Arg8 잔기를 나타내며, 본원에 기재된 실시 양태에 따라 사용될 수 있다(R = 알킬, 치환 된 알킬, 방향족 또는 NHR ''', 여기서 R'''= 알킬, 치환된 알킬 또는 방향족).

도 2는 본 발명의 일부 실시 양태에 따른 메디토프의 화학 구조를 나타낸 것이다. 원은 예를 들어, Fab에 대한 메디토프 친화성을 개선하기 위해 변이될 수 있는 위치를 나타낸다. 박스는 고리화 전략을 나타낸다. '클릭' 화학 및 올레핀 복분해, 위 및 아래 맨 오른쪽 박스는 각각 메디토프 고리화를 위한 추가 경로이다.

도 3은 FACS 분석을 위한 메디토프 변이체와 플루오레세인의 접합 방법을 나타낸다. 이 도면은 일부 실시 양태에 따라, 락탐 결합을 포함하는 메디토프에 대한, 이량체 및 삼량체 메디토프의 합성을 보여준다. 서열 범례: (GQFDLSTRRLKG) 서열번호 173; (GKLRRTSLDFQG) 서열번호 174.

도 4a는 세특시맙의 골격 (framework) 루프에 결합하는 메디토프 펩타이드를 나타낸다. 세특시맙Fab (경쇄는 VL 및 CL로 표시되고, 중쇄는 VH 및 CH로 표시됨) 및 환형 CQFDLSTRRLKC (음영 영역 내에 표시되고 "meditope"라는 단어로 표시됨)의 복합체 (서열번호 1)는 메디토프가 세특시맙 (cetuximab)의 CDR 루프와는 다른 Fab 골격의 계면에 결합한다는 것을 나타낸다.

도 4b (상단)는 cQFD 메디토프의 막대 표현을 나타내고 (아래) cQYN 메디토프 막대 표현을 나타낸다. N- 및 C-말단 시스테인은 용매에 노출되고 높은 열 인자를 나타낸다.

도 5는 이전에 가정한 바와 같이, cQFD 및 cQYN 메디토프가 세특시맙의 CDR에 결합하지 않음을 보여준다. 이 도면은 2 개의 결정 구조의 중첩(하나는 세특시맙 Fab과 그 에피토프인 EGFR 도메인 III, 다른 하나는 cQFD 메디토프와 세특시맙 Fab)을 보여주며 여기서 cQFD 메디토프는 세특시맙 Fab의 중심 공동(central cavity)에 결합한다. 항원인 EGFR domain III는 메디토프 결합 자리로부터 상당한 거리에 있는 상보성 결정 영역에서 결합한다.

도 6은 scFv- 메디토프 링커를 나타낸 것이다. scFv는 12-20 아미노산 링커 (일반적으로 {GGGS} 3-5)를 통해 경쇄 가변 도메인을 중쇄 가변 도메인 (또는 그 반대)과 융합시킴으로써 생성된다. 이 예에서, 가요성 링커 서열의 일부는 메디토프 서열로 대체 될 수 있다.

도 7A는 수용체-매개 항체 엔도시토시스 비율을 결정하기 위해, pHrodoTM 표지 SnAP- 바디 변이체 1, SnAP- 바디 변이체 2 또는 대조군 항체로, 형광 현미 기술로로 염색된 CD-33 발현 세포를 나타낸다.

도 7B는 pHrodoTM 표지 SnAP- 바디 변이체 1, SnAP- 바디 변이체 2 또는 대조군 항체로 염색된 각각의 세포에서 검출된 형광의 양에 의해 계산된 항체 내재화의 평균 양을 나타내며, 공초점 현미경을 이용하여 이미지화하

였다. 값이 높을수록 수용체 매개 항체의 엔도 사이토 시스 비율이 증가함을 나타낸다.

도 8 pHrodo™ 표지 SnAP- 바디 변이체 1, SnAP- 바디 변이체 2 또는 대조군 항체로 염색된 CD33 발현 세포의 히스토그램 플롯을 나타낸다. 높은 값과 피크는 수용체 매개 항체의 엔도사이토시스 비율의 증가를 나타낸다.

도 9A-9D는 자가-가교결합 항체 단량체, 이량체 및 삼량 체의 크기비제 크로마토 그래피를 나타낸다. 도 9A는 항체 컨트롤에 대한 결과를 나타낸다. 도 9B는 SnAP- 바디 변이체 1에 대한 결과를 나타낸다. 도 9C는 SnAP 바디 변이체 2에 대한 결과를 나타낸다. 도 9D는 SnAP 바디 변이체 3에 대한 결과를 나타낸다.

도 10은 은색으로 염색된 천연(native) 전기영동 겔에서 묘사된 자가-가교결합 항체 단량체, 이량체, 삼량체 및 사량체를 나타낸다. 대조군 항체, SnAP- 바디 변이체 1 및 SnAP- 바디 변이체 2 모두 100nM 및 1nM 농도에서 수행하였다.

도 11은 염색된 천연 전기 영동 겔에서 묘사된 자기 가교 항체 단량체, 이량체, 삼량체 및 사량체를 나타낸다. 대조군 항체, SnAP- 바디 변이체 1, SnAP- 바디 변이체 2 및 SnAP- 바디 변이체 3 모두, 1μM cQFD메디토프 웨타이드 (서열번호 1) 첨가 또는 첨가 없이, 100nM에서 측정하였다. 측정 결과는 자가-가교결합이 메디토프 웨타이드에 의해 조절될 수 있음을 보여준다.

도 12는 SnAP- 바디로 처리한 SK-OV-3-Luc 난소 이종 이식 마우스 모델에서의 종양 성장 감소를 보여준다.

도 13은 SnAP- 바디를 비롯한 테스트된 약제에 대해 부작용이 관찰되지 않았음을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0146]

본 발명은 링커 및 메디토프를 포함하는 자가-가교결합 메디토프-이용가능 재조합 항체 또는 이들의 항원 결합 단편을 제공한다. 본 발명의 링커는 메디토프-링커가 메디토프 활성화된 항체 또는 항원 결합의 상호 작용 또는 가교 결합을 용이하게 하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편상의 위치에서, 메디토프가 부착된 항체에 존재하는 메디토프 결합 부위에 메디토프가 결합하는 것을 허용하지 않으면서, 메디토프 및 항체 또는 항원 결합 단편에 부착된다. 자가 가교-결합 항체 또는 이의 단편은 링커 및 메디토프를 통해 다른 메디토프-이용가능 항체와 복합체를 형성할 수 있다. 일 실시 양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 세포 표면 상에 존재하는 하나 이상의 에피토프에 결합한다. 상술한 자가-가교결합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 복합체 형성은 이들 항체 또는 항원 결합 단편이 다수의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 결합하는 세포 표면 항원의 분포를 변경한다. 자가-가교결합 항체와 표적 항원 상의 동족 에피토프의 상호 작용을 통한 복합체 형성은 복합체의 내재화를 증가시키거나 촉진시킬 수 있는 세포 표면 항원의 클러스터링 또는 공동-편재화(co-localization)을 증가 또는 촉진시킬 수 있다. 다음으로, 증가된 내재화는 표적 세포의 표면으로부터 세포 표면 항원의 농도를 제거 또는 감소시키고 표적 세포로의 복합체의 내재화 속도를 증가시키는 데 사용될 수 있다. 내재화 속도의 증가는 특정 치료법의 효능을 증가 시키거나 특정 치료 효과를 얻기 위해 필요한 약물의 양을 감소시킬 수 있다. 세포 표면 항원의 클러스터링을 증가시키거나 촉진시키는 방법은 세포-표면 항원에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 자가 가교결합 항체를 세포에 투여함으로써 표적 세포의 표면상의 세포 표면 항원의 클러스터링을 촉진시키는 것을 포함할 수 있다. 특정 실시 양태에서, 자가-가교결합 항체는 하나 이상의 약제에 접합된다.

[0147]

I . 자가-가교결합 항체

[0148]

자가-가교결합 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커, 메디토프 및 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 링커는 강성 세그먼트 및 가요성 세그먼트를 포함하며, 메디토프와 결합하도록 되어 있다.

[0149]

본원발명의 링커는 이에 부착된 메디토프가 일반적으로 동일한 항체 내에 함유된 메디토프 결합 부위에 결합하지 않고, 다른 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편상의 메디토프 결합 부위에 우선적으로 결합하도록 설계된다. 전형적으로 상기 링커는 아미노산과 같은 반복 단위로 구성되며, 조립시 상이한 구조적 특징을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 양태에서, 링커는 제한되거나 감소된 운동 범위를 갖는 강성 세그먼트를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 상기 강성(rigidity)은 메디토프-이용가능 항체에 융합된 메디토프가 동일한 항체 또는 그의 항원 결합 단편상의 메디토프 결합 부위에 결합하는 것을 방지 또는 감소시킬 수 있다.

[0150]

일부 실시 양태에서, 링커는 가요성(flexible) 및/또는 비구조적(unstructured) 세그먼트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 가요성 및/또는 비구조적 세그먼트는 링커가 구부려지거나 회전 할 수 있도록 하여 메디토프가 다

른 항체의 메디토프 결합 부위에 결합할 수 있게 한다.

[0151] 일부 실시양태에서, 링커가 웨타이드 일 때, 강성 세그먼트는 전형적으로 구부리고 및/또는 회전하는 능력을 제한하기에 충분한 강성을 갖는 웨타이드를 제공하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 강성 세그먼트는 알파 나선형 구조를 갖는 웨타이드를 생산하는 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시 양태에서, 가요성 및/또는 비구조적 세그먼트는 가요성 영역이 구부러지거나 및/또는 회전할 수 있을 정도로 충분한 유연성을 갖는 웨타이드를 생산하는 아미노산 서열을 포함하여 메디토프가 메디토프 결합 부위에 결합하기에 충분한 유연성을 갖도록 한다.

A. 링커

[0153] 본 발명은 자가-가교결합 메디토프-이용가능 항체 또는 항원 결합 단편의 일 구성요소인 링커를 제공한다. 본원에서 사용된 용어 "링커"는 메디토프가 활성화된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하여 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 메디토프가 연결되거나 연결된 구조를 나타낸다. 대표적인 링커는 웨타이드, 일부 실시양태에서 변형된 웨타이드 골격, 작은 화학 스캐폴드, 비오틴-스트렙타비딘, 유기 또는 무기 나노입자, 폴리뉴클레오타이드 서열, 웨타이드-핵산 또는 유기 중합체를 갖는 웨타이드를 형성하는 데 사용될 수 있는 하나 이상의 천연 또는 비천연 아미노산을 포함할 수 있다.

[0154] 링커는 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 임의의 부분에 부착될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 링커는 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 중쇄 또는 중쇄의 아미노 말단에 부착된다. 일부 실시 양태에서, 메디토프를 갖는 링커는 자가-가교결합 항체 또는 단편의 각각의 중쇄 또는 각각의 경쇄에 부착된다. 일부 실시양태에서, 메디토프를 갖는 링커는 자가-가교결합 항체의 중쇄 및 경쇄 중 하나 이상 또는 전부에 부착된다. 링커는 공유 결합 및/또는 비공유 결합을 통해 항체에 부착될 수 있다.

1. 링커의 구조

[0156] 링커는 다양한 기능 또는 특성을 제공하는 다양한 서열 또는 다른 구조적 특징을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 링커의 일 말단에서의 메디토프는 동일한 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편 상의 메디토프 결합 부위에 결합하는 것을 감소시키거나 저해할 수 있다. 일부 실시양태에서, 링커는 강성, 구조적, 순서화된, 또는 상대적으로 강성, 구조적, 순서화된 세그먼트를 하나 이상 포함할 수 있다. 예를 들어, 강성 세그먼트는 링커가 구부리거나 움직일 수 있는 능력을 감소시킬 수 있어, 링커의 일 달단에 있는 메디토프가 동일한 또는 다른 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편상의 메디토프 결합 부위와 접촉하는 방식으로 구부러지거나, 회전하거나 또는 접하는 능력을 감소시킨다.

[0157] 바람직한 실시 양태에서, 링커는 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 동일한 측면(예를 들어, 동측) 또는 반대 측면(예를 들어, 대측성) 상의 메디토프 결합 부위에 메디토프가 결합하는 것을 방지할 수 있을 정도로 충분한 강성을 갖는다. 이러한 메디토프 자가-결합의 감소는 다른 메디토프-이용가능 항체에 결합하는 자가-가교결합 항체의 능력을 향상시킬 수 있는데, 예를 들어, 그의 메디토프 결합 사이트를 자유롭게 하여 다른 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 연결된 메디토프를 결합시킬 수 있다.

[0158] 링커의 견고하고 구조화된 세그먼트은 임의의 웨타이드 서열 또는 화합물을 포함할 수 있어, 링커의 구부러지거나, 방향 전환 또는 접하는 능력을 감소시켜, 링커의 일 말단에 있는 메디토프가 항체의 동일 또는 다른 Fab 영역에 있는 메디토프 결합 부위에 접촉할 수 있게 한다. 일부 실시양태에서, 입체구조적 강성 세그먼트는 웨타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 알파 나선을 형성하는 경향이 있는 아미노산 잔기의 서열을 포함할 수 있는 강성 알파 나선형 세그먼트, 영역(region), 도메인 또는 웨타이드를 포함하는 하나 이상의 구조적 요소를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이들 서열은 알파 나선형 구조를 촉진시키는 역할을 할 수 있는 Met, Ala, Leu, Lys, Gln, Arg, Glu, Ser, 및 Pro 아미노산을 포함할 수 있다.

[0159] 일부 실시양태에서, 소수성 잔기는 단백질의 상이한 세그먼트 또는 도메인 사이의 상호 작용을 증가시킬 수 있다. 소수성 잔기는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 및 Trp을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 링커 세그먼트는 링커 세그먼트 사이 및/또는 링커와 메디토프 또는 항체 사이의 상호 작용을 감소시키기 위해 소수성 잔기를 포함하지 않거나 적게 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커의 강성 세그먼트를 포함하는 다수의 알파 나선 간의 상호 작용을 증가시키기 위해 링커의 강성 세그먼트는 소수성 잔기를 포함하는 것이 유리할 수 있다. 다수의 알파 나선을 포함하는 강성 세그먼트의 예는 1FHA(four helix bundle; 서열번호 272) 및 미오글로빈 3RGK(서열번호 273)을 포함한다.

[0160] 일부 실시양태에서, 입체구조적 강성 세그먼트는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 그 이상의 알파 나선형 세그먼트를

포함하는 다수의 알파 나선 세그먼트, 영역, 도메인 또는 웨타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 복수의 알파 나선형 세그먼트는 턴(turns), 루프(loops) 및/또는 헤어핀(hairpins)을 통해 연결된다. 예를 들어, 턴(turns)은 하나 이상의 α -턴, β -턴, γ -턴, δ -턴 및 π -턴을 포함한다. 헤어핀에는 베타 헤어핀이 포함된다. 상기 턴, 루프 및 헤어핀은 복수의 강성 알파 나선형 세그먼트 사이에서 구부러짐을 허용할 수 있다. 구부러짐은 알파 나선형 도메인 사이의 상호 작용을 허용할 수 있으며, 이러한 상호 작용은 강성 세그먼트의 강성을 향상시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 입체구조적 강성 단편은 예를 들어, 알파 나선의 카르복시 또는 아미노 말단을 포함하는 310-나선 또는 파이-나선을 포함한다.

[0161] 일부 실시양태에서, 다른 메디토프-이용가능 항체의 메디토프 결합 부위에 결합하기 위해 링커를 통해 항체에 연결된 메디토프의 능력을 증가시키는 것이 유리할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 링커는 이러한 결합을 강화시키는 구조적 특징을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 링커는 임의로 구조화되지 않거나, 가요성이거나, 무질서하거나, 또는 상대적으로 비구조적이거나, 가요성이거나 또는 무질서한 하나 이상의 세그먼트를 포함한다. 예를 들어, 가요성 또는 무질서한 세그먼트는 링커 또는 링커의 일부분의 구부리거나 움직일 수 있는 능력을 증가시킬 수 있어, 링커의 일 말단에 있는 메디토프가 다른 메디토프-이용가능 항체 상의 메디토프 결합 부위와 접촉 및/또는 결합된 채로 있게 하는 방식으로 링커의 구부리거나, 방향 전환하거나, 접히는 능력을 증가시킨다.

[0162] 일부 실시양태에서, 링커의 가요성 세그먼트는 웨타이드 골격의 큰 구조적 자유가 있는 것과 같은 생리적 조건 하에서 변성된 웨타이드 서열처럼 거동하도록 디자인 될 수 있다. 일부 예에서, 이를 세그먼트는 본질적으로 생리학적 조건 또는 수용액에서 2차 구조를 갖지 않는다. 일부 구체예에서, 가요성 세그먼트는 하나 이상의 연속 글리신 잔기를 포함하는 하나 이상의 글리신 잔기를 포함할 수 있다. 글리신 잔기는 알파 나선을 포함하여 단백질 구조를 파괴할 수 있다. 이러한 붕괴는 부분적으로 글리신의 최소 측쇄 때문에 생길 수 있는데, 이는 유연성을 증가시킬 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 링커의 가요성 단편은 1, 2, 3, 4, 5, 6 이상의 글리신 잔기를 포함한다. 일부 구체예에서, 가요성 세그먼트는 하나 이상의 글리신 잔기 및 하나 이상의 프롤린 잔기를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 링커의 가요성 단편은 서열번호 265의 아미노산 서열을 포함한다.

[0163] 일부 측면에서, 링커는 하기의 속성 중 하나 이상을 갖는다: 구조적 유연성, 향상된 수용성, 높은 수준의 프로테아제 내성, 낮은 면역원성, 포유류 수용체에 대한 낮은 결합력, 한정된 전하량 및 증가된 유체 역학(또는 스톡스) 반경을 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 항체/에피토프 상호 작용, 항체/항체 상호작용 또는 항체/메디토프 상호 작용의 입체적 방해를 방지하거나 일으키도록 체계적으로 또는 무작위로 설계된다. 예시적인 변형은 아미노산 치환, 첨가, 결실 또는 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 입체 장애는 수용체가 클러스터링, 신호 전달 또는 수용체-매개 엔도시토시스를 못하게 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 입체 장애를 방지함으로써 수용체가 클러스터링, 신호 전달 또는 수용체-매개 엔도시토시스를 야기할 수 있다.

[0164] 가요성 세그먼트는 단독으로 사용될 수 있거나 본 명세서에서 기재된 바와 같이 하나 이상의 강성 세그먼트와 결합될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 링커는 하기 화학식을 갖는 하나 이상의 사슬(예를 들어, 폴리웨타이드 사슬)을 갖는 화합물이다:



[0166] 여기서, L^{1A} 는 견고하고 구조화된 세그먼트이고, L^{2A} 는 링커의 유연하고 비구조적인 세그먼트이다.

[0167] 일부 실시양태에서, 링커는 하기 화학식을 갖는 하나 이상의 사슬(예를 들어, 폴리웨타이드 사슬)을 갖는 화합물이다:



[0169] 여기서, L^{2A} 는 링커의 유연하고 비구조적인 세그먼트이고, L^{1A} 는 견고하고 구조화된 세그먼트이다.

[0170] 일부 실시양태에서, 링커는 하나 이상의 가요성 비구조적인 세그먼트를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 링커는 하기 화학식을 갖는 하나 이상의 사슬(예를 들어, 폴리웨타이드 사슬)을 갖는 화합물이다:



[0172] 여기서, L^{1A} 는 링커의 견고하고 구조화된 세그먼트이고, L^{2A} 및 L^{2B} 는 링커의 유연하고 비구조적인 세그먼트이다.

- [0173] 일부 실시양태에서, 링커는 하기 화학식을 갖는 하나 이상의 사슬 (예를 들어, 폴리펩타이드 사슬)을 갖는 화합물이다:
- [0174] $L^{1A} - L^{2A} - L^{1B}$ (화학식 IV)
- [0175] 여기서 L^{1A} 및 L^{1B} 는 링커의 견고하고 구조화된 세그먼트이고 L^{2A} 는 링커의 유연하고 비구조적인 세그먼트이다. 예시적인 강성 링커 세그먼트는 서열번호: 266 내지 274에 의해 코딩되는 펩타이드 서열을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0176] **2. 링커 및 세그먼트의 길이**
- [0177] 링커의 강성 및 가요성 세그먼트의 길이는 링커에 부착된 메디토프가 다른 항체의 메디토프 결합 부위에 결합할 수 있도록 충분히 길어야 한다. 또한 동일한 메디토프-이용가능 항체 또는 항원 결합 단편 상의 메디토프 결합 부위에 대한 상기 메디토프의 결합을 방지 또는 감소시킬 수 있도록 충분히 짧아야 한다. 일부 실시양태에서, 링커의 길이는 적어도 10 Å 일 수 있다. 일부 실시양태에서, 링커의 길이는 적어도 10 Å이고, 바람직하게는 80 Å 미만이다.
- [0178] 일부 실시양태에서, 동일한 항체에서 하나의 Fab 영역의 중쇄의 아미노 말단과 대측성(contralateral) Fab 영역의 중용자 결합 부위 사이의 거리는 약 80 Å이다. 상기 거리는 항체의 순서, 구조 및 유연성에 따라 다를 수 있다. 일부 실시양태에서, 링커의 카르복시 말단 및 메디토프는 10-80, 10-70, 15-60, 20-50, 또는 25-40 Å의 거리만큼 분리되어 있다. 일부 실시양태에서, 링커의 카르복시 말단 및 메디토프 말단은 10-80, 10-70, 15-60, 20-50, 또는 25-40 Å의 거리만큼 분리되어 있다. 일부 실시양태에서, 링커 또는 링커 세그먼트의 길이는 적절한 펩타이드 서열을 적절한 펩타이드 선택에 따라 다양해질 수 있다.
- [0179] 일부 실시양태에서, 링커의 길이는 링커 또는 링커 세그먼트를 포함하는 아미노산의 수에 의해 결정될 수 있다. 후술하는 바와 같이, 알파 나선형 세그먼트는 일련의 회전(turn)을 구성한다. 나선의 각 회전은 약 5.4 Å의 피치(pitch)를 가질 수 있고, 약 3.6 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 이에, 아미노산을 첨가하거나 제거함으로써 링커의 길이를 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 링커 또는 링커 세그먼트의 길이는 링커의 2차 또는 3차 구조에 의해 결정 될 수 있다. 후술하는 바와 같이, 일부 실시양태에서, 링커 또는 세그먼트는 다수의 구부러진 알파 나선을 포함하는 펩타이드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커의 길이는 상기 펩타이드의 2차 또는 3차 구조를 변형시킴으로서 조정될 수 있다.
- [0180] 일부 실시예에서, 메디토프의 위치 및 다른 메디토프-이용가능 항체상의 메디토프 결합 부위에 결합하는 능력을 조절하는 것은 링커의 길이를 변화시키거나 또는 링커의 일 말단과 링커의 다른 말단 사이의 거리를 변화시킴으로써 강화될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 링커의 길이는 링커가 연결되는 항체 사슬의 아미노 말단과 링커가 결합된 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 동일한 측면상(the same side)의 메디토프 결합 부위 사이의 거리보다 짧다. 일부 실시양태에서, 링커의 길이는 링커가 연결된 항체 사슬의 아미노 말단과 링커가 결합된 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 다른 쪽(the other side)에 있는 메디토프 결합 부위 사이의 거리보다 작다.
- [0181] 또한, 일부 실시양태에서, 세그먼트의 길이 및 링커 조성을 변화시킴으로써 메디토프의 위치 제어를 강화시킬 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 하나 이상의 강성 세그먼트의 길이는 하나 이상의 가요성 세그먼트의 길이보다 길다. 이렇게 하면, 메디토프는 가요성 영역보다 길이가 긴 강성 영역을 갖는 항체 Fab 영역으로부터 멀어짐으로써 같은 항체의 메디토프 결합 부위에 결합할 가능성을 낮출 수 있다.
- [0182] 링커의 길이는 클러스터링의 기하학을 변경시킬 수 있다. 예를 들어, 2개의 수용체를 근접하게 가지고 오면 잠재적으로 세포 내 신호전달 분자의 보다 높은 활성을 유도한다. 여기서, 항체와 메디토프 사이의 링커는 약 10 Å 이상일 수 있다. 대안으로 수용체를 멀리 유지하는 것이 유리할 수 있다. 여기서, 강성 링커 및/또는 항체와 메디토프 사이의 더 긴 링커는 특정 수용체를 "밀어내는"데 사용될 수 있다.
- [0183] 일부 측면에서, 링커는 표적화 될 세포 표면상의 2개의 수용체 사이의 거리와 동일하거나 대략 동일한 길이를 갖도록 설계된다. 일부 실시양태에서, 수용체는 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 두 수용체는 상이한 아미노산 서열 및/또는 상이한 에피토프를 포함할 수 있다. 일부 상황에서는, 단일 항원에서 상이한 에피토프를 인식하는 2개의 mAb가 상승적으로 작용한다(see Kamat, V. et al., Cancer Biol Ther 7, 726-733 (2008)). 일부 예에서, 자가-가교결합 항체는 어떤 메디토프-이용가능 항체와도 짹을 이를 수 있는 유연함이 있다. 일부 실시양태에서 자가-가교결합 항체 변이체(예를 들어, 링커 기하 구조를 변화시킴으로써 생성됨)는 특이성 및 상승

효과를 추가로 강화시킨다. 따라서, 일부 실시양태에서, 링커의 길이는 세포 표면 항원에 결합된 자가-가교결합 항체와 세포 표면 항원에 결합된 또 다른 항체의 메디토프 결합 부위 사이의 거리를 모방하거나 비슷하게 설계된다.

[0184] 주어진 폴리펩타이드에서 2차 및 3차 구조의 존재 또는 부존재를 분별하기 위한 다양한 방법이 당업계에 수립되어 있다. 특히, 2차 구조는 "원-자외선" 스펙트럼 영역(190-250 nm)에서 원편광 이색성(Circular dichroism) 분광법에 의해, 분광분석적으로 측정될 수 있다. 2차 구조 요소, 예를 들어 알파-나선 및 베타-병풍 구조 각각은 CD 스펙트럼의 특징적인 모양과 크기가 생기게 한다. 또한, 2차 구조는 미국특허출원공보 제20030228309 A1 호에 기재된 바와 같이, 특정 컴퓨터 프로그램 또는 알고리즘, 예를 들어 잘 알려진 초우 파스만(Chou-Fasman) 알고리즘(Chou, P Y, et al (1974) Biochemistry, 13:222-45) 및 "GOR"(Garnier-Osguthorpe-Robson) 알고리즘(Garnier J, Gibrat J F, Robson B (1996), GOR method for predicting protein secondary structure secondary structure from amino acid sequence Methods Enzymol 266:540-553)을 통해 폴리펩타이드 서열로부터 예측될 수 있다. 주어진 서열에 대해, 알고리즘은, 예를 들어, 알파-나선 또는 베타-병풍구조를 형성하는 서열의 잔기의 전체 및/또는 퍼센트, 또는 결과적으로 무작위 코일(2차 구조가 결여됨)을 형성할 것으로 예측되는 서열의 잔기의 퍼센트로 표현되는 2차 구조가 존재하는지 전혀 존재하지 않는지를 예측할 수 있다.

[0185] 일부 실시양태에서, 링커는 초우 파스만 알고리즘에 의해 결정된 바와 같이, 50% 내지 약 95% 초과의 알파-나선 비율을 갖는다. 또 다른 실시 양태에서, 링커는 초우 파스만 알고리즘에 의해 결정된 바와 같이 0% 내지 약 5% 미만 범위의 베타-병풍구조 비율을 갖는다. 일부 실시양태에서, 링커는 초우 파스만 알고리즘에 의해 결정된 바와 같이, 50% 내지 약 95% 초과 범위의 알파-나선 비율 및 0% 내지 약 5% 미만 범위의 베타-병풍구조 비율을 갖는다. 일부 실시양태에서, 링커는, 약 60% 초과, 약 65% 초과, 약 70% 초과, 약 75% 초과, 약 90% 초과 또는 약 95% 초과의 알파 나선 비율을 갖는다. 일부 측면에서, 링커는 혈청 프로테아제(들)에 의한 절단 부위 및/또는 면역원성을 피하기 위한 특정 프로테아제 절단 부위의 존재를 피하도록 설계된다.

[0186] 본원에서 제공하는 링커는 서열번호 262, 263 및 264의 아미노산 서열을 갖는 것, 또는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 임의의 잔기가 임의로 리신 잔기 대신 공액 아미노산으로 치환 된 그의 변형된 변이체를 포함한다.

3. 변형(*Modification*)

[0188] 링커는 링커가 유도체화 되도록 다양한 기능 또는 특성을 제공하는 다양한 서열 또는 다른 구조적 특징을 포함할 수 있다. 대표적인 구조적 요소는 프로테아제 절단 부위, 면역원성 서열, 및 예를 들어, 치료제 또는 진단제의 접합에 사용될 수 있는, 예를 들어 포르밀글리신-생성 효소(FGE: formylglycine generating enzyme)와 적합한 알데히드 태그, 리신, 티로신, 글루탐산, 아스파트산 및 비천연 아미노산을 포함한 잔기, 부위 또는 태그가 존재하거나 없을 때를 포함한다.

[0189] 일부 측면에서, 제공된 화합물의 링커, 예를 들어 프로테아제는 예전대 MMP 절단 부위, ADAM 절단 부위 및/또는 카텝신 절단 부위와 같은 리소좀성 구획에 존재할 수 있다.

[0190] 일부 측면에서, 링커는 아미노산이 세린 또는 글리세린이 아니거나, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 또는 2 미만의 부분서열 점수를 갖지 않거나, 글리신 및 세린 이외에 적어도 하나의 잔기를 포함하지 않는다면 동일한 3개의 인접한 아미노산을 포함하지 않는다. 일부 측면에서, 링커는 임의의 혈청 프로테아제, 또는 하기 중 하나 이상 또는 어느 하나의 절단 부위를 포함하지 않는다(또는 그에 의해 절단되지 않는다): 혈액 응고 경로 패밀리의 단백질, 인자 XIIIa, XIIa, XIa, Xa, IXa, 및 VIIa, 트롬빈, 혈장 칼리크레인, 활성화된 PC, 프로트롬비나제, hK1, PSA/hK3, hK10, hK15, 활성화된 단백질 C(APC), 하게만 인자(응고 인자 XII), 인자 Xa, ADAMTS13, 폰빌레브란트인자-절단 프로테아제(VWFCP), 프로테아제 넥신 2, 플라스민, 트립신, α-카모트립신, 기질 금속단백분해효소-2, 기질 금속단백분해효소-9, 엘라스타제, MASP-1(만노스 결합 렉티 관련 세린 프로테아제-1), MASP-2, MASP-3, 카텝신 K, 카텝신 B, 스트렙토키나아제, 혈장 프로카르복시펩티다아제 B, 트롬빈-활성화 가능한 피브린 용해 억제제(TAFI), 플라스미노겐 플라스미노겐 활성화 인자 패밀리(예를 들어 조직 플라스미노겐 활성화 인자, 비뇨기 플라스미노겐 활성화 인자(uPA)), 유로카나아제, 보체 전환효소 패밀리 단백질, 인자 C1r, C1s, 인자 D, 및 C3 전환효소, 예를 들어 C4b · 2a, C3b · Bb, 및 C3b · Bb · C3b.

[0191] 일부 실시양태에서, 링커는, 예를 들어 T 세포 에피토프(들)의 가능성을 최소화하여, 가능한 면역원성을 피하거나 감소하도록 설계된다. 항원 제시 세포(APC: ant ibody presenting cell)의 표면에 제시하기 위해, 주어진 MHC II형 분자에 웹타이드의 결합능은 웹타이드의 1차 서열을 포함한 많은 인자에 따라 결정된다. 일부 측면에서, 본원의 웹타이드 또는 링커는 APC에서 항원 프로세싱에 내성이 있는 그의 서열로 인해 낮은 정도의 면역원성을

갖는다. 또 다른 측면에서, 본원의 웹타이드 또는 링커는 MHC 수용체에 실질적으로 결합하지 않거나, 면역 반응을 유발하기에 충분한 정도로 MHC 수용체에 결합하지 않는 서열을 갖는다. 본 발명은 링커 및 링커를 포함하는 웹타이드로서, 링커 및 웹타이드가 1차 서열에서 실질적으로 비반복적이고 MHC II 수용체와 결합을 감소시키도록 설계된 것인 링커 또는 웹타이드를 제공한다. 다른 측면에서, 본원의 웹타이드 및 링커는 T 세포 수용체 또는 항체 결합을 위한 에피토프를 형성하지 않고, 결과적으로 면역원성의 정도가 낮다. 일 측면에서, 면역원성의 회피는 적어도 부분적으로 링커 서열의 입체구조적 가요성의 결과, 즉, 아미노산 잔기의 선택 및 순서로 인한 2차 구조의 결여의 결과에 기인할 수 있다. 예를 들어, 수용액에서 또는 생리 조건하에서 치밀하게 접힌 입체구조를 적응시키는 경향을 가진 서열은 수용액에서 또는 생리 조건하에서 치밀하게 접힌 입체구조를 적응시키는 경향이 상대적으로 낮은 서열보다 결과적으로 입체구조적 에피토프를 가져올 가능성이 더 크다. 통상적인 치료 관례 및 복용법을 이용하여 본 개시의 링커를 포함하는 융합 단백질의 투여는 일반적으로 링커 서열에 대해 중화 항체의 형성을 일으키지 않는다. 일 측면에서, 면역원성이 낮은 링커 서열은 링커는, 예를 들어 메디토프에 융합되거나 연결될 때, 융합 파트너의 면역원성을 감소시킨다.

[0192]

일 실시양태에서, 링커는 인간 T 세포에 의해 인식되는 에피토프를 포함하거나 실질적으로 포함하지 않을 수 있다. 면역원성이 낮은 단백질을 생성하기 위해 이러한 에피토프의 제거는 이전에 개시되었다. 예를 들어 본원에서 참고로 포함되는 WO 98/52976, WO 02/079232, 및 WO 00/3317을 참조한다. 동일한 원리, 예를 들어 에피토프의 확인은 상기 에피토프를 링커에 도입하는데 이용될 수 있다. 인간 T 세포 에피토프의 분석은 문헌(Stickler, M, et al (2003) J Immunol Methods, 281: 95-108)에 기재되었다 T 세포 에피토프 또는 비-인간 서열을 생성하거나 생성하지 않고 올리고머화될 수 있는 웹타이드 서열이 특히 관심 받고 있다. 이는 T-세포 에피

[0193]

토프의 존재에 의해, 및 6 내지 15-mer, 특히 인간이 아닌 9-mer 서열의 존재에 대해 상기 서열의 직접적인 반복을 시험한 후, 링커 서열의 설계를 에피토프 서열을 포함 또는 제거 또는 파괴하도록 변경하여 달성된다. 일부 실시양태에서, 링커 서열은 MHC 수용체에 결합할 것으로 예측되는 링커의 에피토프의 개수를 제한함으로써 실질적으로 비면역원성이다. MHC 수용체에 결합할 수 있는 에피토프의 개수의 감소로, T 세포 활성화에 대한 포텐셜뿐만 아니라 T 세포 보조 기능이 동시에 감소하고, B 세포 활성화 또는 상향 조절이 감소하고 항체 생산이 감소한다. 낮은 정도의 예측된 T 세포 에피토프는 예를 들어, 테피토프(TEPITOPE)(Sturniolo, T, et al (1999) Nat Biotechnol, 17: 555-61)와 같은 에피토프 예측 알고리즘에 의해 결정될 수 있다. 단백질 내에 주어진 웹타이드 프레임의 테피토프 점수는 문헌(Sturniolo, T et al (1999) Nature Biotechnology 17:555)에 개시된 바와 같이, 가장 보편적인 다수의 인간 MHC 대립유전자에 그 웹타이드 프레임의 결합의 Kd(해리 상수, 친화도)의 로그이다. 점수는 적어도 20 로그 초과, 약 10 내지 약 -10 ($10e^{-10}$ Kd 내지 $10e^{-10}$ Kd의 결합 제약에 상응) 범위이고, MHC상 웹타이드 디스플레이 과정에서 고정(anchor) 잔기로서 역할을 하는 소수성 아미노산, 예를 들어 M, I, L, V, F를 포함으로써 감소될 수 있다. 일부 실시양태에*, 링커 서열은 약 -5, 또는 -6, 또는 -7, 또는 -8, 또는 -9의 테피토프 역치 점수에서 또는 테피토프 점수 -10에서 예측되는 T-세포 에피토프를 갖지 않는다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 점수 "-9"는 점수 -5보다 더 엄격한 테피토프 역치이다.

[0194]

9-mer 웹타이드 서열의 테피토프 점수는 문헌(Sturniolo, T, et al (1999) Nat Biotechnol, 17: 555)에 기재된 바와 같이 포켓 포텐셜을 더하여 계산될 수 있다. 테피토프 점수는 대략 -10 내지 +10 범위의 상기 방법에 의해 계산될 수 있다. 그러나 P1 위치에서 하나의 소수성 아미노산이 결여된 9-mer 웹타이드(FKLMVWY)(서열 번호 240)는 -1009 내지 -989 범위에서 테피토프 점수를 계산하였다. 이 값은 생물학적으로 무의미하며 하나의 소수성 아미노산이 HLA 결합을 위한 고정 잔기로 작용하는 것을 반영하고, P1에서 하나의 소수성 잔기가 결여된 웹타이드는 HLA에 결합하지 않는 것으로 생각된다.

[0195]

일부 실시양태에서, 링커는, 예를 들어, 에피토프-확인 프로그램 또는 알고리즘에 예측되는 바와 같이, 입의의 MHC II형 에피토프를 포함하거나 포함하지 않는 것으로 예측된다. 일 실시양태에서, 본원의 링커는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 MHC II형 에피토프를 갖거나 가질 것으로 예측된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 링커는 약 2개 이하, 약 3개 이하, 약 4개 이하, 약 5개 이하, 약 6개 이하, 약 7개 이하, 약 8개 이하, 약 9개 이하, 약 10개 이하, 약 11개 이하, 약 12개 이하, 약 13개 이하, 약 14개 이하, 약 15개 이하, 약 16개 이하, 약 17개 이하, 약 18개 이하, 약 19개 이하, 약 20개 이하, 약 21개 이하, 약 22개 이하, 약 23개 이하, 약 24개 이하, 약 25개 이하, 약 26개 이하, 약 27개 이하, 약 28개 이하, 약 29개 이하, 또는 약 30개 이하의 MHC II형 에피토프를 갖거나 가질 것으로 예측된다.

[0196]

일부 실시양태에서, 링커는 문헌(Singh, H and Raghava, GPS (2001), ProPred: Prediction [0133] of HLA-DR

binding sites, *Bioinformatics*, 17(12):1236-37)에 기재된 프로프레드 툴(ProPred tool)에 의해 예측되는 바와 같이, 예측된 임의의 MHC II형 에피토프를 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있다. 프로프레드는 항원 단백질 서열에서 MHC II형 결합 영역을 예측하기 위한 그래픽 웹 툴이다. 일 측면에서, 프로프레드 툴을 이용하여 MHC II형 에피토프의 예측은 문헌(Sturniolo, T, et al (1999), *Nat Biotechnol*, 17: 555)으로부터 유래한 정량적인 매트릭스를 이용한다.

[0197] 추가로, 링커 서열에서 비반복적인 서열과 상응하는 에피토프의 결여는 B 세포가 링커에 결합하거나 그에 의해 활성화될 수 있는 능력을 제한하거나 향상시킨다 반복적인 서열은 인식되고 심지어 소수의 B 세포와 다가 접촉을 형성할 수 있으며, 다수의 T 세포 비의존 수용체의 가교 결합의 결과로서, B 세포 증식 및 항체 생산을 자극할 수 있다. 대조적으로, 링커는 그의 연장된 서열에 대해 다양한 많은 B 세포와 접촉할 수 있지만, 각 개별 B 세포는 서열 반복성의 결여로 인해 개별 링커와 하나 또는 소수의 접촉만 할 수 있다. 일 실시양태에서, 본 개시의 링커는 전형적으로 B 세포의 증식, 따라서 면역 반응을 자극하는 경향이 훨씬 낮다 한 실시양태에서, 링커에 융합된 메디토프는 링커에 융합되지 않은 상응하는 메디토프와 비교하여 면역원성이 감소된다.

[0198] 일 실시양태에서, 비반복적인 링커는 전형적으로 높은 정도의 반복성을 가진 링커보다 항체와 더 약한 접촉을 형성한다. 항체는 다가 분자이고, 예를 들어, IgG는 2개의 동일한 결합 부위를 가지고 IgM은 10개의 동일한 결합 부위를 가진다. 따라서, 반복적인 서열에 대한 항체는 높은 결합활성을 가진 상기 반복적인 서열과 다가 접촉을 형성할 수 있으며, 이는 상기 반복적인 서열의 효능 및/또는 제거에 영향을 줄 수 있다. 반면에, 비반복적인 링커에 대한 항체는 아마도 단지 1가 상호작용을 일으켜, 결과적으로 비반복적인 링커를 포함하는 웹타이드가 늘어난 기간 동안에 순환에 남아있을 수 있도록 면역 청소의 가능성이 더 낮아지게 한다.

[0199] 링커 서열은, 예를 들어 MHC I형 에피토프의 예측을 위한 알고리즘을 이용하여, 후보 MHC I형 에피토프를 확인하기 위해 평가될 수 있다. 가능한 MHC I형 에피토프, 즉, 주어진 폴리펩타이드에서 MHC I 형 분자에 디스플레이 될 수 있는 에피토프의 확인을 위해 다양한 많은 예측 프로그램이 이용 가능하다. 다수의 대표적인 알고리즘이 WO 2009/051555호에 기재되어 있으며, 그 개시내용은 본원에서 모든 목적에 참고로 포함된다. 에피토프-확인 프로그램의 예는 하기 기관 및 시설의 웹사이트에서 찾아볼 수 있다: Institute of Microbial Technology(India), 문헌(Singh, H and Raghava, G P S *Bioinformatics* 22;19(8):1009-14 (2003))에 기재된 프로프레드-I 툴 문헌(Hans-Georg Rammensee, et al, *Immunogenetics* (1999) 50: 213-219)에 기재된 SYFPEITHI 면역 에피토프 데이터베이스 예를 들어 문헌(Kim Y, Sidney J, Pinilla C, Sette A, Peters B, BMC Bioinformatics 10:394 (2009)) 참조 Max-Planck-Institute for Infection Biology 예를 들어 문헌(J Hakenberg, A Nussbaum, H Schild, H-G Rammensee, C Kettler, H-G Holzhtutter, P-M Kloetzel, SHE Kaufmann, H-J Mollenkopf (2003) MAPPP - MHC-I Antigenic Peptide Processing Prediction Applied Bioinformatics 2(3):155-158) 참조 문헌(Nielsen M, Lundegaard C, Lund O, Kesmir C *Immunogenetics* 57(1-2): 33-41, 2005)에 기재된 넷찹(NetChop) 서버(Technical University of Denmark).

[0200] 상기 예측 웹 사이트에서 사용된 알고리즘은 동일한 사이트에서 찾아볼 수 있다. 하기는 적합한 예측 알고리즘을 기재하는 총망라한 것은 아닌 참고문헌의 목록이다: Parker et al (1994) Scheme for ranking potential HLA-A2 binding peptides based on independent binding of individual peptide side-chains, *J Immunol*, 152, 163-175; Hans-Georg Rammensee et al (1999) SYFPEITHI: database for MHC ligands and peptide motifs, *Immunogenetics* 50: 213-219; Reche et al (2002) Prediction of MHC Class I binding peptides using profile motifs *Hum Immunol* 63 (9):701-9; Greenbaum et al (2007) *Journal of Molecular Recognition* 20 (2):75-82.

[0201] 일 실시양태에서, 본원의 링커는 MHC 수용체에 대한 에피토프를 전혀 포함하지 않는다. 일 실시양태에서, 본원의 링커는 MHC I형 또는 II형 에피토프를 전혀 포함하지 않는다. 또 다른 실시양태, 본원에 개시된 링커는, 예를 들어, 에피토프-확인 프로그램 또는 알고리즘에 의해 예측된 바와 같이 예측된 MHC I형 에피토프를 전혀 포함하지 않는다. 일 실시양태에서, 본 개시의 링커는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 MHC I형 에피토프를 갖거나 가질 것으로 예측된다. 또 다른 실시양태, 본원에 개시된 링커는 약 2개 이하, 약 3개 이하, 약 4개 이하, 약 5개 이하, 약 6개 이하, 약 7개 이하, 약 8개 이하, 약 9개 이하, 약 10개 이하, 약 11개 이하, 약 12개 이하, 약 13개 이하, 약 14개 이하, 약 15개 이하, 약 16개 이하, 약 17개 이하, 약 18개 이하, 약 19개 이하, 약 20개 이하, 약 21개 이하, 약 22개 이하, 약 23개 이하, 약 24개 이하, 약 25개 이하, 약 26개 이하, 약 27개 이하, 약 28개 이하, 약 29개 이하, 또는 약 30개 이하의 MHC I형 에피토프를 갖거나 가질 것으로 예측된다.

[0202]

일부 실시양태에서, 링커는, 예를 들어, 진단제, 예를 들어 영상화제, 또는 치료제와 같은 제제에, 예를 들어, 스캐폴드 또는 링커를 통하여, 유도체화, 예를 들어 다가 메디토프의 접합에 사용될 수 있는 반응 작용기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는, 예를 들어, 리신, 티로신, 글루탐산, 아스파트산, FGE 서열, 또는 스캐폴드, 링커 또는 제제를 접합하는데 유용한 비천연 아미노산을 포함한 하나 이상의 접합 부위를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합 부위의 개수 및 위치는 접합 부위를 첨가 또는 제거하여 조절함으로써 후속적으로 접합되는 제제의 양 또는 위치를 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 파실화 서열, 소르타아제 서열, 또는 인테인 서열을 포함하는 링커는 하나 이상의 접합 부위를 더 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 메디토프는, 예를 들어 링커 내를 포함하여, 하나 이상의 파실화 서열을 포함한다. 파실화 서열은 정해진 또는 무작위 서열 내에 프롤린, 알라닌, 및 세린을 포함할 수 있다. 따라서, 파실화 서열은 중성의 소수성 아미노산을 포함하는 웹타이드를 포함할 수 있다. 서열 번호 231은 대표적인 3가 메디토프를 개시한다. 서열은 파실화를 포함하며 문헌 (Morath, et al Mol Pharm 2015 May 4;12(5):1431-42)에 기재되어 있다. 파실화는 약물 전달을 개선하고 혈장 반감기를 연장시킬 수 있다. 예를 들어 파실화는 단백질의 유체역학적 부피를 증가시켜서 순환을 연장시키고/거나 신장 여과 전에 생물활성을 촉진할 수 있다.

[0203]

일부 실시양태에서, 티올 작용기는 링커에 임의의 적합한 위치에 도입될 수 있고, 진단제 또는 치료제, 예를 들어 영상화제, 기타 단백질 및 웹타이드, 금속 키클레이트제, siRNA, 나노입자, 세포 독성제 등을 포함한 다수의 외부 시약을 이용하여 선택적으로 변형될 수 있다.

[0204]

예를 들어, 일부 실시양태에서, 메디토프, 이의 변형된 변이체, 또는 링커는 임의의 1, 2, 3, 또는 4개의 잔기가 임의로 접합된 아미노산, 예를 들어 라이신에서, 치환된 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서 쇄(chain)는 금속 이온에 결합된 금속 키클레이트제, 소분자, 화학치료제, 치료 항체 또는 이의 기능적 단편, 독소, 방사성 동위원소, 효소, 뉴클레아제, 호르몬, 면역조절제, 올리고뉴클레오티드, 유기 또는 무기 나노입자, RNAi 분자, siRNA, 키클레이트제, 봉소 화합물, 광활성제, 염료, 형광 또는 발광 물질, 효소, 상승제, 방사성 물질, 또는 키클레이트제를 포함하는 접합된 웹타이드 모이어티이다.

[0205]

B. 메디토프

[0206]

본 발명은 세포 표면 항원의 분포를 변경하는 개시된 방법과 함께 사용하기 위한 메디토프 뿐 아니라 상기를 포함하는 백터, 세포, 라이브러리 및 기타 시스템을 제공한다.

[0207]

본원에서 사용되는 용어 "메디토프"는 메디토프-이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 중앙 캐비티 예를 들어 메디토프 결합 부위에 결합하는 웹타이드 또는 웹타이드들을 지칭하며, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 카밧(Kabat) 넘버링에 따라, 이의 경쇄의 위치 40에서 트레오닌, 위치 41에서 아스파라긴, 및 위치 85에서 아스파테이트를 갖거나, 본원에 개시된 세특시맙, 메디토프 이용가능 트拉斯투주맙, 또는 메디토프 이용가능 M5A의 메디토프 결합 부위 내의 잔기에 상응하는 잔기를 포함하는 메디토프 결합 부위를 포함한다. 일부 실시양태에*, 상술한 바와 같이, 메디토프는 링커를 통해 항체에 융합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 메디토프는 자유 메디토프이다. 대표적인 메디토프는 cQFD(서열 번호 1) 및 cQYN(서열 번호 2) 웹타이드 및 이의 변이체 ("메디토프 변이체" 또는 "변이체 메디토프")를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 기타 분자들은 또한 메디토프-이용가능 항체의 메디토프 결합 부위에 결합할 수 있으며, 메디토프의 특성과 유사한 기능적 특성을 갖는다. "메디토프 유사체"로 정의되는 상기 분자는 소분자, 앱타머, 핵산 분자, 웹타바디 및 메디토프와 동일한 메디토프 결합 부위에 결합할 수 있는 기타 임의의 물질을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 메디토프 서열은 본원에 개시된 바와 같이 고리화된다(예를 들어 말단 (또는 말단 가까운) 시스테인 잔기는 다이설파이드 결합을 형성함).

[0208]

제공되는 메디토프 중에, 메디토프 1 또는 2(서열 번호 1 또는 2의 메디토프)와 비교하여, 하나 이상의 변형, 예를 들어, 구조적 변형을 갖는 메디토프 변이체(변이체 메디토프로 불림)가 있으며, 이들의 제조 방법도 제공된다. 일부 실시양태에*, cQFD 및 cQYN 메디토프가 메디토프 변이체의 설계에서 출발점으로 사용된다. 일부 측면에서, 메디토프 변이체는 예를 들어 비변형된 메디토프, cQFD 및 cQYN과 비교하여, 상이한 생리 조건하에서 세특시맙과 본원에 기재된 기타 항체들을 포함한 하나 이상의 제공된 메디토프-이용가능 항체에 대해 변경된 특성, 예를 들어 증가 또는 변경된 친화도, 변경된 pH 의존성, 또는 상이한 친화도를 갖도록 설계된다. 메디토프 변이체는 다양한 화학적 및 생물물리학적 방법을 이용하여 설계되고 제조된다.

[0209]

메디토프 변이체는 메디토프, 예를 들어 cQFD 및 cQYN에 변형을 편입시키는 변이체 및 본원에 기재된 기타를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적합한 변형은 당업계에 공지된 임의의 웹타이드 변형, 예를 들어, 제한 없이 웹타이드 고리화 방식 및/또는 위치의 변형, 환형 웹타이드의 하나 이상의 아미노산 성분의 변형, 또는 환형 웹타

이드로부터 하나 이상의 아미노산의 첨가 또는 결실을 포함하나 이에 제한되지 않는다: 특정 예에서, cQFD는 하기 변형 중 하나 이상으로 변경될 수 있다: Arg8의 변형, Phe3의 변형, Leu5의 변형, Leu10의 변형, 웨타이드 고리화 방식의 변화, 및/또는 하나 이상의 위치에서 수화 가능한 카보닐 작용기의 편입, 및 하나 이상의 아미노산 결실 또는 첨가 cQYN의 경우, 적합한 변형은 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: Arg8의 변형, Leu5의 변형, Leu10의 변형, 웨타이드 고리화 방식의 변화, 및/또는 하나 이상의 위치에서 수화 가능한 카보닐 작용기의 편입, 및 하나 이상의 아미노산 결실 또는 첨가 메디토프내의 특정 아미노산 위치는 결실되거나 상이한 천연 아미노산 또는 비천연 아미노산으로 대체될 수 있거나, 메디토프는, 예를 들어 "클릭 화학"을 이용하여, 단편파화학적으로 접합될 수 있다. 본원에서 서열 번호 1의 Arg9가 시트룰린으로 돌연변이된 메디토프는 세톡시맙에 결합한다는 것을 보여준다 또한, 아미노 및 카르복시말단은 Fab에 추가로 접촉하기 위해서 메디토프 변이체의 환형 부분 이외에(추가로) 추가의 아미노산으로 연장될 수 있다. 예를 들어, 단백질 L은 cQFD 메디토프의 C-말단에 첨가되었으며 예비 데이터는 이것이 훨씬 더 높은 친화도로 결합한다는 것을 보여준다.

[0210] 또한, 본 발명은 메디토프-이용가능 항체의 메디토프 결합 부위에 특이적 친화력을 갖는 메디토프를 포함하는 자가-가교결합 항체를 제공한다. 일부 실시양태에서, 자가-가교결합 항체는 예를 들어 서열번호 1 또는 서열번호 2와 비교하여, 메디토프 결합 부위에 대해 낮거나 감소된 결합 친화성을 갖는 메디토프 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 낮거나 감소된 결합 친화도를 갖는 메디토프 또는 변이체를 포함하는 자가-가교결합 항체는 특정 조건 하에서 자가-가교결합을 감소시키거나 제거할 수 있다. 예를 들어, 더 높은 농도에서 감소된 자가-가교결합 능력 및/또는 추가적인 자유 메디토프가 필요없이 자가-가교결합 항체를 사용하거나 저장할 수 있다. 이러한 항체는 생성 또는 저장 중에 큰 응집체를 형성하거나 용액으로부터 침전될 가능성이 적지만, 항원의 농도가 항체-항체 자가-가교결합 상호 작용을 촉진시키기에 충분히 높으면 항체 또는 항원 내재화를 향상시킨다.

[0211] 일부 실시양태에서, 자가-가교결합 항체는 예를 들어 서열번호 1 또는 서열번호 2와 비교하여 메디토프 결합 부위에 대해 높거나 증가된 결합 친화성을 갖는 메디토프 또는 이의 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서 높거나 증가된 결합 친화력을 갖는 메디토프 또는 변이체를 포함하는 자가-가교결합 항체는 특정 조건 하에서 자가-가교결합을 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 항원의 농도가 특정 세포 표면에서 낮거나 감소할 때 항체 또는 항원의 내부화를 증가시키는 데 유리할 수 있다. 이는 또는 적은 양 또는 적은 농도의 자가-가교결합 항체가 요구되는 경우에 유리할 수 있다.

[0212] 일부 실시양태에서, 메디토프는 [표 1] 및 [표 2]에 열거된 것들뿐만 아니라 추가의 아미노산을 갖는 상기 메디토프, 예를 들어 최대 16개 아미노산 길이를 갖는 것을 포함한다. 예를 들어, 일부 측면에서, 메디토프는 첫째 잔기 앞, 즉 위치 0에서 세린을 추가로 포함하는 메디토프 1, 2, 또는 15-55 중 하나이다. [표 1]에 열거된 메디토프는 C와 N 말단을 연결하는 다이설파이드 결합을 이용하는데, 단, 특정 메디토프가 두 말단 잔기 사이에 결합이 없도록 하기 위해 추가 서열, 예를 들어 꼬리 또는 리더를 포함하는 경우는 제외한다. 대표적인 꼬리 및 선도 서열은 1 내지 50개 아미노산 길이, 예를 들어 1 내지 40, 1 내지 30, 1 내지 25, 1 내지 20, 1 내지 15, 1 내지 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 또는 2개 아미노산 길이를 갖는 것, 예를 들어 본원에서 R5A 및 R5B로 개시된 꼬리이다. 대표적인 꼬리 및 선도 서열은 임의의 하나 이상의 G, S, P, K, 및/또는 D 잔기(들)을 포함한다. 대표적인 꼬리 및 선도 서열은 GGGSK, G, GPGGSDPG, 및 GPGGSDPG를 포함한다. 예를 들어, 서열 번호 31을 갖는 메디토프는 추가 꼬리를 포함하였으며, 이는 두 말단 잔기 사이에 다이설파이드 결합이 없다는 것을 의미한다. 유사하게, 표에서 다른 특정 메디토프(서열 번호 187-190, 207)는 꼬리 및/또는 선도 서열을 포함하며, 결과적으로 말단 잔기 이외에 잔기들 사이에 결합을 일으킨다. [표 2]의 웨타이드 경우, 다이설파이드 이외의 결합인 락탐 가교(예를 들어 [3+2] 고리화 첨가반응)가 사용되거나 결합이 사용되지 않는다(예를 들어, 비환형 또는 선형 변이체). 본원에 기재된 실시 양태에 따라서 사용될 수 있는 추가의 메디토프는 세톡시맙 또는 임의의 기타 치료 항체의 항체 골격 결합 계면(즉, Fab 경쇄와 중쇄 사이)에 결합하는 웨타이드인, 본원에 정의된 임의의 메디토프를 포함한다. 예를 들어, 환형 웨타이드 cQFD와 cQYN 외에, 일부 실시양태는 cQFD와 cQYN의 하나 이상의 변이체를 포함한다.

[0213]

[표 1]

서열번호	메디토프 넘버	서열	변형 (red)	결합 방법
1	1	C-QFDLSTRRLK-C	원형	디설피드 1-Cys : 12-Cys
2	2	C-QYNLSSRALK-C	원형	디설피드 1-Cys : 12-Cys
15	15	C-qFDLSTRRLK-C	q = D-글루타민	디설피드 1-Cys : 12-Cys
16	16	C-QYDLSTRRLK-C	Y = 티로신	디설피드 1-Cys : 12-Cys
17	17	C-QXDLSTRRLK-C	X = β - β' -디-페닐-Ala	디설피드 1-Cys : 12-Cys
18	18	C-QFD <u>X</u> STRRLK-C	X = β - β' -디-페닐-Ala	디설피드 1-Cys : 12-Cys
19	19	C-QFDF <u>F</u> STR <u>X</u> LK-C	F = 페닐알라닌, X = 시트룰린	디설피드 1-Cys : 12-Cys
20	20	C-QFDFSTRRLK-C	F = 페닐알라닌	디설피드 1-Cys : 12-Cys
21	21	C-QFD <u>E</u> STRRLK-C	E = 글루탐산	디설피드 1-Cys : 12-Cys
22	22	C-QFDYSTRRLK-C	Y = 티로신	디설피드 1-Cys : 12-Cys
23	23	C-QFDLSTRRQK-C	Q = 글루타민	디설피드 1-Cys : 12-Cys
24	24	C-QFDLSTRQLK-C	Q = 글루타민	디설피드 1-Cys : 12-Cys
25	25	C-QYNLSTARLK-C	Y = 티로신; N = 아스파라긴; A = 알라닌	디설피드 1-Cys : 12-Cys
26	26	C-QADLSTRRLK-C	A = 알라닌	디설피드 1-Cys : 12-Cys
27	27	C-QFDA <u>S</u> TRRLK-C	A = 알라닌	디설피드 1-Cys : 12-Cys
28	28	C-QFDLST <u>A</u> RLK-C	A = 알라닌	디설피드 1-Cys : 12-Cys
29	29	C-QFDLSTRRAK-C	A = 알라닌	디설피드 1-Cys : 12-Cys
30	30	C-QFDLSTRREK-C	E = 글루탐산	디설피드 1-Cys : 12-Cys
31	31	AcC-QFDLSTRRL <u>R</u> - <u>CGGGSK</u>	AcC-N-아세틸시스테인 R = 아르기닌	디설피드 1-AcCys : 12-Cys
186		C-QFDLSTRRL <u>R</u> -C	R = 아르기닌	디설피드 1-Cys : 12-Cys
187		GC-QFDLSTRRL <u>R</u> -C	R = 아르기닌	디설피드 2-Cys : 13-Cys
188		GPGGSDPGC- QFDLSTRRLR-C	R = 아르기닌	디설피드 9-Cys : 20-Cys
189		C-QFDLSTRRL <u>CG</u>	R = 아르기닌	디설피드 1-Cys : 12-Cys
190		GP <u>GGSDPGC</u> - QFDLSTRRLR-C <u>CG</u>	R = 아르기닌	디설피드 9-Cys : 20-Cys
207		GC-QFDLSTRRL <u>R</u> - <u>CG</u>	R = 아르기닌	디설피드 2-Cys : 13-Cys

[0214]

[0215]

[표 2]

서열 번호		서열	변형 (red)	결합 방법
32	32	<u>G-QFDLSTRRLK-G</u>	G = 글리신	락탐 1-Gly : 12-Gly
33	33	<u>G-QHDLSTRRLK-G</u>	H = 히스티딘	락탐 1-Gly : 12-Gly
34	34	<u>G-QNDLSTRRLK-G</u>	N = 아스파라긴	락탐 1-Gly : 12-Gly
35	35	<u>G-QQDLSTRRLK-G</u>	Q = 글루타민	락탐 1-Gly : 12-Gly
36	36	<u>G-QXDLSTRRLK-G</u>	X = 2-브로모-L-페닐알라닌	락탐 1-Gly : 12-Gly
37	37	<u>G-QXDLSTRRLK-G</u>	X = 3-브로모-L-페닐알라닌	락탐 1-Gly : 12-Gly
38	38	<u>G-QXDLSTRRLK-G</u>	X = 4-브로모-L-페닐알라닌	락탐 1-Gly : 12-Gly
39	39	<u>G-QFDLSTRXLK-G</u>	X = 시트룰린	락탐 1-Gly : 12-Gly
40	40	<u>G-QFDLSTXXLK-G</u>	X = 시트룰린	락탐 1-Gly : 12-Gly
41	41	<u>G-QFDLSTXRLK-G</u>	X = 시트룰린	락탐 1-Gly : 12-Gly
42	42	<u>Q-FDLSTRRLK-X</u>	X = 7-아미노헵탄산	락탐 1-Gln: 11-X
43	43	<u>X-QFDLSTRRLK-X</u>	X = β -알라닌	락탐 1-X: 12-X
44	44	<u>X-QFDLSTRRLK-X'</u>	X = 디아미노프로피온산; X' = 이소-아스파르트산	락탐 1-X: 12-X'
45	45	<u>X-QFDLSTRRLK-X'</u>	X = β -알라닌; X' = 이소-아스파르트산	락탐 1-X: 12-X'
46	46	<u>X-QFDLSTRRLK-X'</u>	X = 디아미노프로피온산; X' = β -알라닌	락탐 1-X: 12-X'
47	47	F-DLSTRRL-K		락탐 1-Phe : 9-Lys
48	48	C-QFDLSTRRLK-C		디설피드 1-Cys : 12-Cys; 락탐 4-Asp to 11-Lys
49	49	<u>Q-YDLSTRRLK-X</u>	Y = 티로신, X = 7-아미노헵탄산	락탐 1-Gln: 11-X
50	50	<u>X-QFDLSTRRLK-X'</u>	X = β -아지도알라닌, X' = 프로아르길글리신	[3+2] 고리화 췌가반응 아지도-1-X: 알킨-12-X'
51	51	<u>Q-XDLSTRRLK-X'</u>	X = β - β' -디-페닐-Ala, X' = 7-아미노헵탄산	락탐 1-Gln: 11-X'
52	52	<u>qFDLSTRRLK-X</u>	q = D-글루타민, X = 7-아미노헵탄산	락탐 1-Gln: 11-X
53	53	<u>Q-XDXSTRRLK-X'</u>	X = β - β' -디-페닐-Ala, X' = 7-아미노헵탄산	락탐 1-Gln: 11-X'
54	54	<u>Q-FDLSTXRLK-X'</u>	X = n-부틸-아르기닌, X' = 7-아미노헵탄산	락탐 1-Gln: 11-X'
55	55	<u>SQFDLSTRRLKS</u>		결합없음

[0216]

메디토프 변이체는 전형적으로 5 내지 16개 아미노산, 예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개 아미노산 길이, 예를 들어 8 내지 13개 아미노산 길이, 예를 들어, 9 내지 12 아미노산 길이의 아미노산 서열 길이를 갖는다. 메디토프는 추가로 링커 또는 제제를 포함한 또 다른 문자, 예를 들어 또 다른 웹타이드와 (예를 들어, 융합 단백질 또는 웹타이드의 일부로서) 접합되거나 결합될 수 있다. 따라서, 이 경우에, 메디토프를 포함하는 화합물은 상기 문단에 기재된 길이 이상의 추가의 아미노산 잔기를 포함할 수 있으며, 여기서 메디토프 부분은 5 내지 16개 아미노산을 포함하고 복합체 또는 화합물은 추가의 아미노산을 포함한다. 예로서, 예를 들어 상기 서열 번호 31이 본원에 기재되어 있다.

[0217]

일부 실시양태에서, 변이체 메디토프는 환형 웹타이드이다 기타 실시양태에*, 이들은 선형 또는 비환형 웹타이드이다.

[0219]

메디토프는 예를 들어 하기 식을 갖는 웹타이드 또는 상기 웹타이드로부터 유도된 환형 웹타이드를 포함할 수 있다:

[0220]

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12 (화학식 VI),

[0221]

예를 들어, 상기 식에서,

[0222]

X1 = Cys, Gly, β -알라닌, 디아미노프로피온산, β -아지도알라닌이거나, 존재하지 않고;

[0223]

X2 = Gln \circ 거나 존재하지 않고;

[0224]

X3 = Phe, Tyr, β - β' -디페닐-Ala, His, Asp, 2-브로모-L-페닐알라닌, 3-브로모-L-페닐알라닌, 또는 4-브로모-L-페닐알라닌, Asn, Gln, 변형된 Phe, 수화 가능한 카보닐 함유 잔기; 또는 보론산 함유 잔기이고;

- [0225] X4 = Asp 또는 Asn이고;
- [0226] X5 = Leu; β - β '-디페닐-Ala; Phe; Trp; Tyr; 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신의 비천연 유사체; 수화 가능한 카보닐 함유 잔기; 또는 보론산 함유 잔기이고;
- [0227] X6 = Ser이고;
- [0228] X7 = Thr 또는 Ser이고;
- [0229] X8 = Arg, Ser, 변형된 Arg, 또는 수화 가능한 카보닐 또는 보론산 함유 잔기이고;
- [0230] X9 = Arg, Ala이고;
- [0231] X10 = Leu, Gln, Glu, β - β '-디페닐-Ala; Phe; Trp; Tyr; 페닐알라닌, 트립토판, 또는 티로신의 비천연 유사체; 수화 가능한 카보닐 함유 잔기; 또는 보론산 함유 잔기이고;
- [0232] X11 = Lys이고;
- [0233] X12 = Cys, Gly, 7-아미노헵탄산, β -알라닌, 디아미노프로파온산, 프로파르길글리신, 이소아스파트산이거나, 존재하지 않는다.
- [0234] 일부 측면에서, 변형된 Arg는 도 6에 나타낸 화학식의 구조를 갖는다. 일부 측면에서, 변형된 Phe은 페닐 고리로 편입된 하나 이상의 할로겐을 가진 Phe이다. 일부 측면에서, 화학식 VI는 서열 번호 1 또는 서열 번호 2가 아니다.
- [0235] 일부 실시양태에서, 메디토프는 화학식 VII의 구조를 갖는 웨타이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:
- [0236] <화학식 VI>
-
- [0237]
- [0238] 상기 식에서,
- [0239] "*"로 표시된 중심은 "R" 또는 "S" 배열이고;
- [0240] R^3 및 $R^{3'}$ 는 각각 독립적으로, H이거나, C_{1-4} 알킬, -OH, 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 경우에 따라 치환된 페닐이고;
- [0241] R^5 는:
- [0242] (A) 옥소, 아세탈, 케탈, -B(OH)2, 보론산 에스테르, 포스포네이트 에스테르, 오르то 에스테르, $-CO_2C_{1-4}$ 알킬, $-CH=CH-CHO$, $-CH=CH-C(O)C_{1-4}$ 알킬, $-CH=CH-CO_2C_{1-4}$ 알킬, $-CO_2H$, 및 $-CONH_2$ 기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-8} 알킬이거나;
- [0243] (B) 하기로 치환된 C_{1-4} 알킬 기이고:
- [0244] a) 각 페닐이 -OH, 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 경우에 따라 치환된 1 또는 2개의 페닐 기; 또는

[0245] b) 나프틸, 이미다졸, 또는 인돌 기

[0246] R⁶은 -C₁₋₄알킬-OH 또는 -C₁₋₄알킬-SH이고;

[0247] R⁷은 -C₁₋₄알킬-OH 또는 -C₁₋₄알킬-SH이고;

[0248] m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0249] R⁸은:

(a) -OH, -NRaRb, -N(Rc)C(O)Re, 또는 -N(Rc)C(=NRd)Re이고;

[0251] 여기서,

[0252] R^a는 H이고;

[0253] R^b는 H이거나, 옥소, 아세탈, 및 케탈, -B(OH)₂, -SH, 보론산 에스테르, 포스포네이트 에스테르, -CH=CH-CHO, -CH=CH-C(O)C₁₋₄알킬, -CH=CH-CO₂C₁₋₄알킬, -CO₂H, 또는 -CO₂C₁₋₄알킬 기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C₁₋₈ 알킬이고;

[0254] R_c는 H, C₁₋₈알킬, C₃₋₈시클로알킬, 분지형 알킬, 또는 아릴이고;

[0255] R_d는 H이거나, 각각이 -N₃, -NH₂, -OH, -SH, 할로겐, 옥소, 아세탈, 케탈, -B(OH)₂, 보론산 에스테르, 포스포네이트 에스테르, 오르토 에스테르, -CH=CH-CHO, -CH=CH-C(O)C₁₋₄알킬, -CH=CH-CO₂C₁₋₄알킬, -CO₂H, 및 -CO₂C₁₋₄알킬기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, C₃₋₈시클로알킬, 분지형 알킬, 또는 아릴 기이고;

[0256] R_e는 H; -NHR^d; 또는 각각 -N₃, -NH₂, -OH, -SH, 옥소, C₂₋₄아세탈, C₂₋₄케탈, -B(OH)₂, 보론산 에스테르, 포스포네이트 에스테르, 오르토 에스테르, -CH=CH-CHO, -CH=CH-C(O)C₁₋₄알킬, -CH=CH-CO₂C₁₋₄알킬, 및 -CO₂C₁₋₄알킬 기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C₁₋₁₂알킬, C₃₋₈시클로알킬, C₂₋₁₂알케닐, C₂₋₈알키닐, 또는 아릴 기이거나; 또는

[0257] (b) 옥소, 아세탈, 케탈, -B(OH)₂, 보론산 에스테르, -SH, -OH, 포스포네이트 에스테르, 오르토 에스테르, -CH=CH-CHO, -CH=CH-C(O)C₁₋₄알킬, -CH=CH-CO₂C₁₋₄알킬, 또는 -CO₂C₁₋₄알킬 기로 치환된 C₁₋₁₂ 알킬이고;

[0258] R⁹는 C₁₋₄알킬 또는 -C₁₋₂알킬렌- R^x이며;

[0259] 여기서 R^x는 -CO₂H, -CONH₂, -CH₂NHC(O)NH₂, 또는 -CH₂NHC(=NH)NH₂이고;

[0260] R¹⁰은:

[0261] (1) 옥소, 아세탈, 케탈, -B(OH)₂, 보론산 에스테르, 포스포네이트 에스테르, 오르토 에스테르, -CH=CHCHO, -CH=CH-C(O)C₁₋₄알킬, -CH=CH-CO₂C₁₋₄알킬, -CO₂C₁₋₄알킬, -CO₂H, 및 -CONH₂ 기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C₁₋₈ 알킬; 또는

[0262] (2) 1 또는 2개의 페닐 기, 또는 1개의 나프틸, 이미다졸, 또는 인돌 기로 치환된 C₁₋₄ 알킬 기이고, 여기서, 각 페닐은 -OH, 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 경우에 따라 치환되고;

[0263] n은 0 또는 1이고;

[0264] p는 0 또는 1이고;

[0265] X는 각각의 탄소가 옥소, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-CO_2H$, $-NH_2$, 또는 $-NHC(O)R^y$ 로 경우에 따라 치환된 C_{1-8} 알킬렌 또는 C_{2-8} 알케닐렌이며;

[0266] 여기서 상기 알킬렌의 1개의 탄소는 $-C(O)NH-$, 5원 헤테로아릴 고리, 또는 $-S-S-$ 로 경우에 따라 치환되고;

[0267] R^y 는 $-C_{1-4}$ 알킬, $-CH(R^z)C(O)-$, 또는 $-CH(R^z)CO_2H$ 이고,

[0268] 여기서 R^z 는 $-H$ 이거나 $-OH$, $-SH$, 또는 $-NH_2$ 로 경우에 따라 치환된 C_{1-4} 알킬이다.

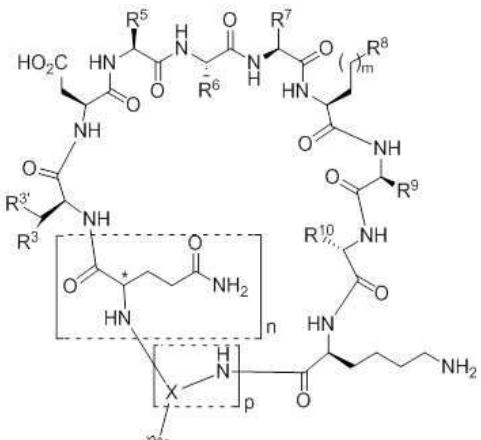
[0269] 일부 경우에, X는 각각의 탄소가 $-CO_2H$, $-NH_2$, 또는 $-NHC(O)R^y$ 로 경우에 따라 치환된 C_{1-8} 알킬렌 또는 C_{2-8} 알케닐렌이며, 여기서 상기 알킬렌의 1개의 탄소는 $-C(O)NH-$, 5원 헤테로아릴 고리, 또는 $-S-S-$ 로 경우에 따라 치환되고; Ry 는 $-C_{1-4}$ 알킬 또는 $-CH(R^z)CO_2H$ 이고; 여기서 R^z 는 $-H$ 이거나 $-OH$, $-SH$, 또는 $-NH_2$ 로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬인 것; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0270] 일부 경우에, 상기 메디토프는 서열 번호 1 또는 2가 아니거나, 상기 서열로부터 유래된 환형 웨타이드가 아니고/거나 메디토프 1 또는 2가 아니다.

[화학식 VI]의 메디토프의 일부 실시양태에서, m은 0, 1, 또는 2이다. 기타 실시양태에서, R^3 은 H 또는 폐닐이고 R^3' 는 폐닐, 2-브로모페닐, 3-브로모페닐, 또는 4-브로모페닐이다. 또 다른 실시양태에서, R^5 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 또는 tert-부틸이며, 이들은 각각 옥소, $-B(OH)^2$, $-CO^2H$, 또는 $-CONH^2$ 기로, 또는 각각 브로모 또는 클로로 치환기로 경우에 따라 치환된 1 또는 2개의 폐닐 기로 경우에 따라 치환된다. 또 다른 실시양태에*, R^8 은 $-OH$, $-NH_2$, $-N(Rc)C(O)R^e$, 또는 $-N(R^c)C(=N R^d)R^e$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^c 는 H 또는 메틸이고, R^d 는 H 또는 C_{1-4} 알킬이고, R^e 는 $C1-4$ 알킬, 또는 $-NH(C_{1-4}$ 알킬)이다. 다른 실시양태에서, R^9 는 $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CH_2NHC(O)NH_2$, 또는 $-CH_2NHC(=NH)NH_2$ 로 경우에 따라 치환된 메틸 또는 에틸이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 은 각각 옥소, $-B(OH)_2$, $-CO_2H$, 또는 $-CONH_2$ 기로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 또는 tert-부틸이다. 또 다른 실시양태에서, $-X-NH$ 가 $-Cys-Cys-$, $-Gly-Gly-$, $-C(O)(CH_2)_6-NH-$, $-\beta-Ala-\beta-Ala-$, $-C(O)CH(NH_2)CH_2CH=CHCH_2CH(CO_2H)-NH-$, $-C(O)CH(NH_2)CH_2NHC(O)CH_2CH(CO_2H)-NH-$, $-\beta-Ala-C(O)CH_2CH(CO_2H)-NH-$, 또는 $-C(O)CH(NH_2)CH_2$ -트리아지닐- $CH_2CH(CO_2H)-NH-$ 이다.

[0272] 일부 실시양태에서, 메디토프는 [화학식 VII]의 구조를 갖는 웨타이드이다:

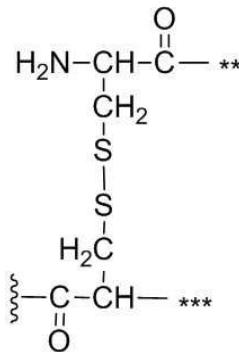
[화학식 VII]



[0274]

- [0275] R^1 및 R^2 은 각각 독립적으로, H이거나, C_{1-4} 알킬, $-OH$, 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 경우에 따라 치환된 페닐이고;
- [0276] R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로, H이거나, C_{1-4} 알킬, $-OH$, 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 경우에 따라 치환된 페닐이고;
- [0277] R^5 는: (A) 옥소, 아세탈, 케탈, $-B(OH)_2$, 보론산 에스테르, 포스포네이트 에스테르, 오르토 에스테르, $-CO_2C_{1-4}$ 알킬, $-CH=CH-CHO$, $-CH=CH-C(O)C_{1-4}$ 알킬, $-CH=CH-CO_2C_{1-4}$ 알킬, $-CO_2H$, 및 $-CONH_2$ 기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-8} 알킬이거나; (B) 하기로 치환된 C_{1-4} 알킬 기이고: a) 각 페닐이 $-OH$, 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 경우에 따라 치환된 1 또는 2개의 페닐 기; 또는 b) 나프틸, 이미다졸, 또는 인돌 기.
- [0278] R^6 은 $-C_{1-4}$ 알킬- OH 또는 $-C_{1-4}$ 알킬- SH 이다. R^7 은 $-C_{1-4}$ 알킬- OH 또는 $-C_{1-4}$ 알킬- SH 이다. m 은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.
- [0279] R^8 은 $-OH$, $-NRaRb$, $-N(Rc)C(O)Re$, 또는 $-N(Rc)C(=NRd)Re$ 이다. 여기서, R^a 는 H이다. R^b 는 H이거나, 옥소, 아세탈, 및 케탈, $-B(OH)_2$, $-SH$, 보론산 에스테르, 포스포네이트 에스테르, 오르토 에스테르, $-CH=CH-CHO$, $-CH=CH-C(O)C_{1-4}$ 알킬, $-CH=CH-CO_2C_{1-4}$ 알킬, $-CO_2H$, 또는 $-CO_2C_{1-4}$ 알킬 기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-8} 알킬이다. R_c 는 H, C_{1-8} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 분지형 알킬, 또는 아릴이다. R_d 는 H이거나, 각각이 $-N_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-SH$, 할로겐, 옥소, 아세탈, 케탈, $-B(OH)_2$, 보론산 에스테르, 포스포네이트 에스테르, 오르토 에스테르, $-CH=CH-CHO$, $-CH=CH-C(O)C_{1-4}$ 알킬, $-CH=CH-CO_2C_{1-4}$ 알킬, $-CO_2H$, 및 $-CO_2C_{1-4}$ 알킬 기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬, 분지형 알킬, 또는 아릴 기이다. R_e 는 H; $-NHR^d$; 또는 각각 $-N_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-SH$, 옥소, C_{2-4} 아세탈, C_{2-4} 케탈, $-B(OH)_2$, 보론산 에스테르, 포스포네이트 에스테르, 오르토 에스테르, $-CH=CH-CHO$, $-CH=CH-C(O)C_{1-4}$ 알킬, $-CH=CH-CO_2C_{1-4}$ 알킬, 및 $-CO_2C_{1-4}$ 알킬 기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-12} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, 또는 아릴 기이다. 대안적으로, R^8 은 옥소, 아세탈, 케탈, $-B(OH)_2$, 보론산 에스테르, $-SH$, $-OH$, 포스포네이트 에스테르, 오르토 에스테르, $-CH=CH-CHO$, $-CH=CH-C(O)C_{1-4}$ 알킬, $-CH=CH-CO_2C_{1-4}$ 알킬, 또는 $-CO_2C_{1-4}$ 알킬 기로 치환된 C_{1-12} 알킬이다.
- [0280] R^9 은 C_{1-4} 알킬 또는 $-C_{1-2}$ 알킬렌- R^x 이다. 여기서 R^x 는 $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CH_2NHC(O)NH_2$, 또는 $-CH_2NHC(=NH)NH_2$ 이다.
- [0281] R^{10} 은: (1) 옥소, 아세탈, 케탈, $-B(OH)_2$, 보론산 에스테르, 포스포네이트 에스테르, 오르토 에스테르, $-CH=CHCHO$, $-CH=CH-C(O)C_{1-4}$ 알킬, $-CH=CH-CO_2C_{1-4}$ 알킬, $-CO_2C_{1-4}$ 알킬, $-CO_2H$, 및 $-CONH_2$ 기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-8} 알킬; 또는 (2) 1 또는 2개의 페닐 기, 또는 1개의 나프틸, 이미다졸, 또는 인돌 기로 치환된 C_{1-4} 알킬 기이고, 여기서, 각 페닐은 $-OH$, 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 경우에 따라 치환된다.
- [0282] n 은 0 또는 1이다. p 는 0 또는 1이다.
- [0283] X는 (1) 본원에서 논의된 임의의 메디토프 고리화 전략으로부터 생성된 링커; (2) 치환된 알킬렌, 치환된 헤테로알킬렌, 치환된 시클로알킬렌, 치환된 헤테로시클로알킬렌, 치환된 아릴렌 또는 치환된 헤테로아릴렌 또는 (3) 각 탄소가 옥소, $-C(O)-$, NH_2 , $-NHC(O)-$ 또는 $-NHC(O)R^y$ 로 경우에 따라 치환된 C_{1-8} 알킬렌 또는 C_{2-8} 알킬렌이다. X C_{1-8} 의 한 개의 탄소는 $-C(O)NH-$, 5원 헤테로아릴 고리, 또는 $-S-S-$ 로 경우에 따라 치환된다. R^y 는 $-C_{1-4}$ 알킬 또는 $-CH(R^z)C(O)-$ 또는 $-CH(R^z)CO^2H$ 이다. R^z 는 H이거나, $-OH$, $-SH$, 또는 $-NH_2$ 로 경우에 따라 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬이다. 화학식 VII은 모두 적합한 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. (1)에서, X는 그의 화학적 3가성 때

문에, 그리고 X가 경우에 따라 상기에 개시된 추가의 치환기(예를 들어 -NH₂ 및 옥소)를 포함할 수 있기 때문에 치환된 링커로 생각된다. 일부 실시양태에*, X는:



[0284]

이다.

[화학식 VII]에서, **는 X에 부착된 글루타민에의 부착 지점을 나타내고 ***은 [화학식 VII]에서 X 및 라이신에 부착된 질소에의 부착 지점을 나타낸다. 기호 $\ddot{\wedge}$ 는 문자의 나머지 부분에 X가 부착하는 지점을 나타낸다.

[0285]

[화학식 VII]의 메디토프의 일부 실시양태에서, m은 0, 1, 또는 2이다. 기타 실시양태에서, R³은 H 또는 페닐이고 R^{3'}은 페닐, 2-브로모페닐, 3-브로모페닐, 또는 4-브로모페닐이다. 또 다른 실시양태에서, R⁵는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 또는 tert-부틸이며, 이들은 각각 옥소, -B(OH)², -CO²H, 또는 -CONH² 기로, 또는 각각 브로모 또는 클로로 치환기로 경우에 따라 치환된 1 또는 2개의 페닐 기로 경우에 따라 치환된다. 또 다른 실시양태에*, R⁸은 -OH, -NH₂, -N(Rc)C(O)R^e, 또는 -N(R^c)C(=N R^d)R^e이다. 또 다른 실시양태에서, R^c은 H 또는 메틸이고, R^d는 H 또는 C₁₋₄알킬이고, R^e는 C₁₋₄알킬, 또는 -NH(C₁₋₄알킬)이다. 다른 실시양태에서, R⁹는 -CO₂H, -CONH₂, -CH₂NHC(O)NH₂, 또는 -CH₂NHC(=NH)NH₂로 경우에 따라 치환된 메틸 또는 에틸이다. 또 다른 실시양태에서, R¹⁰은 각각 옥소, -B(OH)₂, -CO₂H, 또는 -CONH₂ 기로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 또는 tert-부틸이다. 또 다른 실시양태에서, -X-NH가 -Cys-Cys-, -Gly-Gly-, -C(O)(CH₂)₆-NH-, -β-Ala-β-Ala-, -C(O)CH(NH₂)CH₂CH=CHCH₂CH(CO₂H)-NH-, -C(O)CH(NH₂)CH₂NHC(O)CH₂CH(CO₂H)-NH-, -β-Ala-C(O)CH₂CH(CO₂H)-NH-, 또는 -C(O)CH(NH₂)CH₂-트리아지닐-CH₂-CH(CO₂H)-NH-이다.

1. 변형

[0287]

구조적 및 열역학적 데이터를 기초로 하여, 본원에 기재된 메디토프 1 및 2 내에 다수의 위치가, 전체 결합 친화도를 향상시키고/거나 본원에 기재된 또 다른 특성을 변경하기 위한, 예를 들어 상이한 천연 또는 비-천연 아미노산을 갖는, 변형을 위한 표적 부위로서 확인되었다. 이러한 변형은 헤드-투-테일(head-to-tail) 환형 락탐펩타이드를 생성하기 위한 cQFD 또는 cQYN의 변형, Arg8의 변형, 위치 3의 변형(예를 들어, cQFD 또는 이의 변이체의 Phe3)의 변형, Leu5의 변형, Leu10의 변형, 및/또는 수화 가능한 카보닐 작용기의 편입(도 2 참조)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본원에서 증명되는 바와 같이, cQFD의 원래 메디토프에서 Phe3, Leu5, 및 Arg8 각각의 알라닌으로의 돌연변이는 생성 화합물의 메디토프-이용가능 항체 결합 계면에 대한 친화도를 10-140배 감소시킨다. 일부 측면에서, 변이체 메디토프는 서열번호 1 또는 2의 메디토프 또는 [표 1] 또는 [표 2]에 열거된 기타 메디토프의 위치 1, 3, 5, 8, 10, 및 12 중 하나 이상에서 변형을 갖는 것들을 포함한다.

[0289]

a. 위치 8

[0290]

일부 실시양태에서, 메디토프 변이체는 메디토프 1 또는 2의 위치 8(Arg8)에 상응하는 위치에서 변형을 포함한다. 변형되지 않은 메디토프(cQFD; 서열번호 1)에서, Arg8은 연장되어, 메디토프-이용가능 항체 중쇄의 Q105의 중쇄 카보닐과 수소결합한다. 상기 잔기 가까이에 인접한 영역은 소수성이지만 용매에 노출된다. 일부 측면에서, 메디토프는 이 위치에서 변형된 잔기를 포함한다(예를 들어, 변형된 Arg8). 일부 예에서, 변형된 잔기는 메디토프-이용가능 항체 H-결합에 유용한 Arg8 잔기의 면역 작용성을 유지하며, 치환 또는 비치환된 소수

성 아암(arm)을 도입시켜 캐비티를 채운다. 이러한 변형은 리간드 도킹 계산에 의해 지지되는 바와 같이, 엔트로피 증가로 인하여, 결과적으로 결합을 상당히 증가시킨다. 이러한 변형은 N-알킬 구아니디늄기, 또는 알킬-아미딘 작용기를 사용하여 편입할 수 있다. 다른 경우에, 말단 N-원자의 치환된 기는 알킬 또는 아릴일 수 있으며, 여기서 알킬 또는 아릴 기의 각 위치는 말단 위치를 포함하여 기 내에서 추가의 작용기로 경우에 따라 치환될 수 있다. 한 예로, 도 1에 나타낸 구조를 갖는 변형된 아르기닌(변형된 Arg8)으로 메디토프의, 예를 들어 NH₂(도 1에서 NHR로 나타냄)상에 부틸 기를 가진 서열번호 1 또는 2의 메디토프의 Arg8을 치환한다. 일부 측면에서, 변이체 메디토프는 위치 8에서 n-부틸 아르기닌 또는 부틸아미딘 변형을 포함한다.

[0291] b. 위치 3

일부 실시양태에서, 메디토프 변이체는 메디토프 1의 위치 3, 예를 들어 Phe3에 상응하는 위치에서 변형을 포함한다. 메디토프 변이체 Phe3Tyr cQYN (서열번호 2)의 히드록실 기는 cQFD(서열번호 1)와 비교하여 Arg8 측쇄의 연장된 입체구조에서 변경을 갖는다. 본원에서 데이터는 Fab에 결합된 물과 유리한 수소 결합 네트워크의 형성을 시사한다. 엔탈피-유도된 최적화는 약물 설계에 있어서 수많은 소분자 접근법에서 성공적인 것으로 입증하였고 제공된 메디토프에서 엔트로피 증가를 조작하기 위한 기회가 있다. 일부 실시양태에서, 메디토프 설계에서 결과적으로 엔탈피 및/또는 엔트로피를 증가시키는 접근법은, 예를 들어, 결합을 최적화하는, 변이체 메디토프를 생성하는데 사용된다.

예를 들어, 메디토프-이용가능 항체에 결합된 경우, Phe3의 소수성 폐닐 고리는 메디토프-이용가능 항체 Fab의 측쇄 잔기의 상당한 극성의 배열로 둘러싸이게 된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 할로겐이 상기 잔기의 폐닐 고리에 도입되어, 극성 측쇄 잔기와 할로겐 결합 상호작용을 가능하게 한다. 할로겐 결합은 수소 결합과 유사하지만, 산소 원자와, 브롬 또는 염소(또는 기타 할로겐)와 같은 할로겐의 상호작용을 수반하는 비교적 강한 비-공유결합이다. 일부 측면에서, 상기 위치의 잔기는 할로겐 치환기를 편입하도록 변형된다. 일부 측면에서, 메디토프-이용 가능 항체와 할로겐 결합에 적합한 위치에, 예를 들어, 각각, 메디토프-이용가능 항체의 Tyr87 (경쇄), Gln38, 및/또는 Tyr91(중쇄) 위치에 브롬 원자가 위치하도록 하기 위해서 Phe3은 2-브로모-, 3-브로모-, 또는 4-브로모페닐알라닌으로 치환된다. 이러한 폐닐알라닌 유도체는 구입가능하며 일부 측면에서 고상 펩타이드 합성법(SPPS)에 의해 환형 펩타이드 메디토프 변이체에 편입된다. 대표적인 변이체 메디토프는 메디토프 1의 Phe3에 상응하는 위치에 2-브로모-L-페닐알라닌, 3-브로모-L-페닐알라닌, 또는 4-브로모-L-페닐알라닌을 포함하는 것들을 포함한다.

또 다른 예에서, 메디토프는 예를 들어, Phe3을 β , β' -디페닐알라닌으로 치환시켜 상기 위치에 추가의 폐닐기를 편입시킨다.

[0295] c. 위치 5 및 10(예를 들어, 메디토프 1 또는 2의 Leu5, Leu10)

일부 실시양태에서, 메디토프 변이체는 메디토프 1 또는 2의 위치 5 또는 10 (Leu5 또는 Leu10)에 상응하는 위치에서 변형을 포함한다. 본원에 나타낸 바와 같이, 메디토프 1의 Leu5 및 Leu10의 측쇄는 메디토프 이용 가능 Fab, 세특시맙에 소수성으로 접촉한다. 특정 실시양태에서, 메디토프의 한 가지 이상의 특성, 예를 들어, 친화도는 이들 위치중 하나 또는 둘 다에 상이한 천연 아미노산, 또는 비-천연 아미노산을 편입시켜, 예를 들어, 연장될 수 있는 표면 영역의 양을 변화시킴으로써, 변경된다. 한 실시양태에서, 천연 아미노산(Phe/Tyr/Trp) 및 비-천연 유사체 (예를 들어, β , β' -디페닐-L-알라닌, 또는 분지형 알킬, 나프틸과 같은 연장된 방향족, 또는 기타 소수성 기를 포함하는 측쇄를 편입시키는 아미노산)가 상기 위치중 하나 또는 둘 다에 SPPS를 통하여 체계적으로 도입된다.

2. 결합

특정 실시양태에서, 메디토프는 치료제, 진단 제제 또는 검출 가능한 제제와 같은 제제에 접합된다. 펩타이드는 임의의 적합한 수단, 예컨대 화학적 링커를 통해 작용제에 접합 될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학적 링커는 공유결합 링커이다. 일부 실시양태에서, 화학적 링커는 치환 또는 비치환 알킬렌, 치환 또는 비치환 헤테로 알킬렌, 치환 또는 비치환 시클로 알킬렌, 치환 또는 비치환 헤테로 시클로 알킬렌, 치환 또는 비치환 아릴렌 및/ 또는 치환 또는 비치환 헤테로 아릴렌을 포함한다.

특정 실시양태에서, 화학적 링커는 PEG 링커를 포함한다. 특정 실시양태에*, 화학적 링커는 펩타이드 링커(예를 들어, 글리신, 라이신, 티로신, 글루탐산, 아스파르트산 등과 같은 하나 이상의 천연 또는 비천연 아미노산)을 포함한다.

[0300] 화학적 링커는 N-말단, C-말단 및/또는 측쇄와 같은 임의의 적합한 위치에서 메디토프와 결합 할 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학적 링커는 N-말단에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 화학적 링커는 C-말단에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 메디토프는 화학적 링커가 N-말단 및 C-말단에 결합되는 하나 이상의 화학적 링커를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학적 링커는 아미노산 서열 -GGK를 포함한다.

[0301] 본원에 개시된 특정 실시양태에서, 화학적 링커는 항체-약물 접합체를 형성하기 위해 당업계에 알려지고 시판되는 링커를 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 특정 실시양태에서, 화학적 링커는 Ala-Ala-Asn-PAB, ALD-BZ-OSu, ALD-di-EG-OPFP, ALD-di-EG-OSu, ALD-mono-EG-OPFP, ALD-mono-EG-OSu, ALD-tetra-EG-OPFP, ALD-tetra-EG-OSu, ALD-tri-EG-OPFP, ALD-tri-EG-OSu, BCOT-di-EG-OPFP, BCOT-di-EG-Osu, BCOT-tetra-EG-OPFP, BCOT-tetra-EG-OSu, BCOT-tri-EG-OPFP, BCOT-tri-EG-Osu, Boc-NMe-DAE, BrAH, Br-di-EG-OSu, Br-tetra-EG-OSu, Br-tri-EG-OSu, COT-acetic acid, COT-di-EG-OPFP, COT-di-EG-OSu, COT-tetra-EG-OPFP, COT-tetra-EG-OSu, COT-tri-EG-OPFP, COT-tri-EG-OSu, DHA, DHH, Fmoc-Ala-Ala-Asn-PAB-PNP, Fmoc-Phe-Lys(Trt)-PAB-PNP, Fmoc-Val-Cit-PAB, Fmoc-Val-Cit-PAB-PNP, HAC, MAH, MAL-di-EG-OPFP, MAL-di-EG-OSu, MAL-HA-OSu, MAL-tetra-EG-OPFP, MAL-tetra-EG-OSu, MAL-tri-EG-OPFP, MAL-tri-EG-OSu, MBA, MC-Val-Cit-PAB-PNP, MDB, MEL-di-EG-OPFP, MEL-di-EG-OSu, MEL-tetra-EG-OPFP, MEL-tetra-EG-OSu, MEL-tri-EG-OPFP, MEL-tri-EG-OSu, MMC, N3BA, N3-di-EG-OPFP, N3-di-EG-OSu, N3-tetra-EG-OPFP, N3-tetra-EG-OSu, N3-tri-EG-OPFP, N3-tri-EG-OSu, PAB, PHA-di-EG-OPFP, PHA-di-EG-OSu, PHA-tetra-EG-OPFP, PHA-tetra-EG-OSu, PHA-tri-EG-OPFP, PHA-tri-EG-OSu, Phe-Lys(Fmoc)-PAB, Phe-Lys(Trt)-PAB, Py-ds-But-OPFP, Py-ds-But-OSu, Py-ds-dmBut-OPFP, Py-ds-dmBut-OSu, Py-ds-Prp-OPFP, Py-ds-Prp-OSu, and Val-Cit-PAB (ALB Materials Inc, Nevada, U.S.)로 이루어진 군에서 선택되는 것을 포함할 수 있다.

[0302] 접합된 메디토프 웹타이드의 비제한적인 예를 하기 표에 나타내었다.

이름	설명
DM1-MCC-cQFD (048-004)	Ac-CQFDLSTRRLRCGGGK-OH (SEQ ID NO: 307); C:C=disulfide-DM1
MMAD-PAB-cv-Glu-cQFD (048-002)	Ac-CQFDLSTRRLRCGGGK-OH (SEQ ID NO: 307); C:C=disulfide-MMAD
DM1-MCC-cQFD-Di-Ph-Ala (048-003)	Ac-CQFDXSTRRLRCGGGK (SEQ ID NO: 308); C:C=Disulfide; X=β,β-diphenyl-Ala -DM1
MMAD-PAB-cv-Glu-cQFD-Di-Ph-Ala (048-001)	Ac-CQFDXSTRRLRCGGGK (SEQ ID NO: 308); C:C=Disulfide; X=β,β-diphenyl-Ala-MMAD
MMAD-PAB-cv-Glu-MB-002-203	MMAD conjugated photoactivatable long cQFD photo-Met 10; 1505048089
MMAD-PAB-cv-Glu-MB-002-204	MMAD conjugated photoactivatable long cQFD photo-Met 9; 1505048087
MMAD-PAB-cv-Glu-MB-002-205	MMAD conjugated photoactivatable long cQFD photo-Met 8; 1505048088
MMAD-cv-PAB-MB-002-206	MMAD conjugated photoactivatable long cQFD azido-Phe 6; 1509048150
MMAD-cv-PAB-MB-002-208	MMAD conjugated photoactivatable long cQFD azido-Phe 3;
MMAD-cv-PAB-MB-002-209	MMAD conjugated photoactivatable long cQFD azido-Phe 10;
MMAD-cv-PAB-MB-002-210	MMAD conjugated photoactivatable long cQFD benzoyl-Phe 3;
MMAD-cv-PAB-MB-002-211	MMAD conjugated photoactivatable long cQFD benzoyl-Phe 10;
Ac-CQFDLSTRRXRCGGGK-MCC-DM1	DM1 conjugated photoactivatable long cQFD photo-Met 10
Ac-CQFDLSTRRXRCGGGK-PEG4-vc-PAB-duocarmycin SA	Duocarmycin SA conjugated photoactivatable long cQFD photo-Met 10
Ac-CQFDLSTRRXRCGGGK-Glu-Val-Ala-PAB-PBD	PBD conjugated photoactivatable long cQFD photo-Met 10
Ac-CQFDLSTRRXRCGGGK-linker-alpha-Amanitin	Amanitin conjugated photoactivatable long cQFD photo-Met 10

[0303] MMAD: Monomethyl auristatin D

[0304]

[0305] 3. 대안적인 고리화 전략 및 다이설파이드 가교의 대체

- [0306] 특정의 실시양태에서, 변이체 메디토프는 cQFD 및 cQYN에서와 같이, 다이설파이드 가교를 포함한다. 디설파이드 가교는 2개의 시스테인 잔기의 측쇄 반응에 의해 형성될 수 있다. 특정의 실시양태에서, 메디토프, 예를 들어, 메디토프 1 또는 2에서 다이설파이드 가교는 대안적인 결합으로 대체되거나 제거된다. 따라서, 변이체 메디토프 중에는 또 다른 결합을 갖거나 본래 메디토프의 다이설파이드 가교가 결여되어 있는 것들이 있다.
- [0307] 일부 측면에서, 아미노산 쇄(chain) 내에 하나 이상의 비천연 아미노산 사이에 결합이 만들어 진다. 비천연 아미노산으로 만들어질 수 있는 결합의 예는 (i) 알데히드 또는 케톤을 포함하는 잔기와 아민 기를 포함하는 잔기의 반응(여기서 아민 질소는 $-NH_2$ 또는 알킬옥시 기로 치환됨)의 반응(예를 들어, p-아세틸페닐알라닌, m-아세틸페닐알라닌, 또는 p-(3-옥소부타노일)-L-페닐알라닌 잔기와 p-(2-아미노-3-히드록시에틸)-페닐알라닌 잔기의 반응)으로 만들어지는 안정한 히드라존 또는 옥심-기반 결합, (ii) 페닐셀레니딜알라닌의 편입에 의한 반응성 인티올, (iii) p-벤조일-L-페닐알라닌의 편입에 의한 벤조페논을 함유하는 UV 가교 결합제, (iv) p-이소프로필티오카보닐-페닐알라닌 또는 p-에틸티오카보닐-페닐알라닌의 편입에 의한 반응성인 아민, (v) 예를 들어, 아지드 기를 포함하는 잔기를 알킨 기를 포함하는 잔기와 후이스겐(Huisgen) 고리화 첨가반응을 통하여 반응시켜(예를 들어, p-프로파르길옥시페닐알라닌 잔기와 p-아지도페닐알라닌 잔기의 반응) 만들어진 헤테로시클릭 결합, 예를 들어 트리아진, 티아졸, 티아졸리딘, 또는 옥사졸 결합; (vi) 한 잔기 내 산 기와 또 다른 잔기 내 아민 기의 반응에 의해 만들어진 아미드 결합; (vii) 한 잔기 내 산 기와 또 다른 잔기 내 세린과 같은 알코올과의 반응에 의해 만들어진 에스테르 결합; (viii) 각각 말단 올레핀을 포함하는 2개 잔기의 반응, 예를 들어, 올레핀 복분해 반응(예를 들어, 2개의 알릴 글리신 잔기 또는 2개의 N-알릴 치환된 아미노산의 반응)에 의해 만들어진 이중결합, 또는 (VII) 당 업계에 공지된 적합한 잔기의 임의의 기타 쌍의 반응에 의해 만들어진 것을 포함하는 결합을 포함한다. 리뷰를 위하여, 예를 들어 문헌(Davies, J.S., "The Cyclization of Peptides and Depsipeptides," J. Peptide Sci. 2003, 9, 471-501)을 참고한다. 일부 실시양태에서, 메디토프는 반응성 기를 Fab에 편입된 비천연 아미노산, 예를 들어 p-아세틸페닐알라닌으로 향하도록 할 수 있다.
- [0308] 메디토프의 다양한 고리화 방법을 이용하여, 예를 들어, 생체 내 안정성을 제공하고 후속되는 접합 화학을 화학 선택적으로 제어할 수 있다. 일부 실시양태에*?*, 고리화 전략은 헤드-투-테일 락탐 고리화(비환형 웨타이드의 말단 잔기 사이에서) 및/또는 다른 잔기 사이의 락탐 결합을 포함한 락탐 고리화 전략이다. 락탐 형성은 또한 글리신, β -Ala, 7-아미노헵탄산 등과 같은 잔기를 비환형 메디토프 고리화 전구체에 편입시켜 상이한 락탐 고리 크기와 연결 방식을 생성시킬 수 있다. "클릭" 화학 및 올레핀 복분해와 같은 추가적인 고리화 전략이 또한 사용될 수 있다(도 2의 오른쪽 박스 참조). 이 같은 웨타이드와 웨타이드 모방체 고리화 방법은 당 업계에 잘 알려져 있다.
- [0309] 일부 실시양태에서, 락탐 결합을 포함하는 메디토프는 생체 내에서 더욱 안정한데, 예를 들어 다른 결합을 갖는 메디토프와 비교하여 생체 내에서 더욱 안정한 결합을 갖는다.
- [0310] 일부 실시양태에서, 비환형 웨타이드의 말단 잔기는 반응하여 환형 메디토프, 예를 들어, 환형 메디토프 변이체를 형성한다. 기타 실시양태에서, 잔기 3과 11 및 4와 11 사이를 포함하여, 다른 위치는 고리화가 일어나기 쉽다. 따라서, 일부 측면에서, 메디토프는 예를 들어, 12개-아미노산 웨타이드의 잔기 3과 11 사이 및/또는 4와 11 사이와 같이, N-말단 및 C-말단을 제외한 잔기 사이에서 형성된 결합을 포함한다.
- [0311] 일부 실시양태에서, 메디토프, 예를 들어, 변이체 메디토프는 반응성 아민 작용기(예를 들어, Lys11)를 포함하며, 이는 예를 들어, 스캐폴드 또는 링커 또는 제제, 예를 들어 진단제, 예를 들어 영상화제, 또는 본원에 기재된 치료제에 메디토프 변이체의 후속되는 접합에 사용될 수 있다. 예를 들어, 도 3은 FACS 분석을 위해 플루오레세인을 메디토프 변이체에 접합시키는 절차를 나타내며; 이 전략은 생체 내 PET 영상화를 위한 DOTA를 포함한, 기타 영상화제 및 기타 제제에 적용될 수 있다.
- [0312] **C. 메디토프-이용가능 항체**
- [0313] 본 발명은 메디토프 결합 부위를 통하여 하나 이상의 메디토프에 결합할 수 있는 메디토프-이용가능 항체 및 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 경우에, 메디토프-이용가능 항체는 서열번호 1 또는 2(메디토프 1 또는 2)의 환형 웨타이드 및/또는 이들의 하나 이상의 변이체, 예를 들어 메디토프 1, 2, 16-18, 23, 29, 31, 32, 36, 39, 42, 43, 45, 46, 51, 52, 54, 또는 55(서열 번호 1, 2, 16-18, 23, 29, 31, 32, 36, 39, 42, 43, 45, 46, 51, 52, 54, 또는 55에 개시된 서열을 갖는 웨타이드를 기본으로 하는 메디토프), 또는 일부 경우에는, 메디토프 1, 2 또는 15-55 중 임의의 메디토프 및/또는 서열번호 186-190 및 207 중 임의의 서열의 메디토프에 결합한다. 제공된 메디토프-이용가능 항체 중에는 세특시맙의 친화도와 유사한 친화도로 메디토프 또는 메디토프

들에 결합하는 것들이 있다. 예를 들어, 특정의 측면에서, 항체는 약 10 μM 이하, 약 5 μM 이하, 또는 약 2 μM 이하, 약 1 μM 이하, 약 500, 400, 300, 200, 100 nM 이하 또는 그 미만, 예를 들어 약 200 피코몰 이하의 해리 상수로 메디토프(들)에 결합한다. 일부 경우에, 해리 상수, 예를 들어 본원에 열거된 임의의 해리 상수는 특정 기술, 예를 들어 표면 플라즈몬 공명(SPR), 등은 적정 열량측정법(ITC), 형광, 형광 편광, NMR, IR, 열량측정 적정법; 동역학 배제법(Kinetic exclusion); 원이색성(Circular dichroism), 시차 주사 열량측정법, 또는 기타 공지의 방법을 이용하여 측정된다. 예를 들어, 일부 경우에, 유사체 또는 메디토프는 SPR로 측정된바 또는 ITC로 측정된바 또는 이를 방법들 중 임의의 방법에 의해 측정된바, 약 10 μM 이하, 약 5 μM 이하, 또는 약 2 μM 이하, 약 1 μM 이하, 약 500, 400, 300, 200, 100 nM 이하, 또는 그 미만의 결합 상수를 나타낸다.

[0314]

일부 예에서, 메디토프 결합 부위는 단클론 항체 세톡시맙의 구조적 특징이다. 따라서, 일부 경우에, 메디토프 결합 부위는 세톡시맙의 메디토프 결합 부위 내에 잔기에 상응하는 잔기를 포함한다. x-선 결정학 분석은 서열 번호 1의 웨타이드가 중쇄 및 경쇄의 다양한 잔기에 의해 정의된(도 4a 및 도 5 참조), 세톡시맙 Fab 단편의 중앙 캐비티 내의 메디토프 결합 부위에 ~ 700 nM의 결합 상수로 결합한다는 것을 밝혔다.

[0315]

특정의 실시양태에서, 메디토프와 세톡시맙 결합 부위 사이의 고유 상호작용을 이용하여 추가의 메디토프-이용 가능 항체를 생성한다. 일부 실시양태에서, 메디토프-이용가능 항체는 세톡시맙(때로는 주형 항체로 언급됨) 이외의 항체, 예를 들어 세톡시맙의 CDR과 구별되는 적어도 하나의 CDR을 갖는 항체를 변형시켜, 하나 이상의 제공된 메디토프, 예를 들어 서열번호 1 또는 2의 메디토프, 또는 이의 변이체에 결합하는 능력을 부여하여 생성된다.

[0316]

주형 항체는 인간 또는 인간화 항체 또는 생쥐 항체일 수 있다. 일 측면에서, 변형은 주형 항체를 메디토프-이용가능하게 만들기 위해서 Fab 단편의 중앙 캐비티 내, 전형적으로 중쇄 및 경쇄 가변 영역 및/또는 불변 영역 내 골격 영역(FR) 내에 잔기를 치환하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 주형 항체가 인간 또는 인간화 항체일 경우, 변형은 일반적으로 중쇄 및 경쇄 가변 영역 FR 내 잔기에서 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 잔기는 세톡시맙에 존재하는 상응하는 잔기 또는 비슷한 아미노산으로 치환된다. 따라서, 특정 실시양태에서, 인간 또는 인간화 항체의 FR 내 잔기는 상응하는 쥐과(murine) 잔기로 치환된다; 특정 실시양태에서, 이들은 기타 잔기, 예를 들어 메디토프와 상호작용하기 위한 유사한 작용기를 갖는 잔기로 치환된다. 전형적으로, 상응하는 쥐과(또는 기타) 잔기로 치환된 잔기는 중심 Fab 캐비티 내에서 발견되고, 따라서 면역계에 노출되지 않는다. 이와 같이, 일부 실시양태에서, 인간 또는 인간화 항체에서 아미노산 치환의 도입은 인간 피험체로 전달과 관련하여 변형된 주형 항체의 항원성을 증가시키지 못하거나 실질적으로 증가시키지 못한다. 게다가, 항원성 예측 알고리즘을 추가로 사용하여 점 돌연변이를 가진 인간 서열이 항원성을 갖지 않는다는 것을 나타낼 수 있다.

[0317]

일부 실시양태에서, 메디토프 결합 부위에서 치환되는 하나 이상의 잔기는 자가-가교결합 항체에 특정 메디토프, 즉, 자유 메디토프, 링커를 통해 항체에 결합된 메디토프, 또는 둘 모두에 대한 특이적 결합 친화력을 부여하도록 선택된다. 예를 들어, 자가-가교결합 항체의 일부 실시양태는 제1 메디토프에 대해 높거나 증가된 친화력 및 제2 메디토프에 대해 낮거나 감소된 친화력을 나타내는 메디토프 결합 부위를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 메디토프는 자유 메디토프이고, 제2 메디토프는 본원에 기술된 바와 같이 링커를 통해 자가-가교결합 항체에 부착된다. 이러한 실시 양태는 예를 들어 자유 메디토프를 사용하여 항체의 자가-가교결합을 제어하거나 변조할 때 유리할 수 있다. 다른 실시양태에서, 제1 메디토프는 링커를 통해 자가-가교결합 항체에 부착되고, 제2 메디토프는 자유 메디토프이다. 이러한 실시 양태는, 예를 들어 고농축 자유 메디토프를 사용할 때 및/또는 항원 수준 또는 농도가 낮거나 감소될 때 유리할 수 있다.

[0318]

일부 실시양태에서, 대체되는 하나 이상의 잔기는 카밧 넘버링(그 전문이 본원에 참고로 포함된 문헌(Kabat E.A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition. NIH Publication No. 91-3242) 참조)에 따라, 경쇄 골격 잔기 10, 39-43, 83, 85, 100 및/또는 104, 및/또는 카밧 넘버링에 따라, 중쇄 골격 잔기 번호 40, 89 및 105로부터 선택된다. 일반적으로, 달리 명시되지 않는다면, 항체의 중쇄 또는 경쇄 내 아미노산 위치는 카밧 넘버링을 참고한다. 또한, 본원에 기재된 세톡시맙의 잔기에 상응하는 기타 항체 내 잔기, 예를 들어 세톡시맙 메디토프 결합 부위 내 잔기는 본 개시내용 안에 포함된다. 일부 실시양태에서, 경쇄 잔기 9, 10, 39, 40, 41, 42, 43, 83, 85, 100, 및/또는 104, 및/또는 중쇄 잔기 40, 89, 및/또는 105에 상응하는 주형 항체 내 잔기는 예를 들어, 세톡시맙 내 이들 위치에 존재하는 아미노산으로 대체된다. 일부 실시양태에서, 메디토프-이용가능 항체는 이의 경쇄 골격 영역 내에서(또는 하나 이상의 상기 FR, 예를 들어, FR-L1, FR-L2, FR-L3, 및/또는 FR-L4 내에서) 주형 항체의 경쇄 골격 영역(또는 각각의 하나 이상의 FR-L(들))과 적어도 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 동일성을 포함하고/거나; 이의 중쇄 골격 영역 내에서(또는 하나 이상의 상기 FR, 예

를 들어, FR-H1, FR-H2, FR-H3, 및/또는 FR-H4 내에서) 주형 항체의 중쇄 골격 영역(또는 각각의 하나 이상의 FR-H(들))과 적어도 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 동일성을 포함하고/거나; 이의 VH 영역 내에서, 주형 항체의 VH 영역과 적어도 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 동일성을 포함하고/거나; 이의 VL 영역 내에서, 주형 항체의 VL 영역과 적어도 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 동일성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 주형 항체와 비교하여 중쇄 및/또는 경쇄 내 하나 이상, 예를 들어 전체 CDR 내에서 전부 또는 적어도 95, 96, 97, 98, 또는 99% 동일성을 포함한다. 일부 측면에서, 항체는 주형 항체와 비교하여 경쇄(예를 들어, FR-L) 내에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 변형을 포함하고/거나 주형 항체와 비교하여 중쇄(예를 들어, FR-H) 내에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 변형을 포함한다.

[0319] 일 실시양태에서, 대체된 하나 이상의 잔기는 카밧 넘버링에 따라 40, 41, 83 및 85를 포함하는, 그러나 이에 제한되지 않는, 경쇄 골격 잔기이다. 일 실시양태에서, 경쇄 잔기 40은 트레오닌으로 대체되고; 경쇄 잔기 41은 아스파라긴으로 대체되며, 경쇄 잔기 83은 이소류신 또는 발린으로 대체되고/거나 경쇄 잔기 85는 아스파테이트로 대체된다. 한 실시양태에서, 경쇄 잔기 40은 트레오닌으로 대체되고; 경쇄 잔기 41은 아스파라긴으로 대체되며, 경쇄 잔기 83은 글루타메이트로 대체되고/거나 경쇄 잔기 85는 아스파테이트로 대체된다. 특정 예에서, 경쇄 골격 Pro40은 Thr(P40T) 또는 Ser(P40S)으로 대체되고, 경쇄 골격 Gly41은 Asn(G41N)으로 대체되며, 경쇄 골격 잔기 Phe83은 Ile(F83I) 또는 Val(F83V) 또는 글루타메이트(F83E)로 대체되고 경쇄 골격 Thr85는 Asp(T85D) 또는 Asn(T85N)으로 대체된다. 예를 들어, 세톡시맙을 포함하는 일부 실시양태에서, 경쇄 골격 골격 잔기 Ile83은 글루타메이트(I83E)로 대체된다.

[0320] 따라서, 제공된 메디토프-이용가능 항체 중에는 세톡시맙 또는 기타 메디토프-이용가능 항체, 예를 들어 메디토프-이용가능 트拉斯투주맙 및 메디토프-이용가능 M5A를 포함하여 본원에 기재된 것의 메디토프 결합 부위 내 위치에 상응하는 잔기에서 하나 이상의 변형, 전형적으로 아미노산 치환을 갖는 항체가 있다. 상기 항체 중에는 카밧 넘버링에 따라, 위치 40에서 트레오닌, 세린 또는 아스파테이트, 위치 41에서 글리신 이외의 잔기, 및 위치 85에서 아스파테이트 또는 아스파라긴이 있는 VL 영역을 갖는 것들, 예를 들어, 위치 40에서 트레오닌, 위치 41에서 아스파라긴, 및 위치 85에서 아스파테이트를 갖는 VL 영역을 갖는 항체가 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 카밧 넘버링에 따라, 위치 40에서 세린과 위치 89에서 이소류신을 갖는 VH 영역 및/또는 위치 40에서 세린 또는 프롤린과 위치 89에서 이소류신, 티로신, 메티오닌, 페닐알라닌, 또는 트립토판을 갖는 VH 영역을 갖는다. 일부 실시양태에서, VL 영역은 위치 10에서 이소류신 또는 류신, 및/또는 위치 83에서 이소류신 또는 위치 83에서 글루타메이트를 갖는다. 일부 실시양태에서, VL 영역은 위치 9에서 발린 또는 이소류신 및/또는 위치 100에서 글루타민 이외의 잔기를 갖는다.

[0321] 일부 실시예에서, VL 영역은 카밧 넘버링에 따라, 위치 9에서 발린 또는 이소류신, 위치 10에서 이소류신 또는 류신, 위치 39에서 아르기닌, 위치 40에서 트레오닌, 위치 41에서 아스파라긴, 위치 42에서 글리신, 위치 43에서 세린, 위치 83에서 이소류신 또는 글루타메이트, 위치 85에서 아스파테이트, 및 위치 100에서 알라닌을 가지며; VH 영역은 위치 40에서 세린 및 위치 89에서 이소류신을 갖는다. 일부 실시예에서, VL 영역은 카밧 넘버링에 따라, 위치 40에서 프롤린, 위치 41에서 글리신, 또는 위치 85에서 트레오닌을 포함하지 않고/거나 VH 영역은 카밧 넘버링에 따라, 위치 40에서 아스파라긴 또는 알라닌 또는 위치 89에서 발린을 포함하지 않는다. 일부 실시예에서, VL 영역은 카밧 넘버링에 따라, 위치 10에서 세린, 위치 40에서 프롤린, 위치 41에서 글리신, 위치 83에서 페닐알라닌, 또는 위치 85에서 트레오닌을 포함하지 않고/거나 VH 영역은 위치 40에서 아스파라긴 또는 알라닌 또는 위치 89에서 발린을 포함하지 않는다.

[0322] 일부 측면에서, 항체는 카밧 넘버링에 따라, P8, V9 또는 I9, I10 또는 L10, Q38, R39, T40, N41, G42, S43, P44, R45, D82, I83, A84, D85, Y86, Y87, G99, A100, G101, T102, K103, L104, E105, R142, S162, V163, T164, E165, Q166, D167, S168, 및 Y173을 갖는 경쇄, 및/또는 카밧 넘버링에 따라, Q6, P9, R38, Q39, S40, P41, G42, K43, G44, L45, S84, D86, T87, A88, I89, Y90, Y91, W103, G104, Q105, G106, T107, L108, V109, T110, V111, Y147, E150, P151, V152, T173, F174, P175, A176, V177, Y185, S186, 및 L187을 갖는 중쇄를 갖는다.

[0323] 일부 측면에서, 항체는 카밧 넘버링에 따라, P8, V9 또는 I9, I10 또는 L10, Q38, R39, T40, N41, G42, S43, P44, R45, D82, E83, A84, D85, Y86, Y87, G99, A100, G101, T102, K103, L104, E105, R142, S162, V163, T164, E165, Q166, D167, S168, 및 Y173을 갖는 경쇄, 및/또는 카밧 넘버링에 따라 Q6, P9, R38, Q39, S40,

P41, G42, K43, G44, L45, S84, D86, T87, A88, I89, Y90, Y91, W103, G104, Q105, G106, T107, L108, V109, T110, V111, Y147, E150, P151, V152, T173, F174, P175, A176, V177, Y185, S186, 및 L187을 갖는 중쇄를 갖는다.

[0324] 일부 실시양태에서, 메디토프-이용가능 항체는 항체, 예를 들어 인간 또는 인간화 항체, 예를 들어, 트拉斯투주 맙의 경쇄 내 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 11개 잔기를 예를 들어 세툭시맙 내 상응하는 위치(카밧 넘버링기준)와 유사하도록, 변이시켜 생성된다. 일부 측면에서, 상기 항체는 인간 또는 인간화 서열에 비해, 카밧 넘버링을 기준으로 하여, 경쇄의 위치 9, 10, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 83, 85, 및 100에서 돌연변이된 잔기를 포함한다. 한 측면에서, 메디토프-이용가능 항체의 경쇄는 카밧 넘버링을 기준으로 V9 또는 I9, I10 또는 L10, R39, T40, N41, G42, S43, R45, I83 또는 E83, D85, 및 A100, 예를 들어: V9, I10, R39, T40, N41, G42, S43, R45, I83, D85, 및 A100을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 그 외 인간 또는 인간화 항체이다.

[0325] 일부 실시양태에서, 메디토프-이용가능 항체는 항체, 예를 들어 인간 또는 인간화 항체, 예를 들어, 트拉斯투주 맙의 중쇄 내 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 11개 잔기, 예를 들어 1 또는 2개 잔기를, 예를 들어 세툭시맙 내 상응하는 위치(카밧 넘버링기준)와 유사하도록, 변이시켜 생성된다. 일부 측면에서, 상기 항체는 인간 또는 인간화 서열에 비해, 카밧 넘버링을 기준으로 하여, 중쇄 내 위치 40 및 89에서 돌연변이된 잔기를 포함한다. 한 측면에서, 중쇄는 카밧 넘버링을 기준으로 S40 및 I89를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 그 외 인간 또는 인간화 항체이다.

[0326] 일부 실시양태에서 메디토프-이용가능 항체는, 예를 들어 인간화 또는 인간 서열과 비교하여 13개의 돌연변이를 포함한다. 한 측면에서, 메디토프-이용가능 항체는 인간화 또는 인간 서열과 비교하여 11개의 돌연변이를 갖는 경쇄 및 2개의 돌연변이를 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 측면에서, 항체는 카밧 넘버링을 기준으로 경쇄 내 V9 또는 I9, I10 또는 L10, R39, T40, N41, G42, S43, R45, I83, D85, 및 A100 및 중쇄 내 S40 및 I89를 포함한다. 일부 측면에서, 항체는 카밧 넘버링을 기준으로 경쇄 내 V9 또는 I9, I10 또는 L10, R39, T40, N41, G42, S43, R45, E83, D85, 및 A100 및 중쇄 내 S40 및 I89를 포함한다. 일부 측면에서, 항체는 카밧 넘버링을 기준으로 경쇄 내 V9, I10, R39, T40, N41, G42, S43, R45, I83, D85, 및 A100 및 중쇄 내 S40 및 I89를 포함한다. 일부 측면에서, 항체는 카밧 넘버링을 기준으로 경쇄 내 V9, I10, R39, T40, N41, G42, S43, R45, E83, D85, 및 A100 및 중쇄 내 S40 및 I89를 포함한다. 일부 측면에서, 항체는 카밧 넘버링을 기준으로 경쇄 내 V9, I10, R39, T40, N41, G42, S43, R45, E83, D85, 및 A100 및 중쇄 내 S40 및 I89를 포함한다. 일부 측면에서, 항체는 카밧 넘버링을 기준으로 경쇄 내 V9, I10, R39, T40, N41, G42, S43, R45, E83, D85, 및 A100 및 중쇄 내 S40 및 I89를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 및/또는 이의 골격 영역은 그 외 인간 또는 인간화 항체이다.

[0327] 다른 실시양태에서, 메디토프-이용가능 항체는 전형적으로 메디토프-이용가능 항체, 예를 들어 본원에 기재된 임의의 메디토프-이용가능 항체의 중쇄 및/또는 경쇄의 하나 이상의 상보성 결정 영역(CDR)(예를 들어, 하나 이상의 CDR 1-3)을 기타 CDR, 예를 들어 기존의 또는 신규 항체의 CDR로 대체하도록 변형시킴에 의한 CDR 이식(grafting)을 통하여 생성된다. CDR 이식은, 예를 들어, 생쥐와 같은 비-인간 종에서 생성된 항체의 CDR을 인간 항체 골격에 이식하여, 인간화 단클론 항체를 제조하기 위한 표준 실시법이다. 미국 특허 제5,558,864호 및 제8,133,982호; 문헌(Kettleborough et al., "Humanization of a mouse monoclonal antibody by CDR-grafting: the importance of framework residues on loop conformation," Protein Eng., 4:773-783 (1991))을 참조한다. 따라서, 특정 실시양태에서, 메디토프-이용가능 항체의 항원 특이성은 기존의 또는 신규 생성된 관심 항체의 CDR을 이식하여 변경된다. 또한, 제공된 메디토프-이용가능 항체 중에 상기 CDR-이식된 메디토프-이용가능 항체가 있다.

[0328] 일부 실시양태에서, 메디토프-이용가능 항체는 본원에 기재된 항체 중 하나(예를 들어, 세툭시맙, 메디토프-이용가능 트拉斯투맙, 또는 메디토프-이용가능 M5A(항-CEA) 항체)를 주형 서열로 사용하고, 이를 변경, 예를 들어, 이의 항원-결합 특징을 변경하는 공지된 하나 이상의 항체 조작법을 수행하고, 독특한 특징을 갖는 메디토프-이용가능 항체를 생산하여 생성된다. 항원 결합 및 기타 특성을 변경하는데 전형적으로 이용되는 공지된 항체 조작법은 오류유발(error-prone) PCR, 스파이크(spiked) PCR, 부위-지정 돌연변이 유발법, 파아지 디스플레이 및 기타 선별 방법을 포함한, 다양한 시험관 내 무작위 배정(in vitro randomization), 친화도 성숙, 및 선별 방법을 포함한다. 상기 방법을 수행하기 위한, 구조물, 라이브러리, 및 GPI-연관 발현 시스템을 포함한 발현 시스템이 또한 제공된다. 따라서, 특정의 실시양태에서, 제공된 메디토프-이용가능 항체는 메디토프-이용가능 항체, 예를 들어 세툭시맙, 메디토프-이용가능 트拉斯투주맙, 또는 메디토프-이용가능 M5A의 골격 영역 또는 영역들(FR)(또는 상기 항체의 FR(들)과 적어도 대략 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 동일성을 갖는 FR(들)을 갖는 경쇄 및/또는 중쇄 가변 영역을 갖는다. 일부 측면에서, 상기 항체는 메디토

프-이용가능 항체의 CDR과 구별되는 하나 이상의 CDR을 갖는다.

- [0329] 예를 들어, 일부 실시양태에서, VL 영역은 서열번호 71에 개시된 경쇄 서열의 경쇄 골격 영역(FR) 1(FR-L1), FRL2, FR-L3, 및/또는 FR-L4(또는 서열 번호 71의 FR-L1, FR-L2, FR-L3, 및/또는 FR-L4와 적어도 대략 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99% 동일한 FR-L1, FR-L2, FR-L3, 및/또는 FR-L4), 및 일부 측면에서, 서열번호 71에 개시된 경쇄 서열의 CDR과 구별되는 적어도 하나의 CDR을 포함하는 아미노산 서열을 갖고/거나; VH 영역은 서열 번호 72에 개시된 중쇄 서열의 중쇄 FR1(FR-H1), FR-H2, FR-H3, 및/또는 FRH4(또는 서열 번호 72의 FR-H1, FR-H2, FR-H3, 및/또는 FR-H4와 적어도 대략 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99% 동일한 FR-H1, FR-H2, FR-H3, 및/또는 FR-H4), 및 일부 측면에서 서열번호 72에 개시된 중쇄 서열의 CDR과 구별되는 적어도 하나의 CDR을 갖는 아미노산 서열을 갖는다.
- [0330] 일부 실시양태에서, VL 영역은 서열번호 9에 개시된 경쇄 서열의 경쇄 골격 영역(FR) 1(FR-L1), FRL2, FR-L3, 및/또는 FR-L4(또는 서열번호 9의 FR-L1, FR-L2, FR-L3, 및/또는 FR-L4와 적어도 대략 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99% 동일한 FR-L1, FR-L2, FR-L3, 및/또는 FR-L4), 및 일부 측면에서, 서열 번호 9에 개시된 경쇄 서열의 CDR과 구별되는 적어도 하나의 CDR을 포함하는 아미노산 서열을 갖고/거나; VH 영역은 서열번호 6에 개시된 중쇄 서열의 중쇄 FR1(FR-H1), FR-H2, FR-H3, 및/또는 FRH4(또는 서열번호 6의 FR-H1, FR-H2, FR-H3, 및/또는 FR-H4와 적어도 대략 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99% 동일한 FR-H1, FR-H2, FR-H3, 및/또는 FR-H4), 및 일부 측면에서 서열 번호 6에 개시된 중쇄 서열의 CDR과 구별되는 적어도 하나의 CDR을 갖는 아미노산 서열을 갖는다.
- [0331] 일부 실시양태에서, VL 영역은 서열번호 68에 개시된 경쇄 서열의 경쇄 골격 영역(FR) 1(FR-L1), FRL2, FR-L3, 및/또는 FR-L4(또는 서열번호 68의 FR-L1, FR-L2, FR-L3, 및/또는 FR-L4와 적어도 대략 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99% 동일한 FR-L1, FR-L2, FR-L3, 및/또는 FR-L4), 및 일부 측면에서, 서열 번호 68에 개시된 경쇄 서열의 CDR과 구별되는 적어도 하나의 CDR을 포함하는 아미노산 서열을 갖고/거나; VH 영역은 서열번호 70에 개시된 중쇄 서열의 중쇄 FR1(FR-H1), FR-H2, FR-H3, 및/또는 FRH4(또는 서열 번호 70의 FR-H1, FR-H2, FR-H3, 및/또는 FR-H4와 적어도 대략 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99% 동일한 FR-H1, FR-H2, FR-H3, 및/또는 FR-H4), 및 일부 측면에서 서열번호 70에 개시된 중쇄 서열의 CDR과 구별되는 적어도 하나의 CDR을 갖는 아미노산 서열을 갖는다.
- [0332] 일부 실시양태에서, VL 영역은 서열 번호 61에 개시된 경쇄 서열의 경쇄 골격 영역(FR) 1(FR-L1), FRL2, FR-L3, 및/또는 FR-L4(또는 서열 번호 61의 FR-L1, FR-L2, FR-L3, 및/또는 FR-L4와 적어도 약 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99% 동일한 FR-L1, FR-L2, FR-L3, 및/또는 FR-L4), 및 일부 측면에서, 서열 번호 61에 개시된 경쇄 서열의 CDR과 구별되는 적어도 하나의 CDR을 포함하는 아미노산 서열을 갖고/거나; VH 영역은 서열 번호 63에 개시된 중쇄 서열의 중쇄 FR1(FR-H1), FR-H2, FR-H3, 및/또는 FRH4(또는 서열 번호 63의 FR-H1, FR-H2, FR-H3, 및/또는 FR-H4와 적어도 약 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99% 동일한 FR-H1, FR-H2, FR-H3, 및/또는 FR-H4), 및 일부 측면에서 서열 번호 63에 개시된 중쇄 서열의 CDR과 구별되는 적어도 하나의 CDR을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 메디토프-이용가능 항체는 서열번호 6, 7, 9, 10, 12, 14, 61, 63, 68, 69, 70, 71 및/또는 72에 개시된 CDR과 구별되는 하나 이상의 CDR을 갖는다.
- [0333] 일부 실시양태에서, 메디토프는 세특시맙 이외의 항체이고/거나, EGFR에 특이적으로 결합하지 않고/거나, EGFR 이외의 항원에 결합하고/거나 세특시맙에 의해 특이적으로 결합된 EGFR 상의 에피토프에 특이적으로 결합하지 않는다.
- [0334] 일부 실시예에서, 메디토프-이용가능 항체는 주형 항체를 기본으로 하여 생성되는데, 주형 항체는 아바고보맙, 아브식시맙, 아달리무맙, 아데카투무맙, 알랫우주맙, 알투모맙, 알투모맙 펜테테이트, 아나투모맙, 아나투모맙 마페나톡스, 아르시투모맙, 아틀리주맙, 바실릭시맙, 벡투모맙, 엑투모맙, 벨리무맙, 벤랄리주맙, 베바시주맙, 브렌툭시맙, 카나키누맙, 카프로맙, 카프로맙 펜테티드, 카투막소맙, 세르톨리주맙, 클리바투주맙 테트락세탄, 다클리주맙, 데노수맙, 에콜리주맙, 에드레콜로맙, 에팔리주맙, 에타라시주맙, 에르투막소맙, 파놀레소맙, Fbta05, 폰톨리주맙, 젬투주맙, 지렌툭시맙, 골리무맙, 이브리투모맙, 이고보맙, 인플리시맙, 이필리무맙, 라베투주맙, 메풀리주맙, 무로모닙, 무로모맙-CD3, 나탈리주맙, 네시투무맙, 니모투주맙, 오파투무맙, 오말리주맙, 오레고보맙, 팔리비주맙, 파니투무맙, 라니비주맙, 리툭시맙, 사투모맙, 솔레소맙, 이브리투모맙, 이브리투모맙 티육세탄, 토실리주맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, Trbs07, 우스테키누맙, 비실리주맙, 보투무맙, 잘루투무맙, 브로달루맙, 안루킨주맙, 바피네우주맙, 달로투주맙, 멤시주맙, 가니투맙, 이노투주맙, 마브릴리무맙, 목세투모

맙, 파수도톡스, 릴로투무맙, 시팔리무맙, 타네주맙, 트랄로키누맙, 트레멜리무맙, 하이브리도마 10B5에 의해 생산된 항체, B6H12.2, 및 우렐루맙, 이들의 단편, CDR을 갖는 항체 및/또는 이의 항원-결합 영역, 및/또는 상기 항체와의 결합에 대해 경쟁하는 항체; 및/또는 서열번호 78-124, 및/또는 125-170 중 어느 하나에 개시된 서열을 갖는 항체, 이의 단편, CDR을 갖는 항체 및/또는 이의 항원-결합 영역, 및/또는 상기 항체와의 결합에 대해 경쟁하는 항체로부터 선택된다. [표 3]은 특정 항체에 대한 CAS® 등록 번호를 열거한다.

[표 3]

항체	CAS 등록번호
아바고보맙	792921-10-9
아브식시맙	143653-53-6
아달리무맙	331731-18-1
아데카투무맙	503605-66-1
알렙투주맙	216503-57-0
인듐 (111In) 알투모맙	156586-92-4
펜테테이트	
아르시투모맙	154361-48-5
아르시투무맙	154361-48-5
아틀리주맙	375823-41-9
바실릭시맙	152923-56-3
벡투모맙	158318-63-9
벨리무맙	356547-88-1
벤탈리주맙	1044511-01-4
베바시주맙	216974-75-3
브렌툭시맙	914088-09-8
카나키누맙	914613-48-2
카프로맙 펜데타이드	145464-28-4
카프로맙	151763-64-3
카투막소맙	509077-98-9
세르톨리주맙	428863-50-7
세로톨리주맙	428863-50-7
세툭시맙	205923-56-4
클리바투주맙 테트락세탄	943976-23-6
다클리주맙	152923-56-3
데노수맙	615258-40-7
에클리주맙	219685-50-4
에드레콜로맙	156586-89-9
에팔리주맙	214745-43-4
에타라시주맙	892553-42-3
에트루막소맙	509077-99-0
파놀레소맙	225239-31-6
FBTA05	림포문/FBTA05
존톨리주맙	326859-36-3
겜투주맙	220578-59-6
린투주맙	166089-32-3
기렌툭시맙	916138-87-9
골리무맙	476181-74-5
이브리투모맙	174722-31-7
이고보맙	171656-50-1
인플릭시맙	170277-31-3
이필리무맙	477202-00-9
라베투주맙	219649-07-7
메풀리주맙	196078-29-2

[표 36]

[0337]

(이어서)

무로모납-CD3	140608-64-6
나탈리 주맙	189261-10-7
니모투주맙	828933-61-3
오파투주맙	679818-59-8
오말리 주맙	242138-07-4
오레고보맙	213327-37-8
팔리 비 주맙	188039-54-5
파니 투무맙	339177-26-3
라니비 주맙	347396-82-1
리 투시맙	174722-31-7
사투모맙	138955-26-7
술래 소맙	167747-19-5
티 럭세탄(이 브리 투모맙)	174722-31-7
토실리 주맙	375823-41-9
토시 투모맙	192391-48-3
트라스트주맙	180288-69-1
우스테 키 누맙	815610-63-0
보투 투무맙	148189-70-2
잘루 투무맙	667901-13-5
프로달루맙	1174395-19-7
안루킨 주맙	910649-32-0
바피네 우주맙	648895-38-9
달로 투주맙	1005389-60-5
덴시 주맙(OMP-21M18)	1292853-12-3
가니 투맙	905703-97-1
이 노투주맙	635715-01-4
마브릴리 투무맙	1085337-57-0
목세 투모맙	1020748-57-5
목세 투모맙 파수도토스	1020748-57-5
릴 로투무맙	872514-65-3
사이 팔리 투무맙	1143503-67-6
타네 주맙	880266-57-9
트랄로 키 누맙	1044515-88-9
트레멜리 투무맙	745013-59-6
우렐루맙	934823-49-1
네시 투무맙	906805-06-9

[0338]

[0339]

다른 실시예에서, 주형 항체는 하기 중에서 선택된다: 아바고보맙, 아브식시맙, 아달리무맙, 아데카투무맙, 알렌투주맙, 알투모맙, 알투모맙 펜테테이트, 아나투모맙, 아나투모맙 마페나토스, 아르시투모맙, 아틀리주맙, 바실릭시맙, 벡투모맙, 엑투모맙, 벨리무맙, 벤랄리주맙, 베바시주맙, 브렌톡시맙, 카나키누맙, 카프로맙, 카프로 맵 펜데티드, 카투막소맙, 세르톨리주맙, 클리바투주맙 테트락세탄, 다클리주맙, 데노수맙, 에콜리주맙, 에드레콜로맙, 에팔리주맙, 에타라시주맙, 에르투막소맙, 파놀레소맙, Fbta05, 폰톨리주맙, 젠투주맙, 지렌톡시맙, 콜리무맙, 이브리투모맙, 이고보맙, 인플릭시맙, 이필리무맙, 라베투주맙, 메폴리주맙, 무로모납, 무로모납-CD3, 나탈리주맙, 네시투무맙, 니모투주맙, 오파투무맙, 오말리주맙, 오레고보맙, 팔리비주맙, 파니투무맙, 라니비주맙, 리툭시맙, 사투모맙, 술레소맙, 이브리투모맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 토실리주맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, Trbs07, 우스테 키 누맙, 비실리주맙, 보투무맙, 잘루투무맙, 하이브리도마 10B5에 의해 생산된 항체, 및 브로달루맙, 또는 티우제단. 일부 상기 예에서, 하나 이상의 CDR은 이들 주형 항체에 존재하는 CDR이고/거나, 항체는 상기 항체와 동일한 항원 또는 에피토프에 결합하고/거나, 이를 항원에 대한 상기 항체와의 결합에 대해 경쟁한다.

[0340]

따라서, 일부 경우에, 메디토프-이용가능 항체(이들의 단편을 포함하여)는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 항원에 특이적으로 결합한다: CA-125, 당단백질(GP) IIb/IIIa 수용체, TNF-알파, CD52, TAG-72, 암배아성 항원(CEA), 인터류킨-6 수용체(IL-6R), IL-2, 인터류킨-2 수용체 a-쇄(CD25), CD22, CD23(CD23A, Fc 업실론 RII, Fc ε RII, FCE2, CLEC4J, C형 렉틴 도메인 패밀리 4 일원 J, 면역글로불린 E-결합 인자, 림프구 IgE 수용체, BLAST-2, 또는 IGEBF로도 알려짐), CD37 (테트라스파닌-26, TSPAN26, tspan-26, 또는 GP52-40으로도 알려짐), 뮤신-1, 프로락틴 수용체(PRL-R로도 알려짐), SDC-1(CD138, 신데칸, 프로테오글리칸 1, 신데칸 1, 또는 해

파란 설레이트 프로테오글리칸 섬유아세포 성장 인자 수용체로도 알려짐), B-세포 활성화 인자, 인터류킨-5 수용체(CD125), VEGF, VEGF-A, CD30, IL-1 베타, 전립선 특이적 막 항원(PSMA), CD3, EpCAM, EGF 수용체(EGFR), MUC1, 인간 인터류킨-2 수용체, Tac, RANK 리간드, 보체 단백질, 예를 들어, C5, EpCAM, CD11a, 예를 들어, 인간 CD11a, 인테그린, 예를 들어, 알파-v 베타-3 인테그린, 비트로넥틴 수용체 알파 v 베타 3 인테그린, HER2, neu, CD3, CD15, CD20(소루프 및/또는 대루프), 인터페론 감마, CD33, CA-IX, TNF 알파, CTLA-4, 암배아성 항원, IL-5, CD3 앱실론, CAM, 알파-4-인테그린, IgE, 예를 들어, IgE Fc 영역, RSV 항원, 예를 들어, 호흡기 세포융합 바이러스(RSV)의 융합 단백질, TAG-72, NCA-90(과립구 세포 항원), IL-6, GD2, GD3, IL-12, IL-23, IL-17, CTAA16.88, IL13, 인터류킨-1 베타, 베타-아밀로이드, IGF-1 수용체(IGF-1R), 멜타-유사 리간드 4(DLL4), 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자 수용체의 알파 서브유닛, 간세포 성장 인자, IFN-알파, 신경 성장 인자, IL-13, PD-L1, CD326, CD47, 및 CD137. 일부 실시예에서, 메디토프-이용가능 항원은 암 또는 기타 질환과 같은, 관심 질환 또는 병태에서 표적으로 확인되는 또 다른 항원에 결합한다.

1. CD19

[0341] 일 실시양태에서, 주형 항체는 항-CD19 항체, 예를 들어, CD19에 대한 인간 또는 인간화 항체 또는 생쥐 항체, 예를 들어 MOR208, 또는 상기 항체의 중쇄, 경쇄, VH, 또는 VL을 갖는 항체, 또는 이의 기능적 단편이다. 일부 실시양태에서, 메디토프-이용가능 항체는 CD19에 특이적으로 결합한다. CD19(또는 분화 클러스터-19)는 예를 들어, NCBI 승인번호 NP_001171569 또는 유니프롯 식별자(UniProt Identifier) P15391로 확인된다. 한 측면에서, CD19는 B-세포 모세포로의 발생 과정 중 가장 초기에 인식할 수 있는 B-계통 세포로부터 B 세포 표면에서 발견되지만 혈장세포로의 성숙 시 사라진다. 특정 측면에서, CD19는 항원 수용체-의존성 자극에 대한 역치를 감소시키는 조절 분자이다.

[0342] 일부 실시양태에서, 주형 항체는 MOR208(XmAb®5574)(CD19, 예를 들어, 미성숙, 성숙 및 악성 종양 B 세포의 CD19에 특이적으로 결합하는 단클론 항체)의 경쇄 및 중쇄 아미노산 서열을 각각 개시하는 서열번호 226 및/또는 서열번호 227(선도 서열을 포함 또는 미포함)의 아미노산 서열을 포함하고/거나, MOR208의 VL 및 VH 아미노산 서열을 각각 개시하는 서열번호 245 및/또는 246(선도 서열 포함 또는 미포함)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0343] 일부 측면에서, 메디토프-이용가능 항체 또는 단편은 서열번호 226에 개시된 경쇄 서열 또는 MOR208의 경쇄 또는 VL의 CDR(즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3), 및/또는 서열번호 227에 개시된 중쇄 서열 또는 MOR208의 중쇄 또는 VH의 CDR(즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3)을 갖는다.

[0344] 일부 측면에서, 메디토프-이용가능 항체의 VL 영역은 선도 서열을 포함 또는 미포함하는 서열번호 245에 개시된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상, 일반적으로 다수의 변형(일반적으로 골격 영역에 존재), 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개 변형을 포함하고/거나, 메디토프-이용가능 항체의 VH 영역은 선도 서열을 포함 또는 미포함하는 서열번호 246에 개시된 아미노산 서열의 VH 영역의 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상, 예를 들어, 다수의 변형(일반적으로 골격 영역에 존재), 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개 변형을 포함한다.

[0345] 일부 실시양태에서, 메디토프-이용가능 항체는 이의 경쇄 골격 영역 내에서(또는 하나 이상의 상기 영역 내에서, 예를 들어, FR-L1, FR-L2, FR-L3, 및/또는 FR-L4 내에서), MOR208, 또는 서열번호 226의 경쇄 골격 영역(또는 각각의 하나 이상의 FR-L(들))과 적어도 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 동일성을 포함하고/거나; 이의 중쇄 골격 영역 내에서(또는 하나 이상의 상기 영역 내에서, 예를 들어, FR-H1, FR-H2, FR-H3, 및/또는 FR-H4 내에서), MOR208, 또는 서열번호 227의 중쇄 골격 영역(또는 각각의 하나 이상의 FR-H)과 적어도 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 동일성을 포함하고/거나; 이의 VH 영역 내에서, MOR208, 또는 서열 번호 246의 VH 영역과 적어도 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 동일성을 포함하고/거나; 이의 VL 영역 내에서, MOR208, 또는 서열 번호 245의 VL 영역과 적어도 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 동일성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 MOR208과 비교하여(예를 들어, 서열번호 226 또는 227의 CDR(들)과 비교하여) 중쇄 및/또는 경쇄 내 하나 이상, 예를 들어 모든 CDR 내에서 전부 또는 적어도 95, 96, 97, 98, 또는 99% 동일성을 포함한다.

[0346] 일부 측면에서, 메디토프-이용가능 항체는 MOR208에 의해 특이적으로 결합된 CD19의 에피토프에 특이적으로 결합하지 않지만, CD19에 특이적으로 결합하거나, MOR208의 CDR을 포함하지 않고/거나, MOR208과 항원 결합에 대

해 경쟁하지 않지만, CD19에 특이적으로 결합한다.

[0348] 일부 실시양태에서, 메디토프-이용가능 항체 또는 단편은 서열번호 305의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고/거나 서열번호 306의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 메디토프-이용가능 항체 또는 단편은 cQFD 메디토프, 변이체 3 링커를 포함하고/거나 메디토프-이용가능 항 CD19 항체(예를 들어, 서열번호 306)의 중쇄에 융합된다.

2. CD22

[0349] 일부 실시양태에서, 주형 항체(template antibody)는 항-CD22 항체이다. 예를 들어, 에프라투주맙, 또는 목세투모맙 또는 이러한 항체의 중쇄, 경쇄, V_H 또는 V_L 를 갖는 항체 또는 이의 기능적 단편과 같은, CD22에 대한 인간 또는 인간화 항체 또는 마우스 항체이다. 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는 CD22에 특이적으로 결합한다. CD22 (또는 분화 클러스터-22)는 예를 들어, NCBI Accession No. NP_001762 또는 UniProt Identifier P20273에 의해 확인된, SIGLEC 계열의 렉틴(lectins)에 속하는 분자이다. 일 측면에서, CD22는 성숙 B 세포(mature B cells)의 표면에서 발견되며, 일부 미성숙 B 세포에서는 보다 적게 발견된다. 특정 측면에서, CD22는 면역계의 과다 활성화 및 자가 면역 질환의 발병을 예방하는 조절 분자이다. 일 실시 양태에서, CD22에 대한 주형 항체는 서열번호 175의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드 또는 단백질, 또는 서열번호 176의 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드 또는 단백질 상의 하나 이상의 에피토프와 특이적으로 결합한다.

[0350] 일부 실시양태에서, 주형 항체는 각각 에프라투주맙(예를 들어 성숙 및 악성 B 세포의 CD22와 같은 CD22에 특이적으로 결합하는 인간화 단일클론 항체)의 경쇄 및 중쇄 아미노산 서열을 기재하는(set forth) 서열번호 177 및/또는 서열번호 178의 아미노산 서열 (각 서열에서 서열 내의 아미노산 위치에 의해 식별되는 리더 서열을 갖거나 갖지 않음)을 포함하고/포함하거나, 각각 에프라투주맙의 V_L 및 V_H 아미노산 서열을 기재하는 서열번호 179 및/또는 183(각 서열에서 서열 내의 아미노산 위치에 의해 동정되는 리더 서열을 갖거나 갖지 않음)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0351] 에프라투주맙 경쇄 서열은 서열번호 177에 기재되어 있으며, 이는 서열번호 177의 아미노산 1 내지 20 위치에 기재된 리더 서열을 포함한다. 에프라투주맙 중쇄 서열은 서열번호 178에 기재되어 있으며, 이는 서열 번호 178의 아미노산 위치 1 내지 19에 기재된 리더 서열을 포함한다. 에프라투주맙 경쇄 가변 (VL) 영역 서열은 서열 번호 179에 기재되어 있으며, 이는 서열 번호 179의 아미노산 1-20 위치에 기재된 리더 서열을 포함한다. 에프라투주맙 중쇄 가변 (VH) 영역 서열은 서열번호 183에 기재되어 있으며, 이는 서열번호 183의 아미노산 위치 1 내지 19에 기재된 리더 서열을 포함한다.

[0352] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 단편은 서열번호 177 또는 서열번호 179에 기재된 경쇄 또는 VL 서열, 또는 에프라투주맙의 경쇄 또는 VL의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3) 및/또는 서열번호 178 또는 183에 기재된 중쇄 또는 VH 서열, 또는 에프라투주맙의 중쇄 또는 VH의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3)을 갖는다.

[0353] 일부 측면에서, 메디토프-이용가능 항체의 VL 영역은, 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 서열번호 179로 기재되는 아미노산 서열과 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이(modifications)와 같은, 하나 이상의, 일반적으로 다수의 변이(일반적으로 골격 영역에 존재하는)를 포함하고/포함하거나, meditope-enabled antibody의 VH 영역은, 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 서열번호 183의 아미노산 서열과 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이와 같은, 하나 이상의, 예를 들어 다수의 변이(일반적으로 골격 영역에 존재하는)를 포함한다.

[0354] 일부 실시양태에서, 메디토프-이용가능 항체는, 그의 경쇄 골격 영역(light chain framework) 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어, FR-L1, FR-L2, FR-L3 및/또는 FR-L4 내에), 에프라투주맙, 서열번호 178 또는 183의 경쇄 골격 영역(또는 각각의 하나 이상의 FR-L (s))과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그의 중쇄 골격 영역 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어 FR-H1, FR-H2, FR-H3 및/또는 FR-H4 내에), 에프라투주맙, 서열번호 178 또는 183의 중쇄 골격 영역 (또는 각각 하나 이상의 FR-H)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VH 영역 내에, 에프라투주맙의 VH 영역 (예를 들어, 서열번호 183의 아미노산 서열)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86,

87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VL 영역 내에, 에프라투주맙의 VL 영역(예를 들어, 서열번호 179의 아미노산 서열)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 일부 실시양태에서, 상기 항체는 에프라투주맙과 비교하여(예를 들어 서열번호 177 또는 179 또는 서열번호 178 또는 183의 CDR(S)과 비교하여) 상기 중쇄 및/또는 경쇄 내의 CDR 중 하나 이상, 예를 들어 모두 내에, 모든 또는 적어도 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 동일성을 포함한다.

[0356] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는 에프라투주맙에 특이적으로 결합되는 CD22의 에피토프에 특이적으로 결합하지 않으나, CD22에 특이적으로 결합하거나, 또는 에프라투주맙의 CDR을 포함하지 않고/않거나 항원 결합을 위해 에프라투주맙과 경쟁하지 않지만, CD22에 특이적으로 결합한다.

[0357] 일부 실시양태에서, 주형 항체는, 목세투모맙(항-CD22 마우스 단일클론 항체)의 VL 및 VH 아미노산 서열을 기재하는, 서열번호 65 및/또는 서열번호 67의 아미노산 서열 (서열번호 67의 N-말단 메티오닌인 리더 서열/잔기를 갖거나 갖지 않음)을 포함하고/하거나, 목세투모맙의 중쇄 아미노산 서열을 기재하는 서열번호 66의 아미노산 서열(서열번호 66의 N-말단 메티오닌인 리더 서열을 갖거나 갖지 않음)을 포함한다.

[0358] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 단편은 서열번호 65에 기재된 VL 서열, 또는 목세투모맙의 경쇄 또는 VL의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3) 및/또는 서열번호 66 또는 67에 기재된 중쇄 또는 VH 서열, 또는 목세투모맙의 중쇄 또는 VH 의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3)을 갖는다.

[0359] 일부 측면에서, 메디토프-이용가능 항체의 VL 영역은, 리더 서열을 갖거나 갖지 않는 서열번호 65로 기재되는 아미노산 서열 또는 목세투모맙의 VL과 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이와 같은, 하나 이상의, 일반적으로 다수의 변이(일반적으로 골격 영역에 존재하는)를 포함하고/포함하거나, 메디토프-이용가능 항체의 VH 영역은, 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 서열번호: 67의 아미노산 서열 또는 목세투모맙의 VH와 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이와 같은, 하나 이상의, 예를 들어 다수의 변이(일반적으로 골격 영역에 존재하는)를 포함한다.

[0360] 일부 실시양태에서, 메디토프-이용가능 항체는, 그것의 경쇄 골격 영역 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어, FR-L1, FR-L2, FR-L3 및/또는 FR-L4 내에), 목세투모맙 또는 서열번호 65의 경쇄 골격 영역(또는 각각의 하나 이상의 FR-L (s))과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 중쇄 골격 영역 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어 FR-H1, FR-H2, FR-H3 및/또는 FR-H4 내에), 목세투모맙, 서열번호 66 또는 67의 중쇄 골격 영역 (또는 각각 하나 이상의 FR-H)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VH 영역 내에, 목세투모맙의 VH 영역 (예를 들어, 서열번호 67의 아미노산 서열)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VL 영역 내에, 목세투모맙의 VL 영역(예를 들어, 서열번호 65의 아미노산 서열)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 일부 실시양태에서, 상기 항체는 목세투모맙과 비교하여(예를 들어 서열번호 65 또는 66 또는 67의 CDR(S)과 비교하여) 상기 중쇄 및/또는 경쇄 내의 CDR 중 하나 이상 (예를 들어, 모두) 내에, 모든 또는 적어도 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 동일성을 포함한다.

[0361] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는 목세투모맙에 특이적으로 결합되는 CD22의 에피토프에 특이적으로 결합하지 않으나, CD22에 특이적으로 결합하거나, 또는 목세투모맙의 CDR을 포함하지 않고/않거나 항원 결합을 위해 목세투모맙과 경쟁하지 않지만, CD22에 특이적으로 결합한다.

3. CD23

[0363] 일부 실시양태에서, 주형 항체는 항-CD23 항체이다. 예를 들어, 루밀릭시맙(lumiliximab) 또는 이러한 항체의 중쇄, 경쇄, VH 또는 VL을 갖는 항체 또는 이의 기능적 단편과 같은, CD23에 대한 인간 또는 인간화 항체 또는 마우스 항체이다

[0364] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는 CD23에 특이적으로 결합한다. CD23은 Fc 엡실론(epsilon)

RII 또는 Fc ε RII로 알려져 있으며, 기생충에 대한 알러지 및 내성에 관여하는 항체 이소 타입인 IgE에 대한 "낮은 친화성" 수용체이며, IgE 수준의 조절에 있어서 중요하다.

[0365] CD23은, 예를 들어 NCBI Accession No. NP_001193948.2 또는 UniProt Identifier P06734에 의해 확인된 바와 같이, C-형 렉틴(lectin)이다. CD23 항원은 여러 조혈 세포(hematopoietic cell) 유형에서 발현되는 45kDa 타입 II 막 관통성 당 단백질(transmembrane glycoprotein)이다. 일부 측면에서, CD23은 성숙 B 세포, 활성화된 대식세포(activated macrophages), 호산구(eosinophils), 낭포 수지상 세포(follicular dendritic cells) 및 혈소판(platelets)에서 발현된다. CD23은 면역 글로불린 유전자 수퍼페밀리(immunoglobulin gene superfamily)에 속하지 않는 유일한 FcR입니다. CD23의 기능은 B 세포에 의한 IgE 생산의 조절 및 배중심-유래(germinal center-derived) B 세포의 생존 촉진을 포함한다. CD23의 발현은 정상적으로 활성화된 낭포(follicular) B 세포 및 CLL 세포에서 고도로 상향 조절된다.

[0366] 일 실시 양태에서, CD23에 대한 주형 항체는 서열번호 172의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드 또는 단백질, 또는 서열번호 184의 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드 또는 단백질 상의 하나 이상의 에피토프와 특이적으로 결합한다.

[0367] 일 실시 양태에서, 주형 항체는 각각 루밀릭시맙(lumiliximab)의 VL 및 VH 아미노산 서열을 나타내는 서열번호 185 및/또는 서열번호 190의 아미노산 서열(적용가능한 경우, 서열번호 185의 아미노산 1-22 및 서열번호 190의 아미노산 1-19에 상응하는 리더서열/잔기를 갖거나 갖지 않음)을 포함한다.

[0368] 루밀릭시맙(Lumiliximab) (IDE-152, P5E8, gomiliximab으로도 알려짐; Biogen Idec)은 긴꼬리 원숭이 가변 영역(cynomolgus macaque variable regions) 및 인간 불변 영역(human constant regions)(IgG1-κ)을 포함하는 영장류화된(primatized) 항-CD23 mAb이다. 이것은 원래 활성화된 인간 말초 혈액 B 세포(activated human peripheral blood B cells)에 의한 IgE 생산을 억제하기 위해 개발되었다; 그러나, 나중에 그것은 강력한 항-CD23 mAb로서의 인식을 얻었다. 전임상 데이터(Preliminary data)는 루밀릭시맙(Lumiliximab)이 세포 자멸(apoptosis)(즉, 항-세포 자멸 단백질 Bcl-2, Bcl-XL 및 XIAP의 하향 조절, Bax의 활성화 및 미토콘드리아 시토크롬 c의 방출을 유도함)의 고유 경로(intrinsic pathway)에 의해 주로 CLL 세포와 CD23-발현 B-세포에 대한 항 종양 효과를 매개한다는 것을 시사한다. 상승적 세포 독성(Synergistic cytotoxicity)은 또한 루밀릭시맙(Lumiliximab)이 이종 이식 모델(xenograft models)에서 리투시맙(rituximab) 또는 플루다라빈(fludarabine)과 결합하였을 때 CD23-발현 B-세포주(CD23-expressing B-cell lines) 및 원발성 CLL 세포(primary CLL cells)에서 입증되었다. 46명의 헤비하게 전처리된/heavily pretreated CLL 환자에 대한 제1 임상 실험에서, 루밀릭시맙(Lumiliximab)은 단일 약제로서 적당한 임상 활성(modest clinical activity)을 보였다.

[0369] 객관적인 CRs (Complete Responses) 또는 PRs (Partial Responses)는 관찰되지 않았지만, 루밀릭시맙(Lumiliximab)은 환자의 52 %에서 확대된 램프절 크기를 감소시켰으며 환자의 91 %에서 말초 혈액 램프구 수를 감소시켰다. 루밀릭시맙(Lumiliximab)의 안전성 프로파일(safety profile)은 대부분의 부작용(adverse events, AEs)이 1/2 등급으로 제한된다는 것을 입증하였다. 루밀릭시맙(Lumiliximab)은 면역억제성(immonsuppressive)이 아니었고 MTD (maximum tolerated dose)에 도달하지 못했다.

[0370] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 단편은 서열번호 185에 기재된 VL 서열, 또는 루밀릭시맙(Lumiliximab)의 경쇄 또는 VL의 CDR(즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3), 및/또는 서열번호 190에 기재된 VH 서열, 또는 루밀릭시맙(Lumiliximab)의 중쇄 또는 VH의 CDR(즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3)을 갖는다.

[0371] 일부 측면에서, 메디토프-이용가능 항체의 VL 영역은, 리더 서열을 갖거나 갖지 않는 서열번호 185로 기재되는 아미노산 서열 또는 루밀릭시맙(Lumiliximab)의 VL과 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또 20 개의 변이(modifications)와 같은, 하나 이상의, 일반적으로 다수의 변이(일반적으로 골격(frame) 영역에 존재하는)를 포함하고/포함하거나, 메디토프-이용가능 항체의 VH 영역은, 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 서열번호 190의 아미노산 서열 또는 루밀릭시맙(Lumiliximab)의 VH와 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이와 같은, 하나 이상의, 예를 들어 다수의 변이(일반적으로 골격 영역에 존재하는)를 포함한다.

[0372] 일부 실시양태에서, 메디토프-이용가능 항체는, 그것의 경쇄 골격 영역(light chain framework) 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어, FR-L1, FR-L2, FR-L3 및/또는 FR-L4 내에), 루밀릭시맙(Lumiliximab) 또는 서열번호 185의 경쇄 골격 영역(또는 각각의 하나 이상의 FR-L(s))과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78,

79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성(identity)을 포함한다; 그리고/또는 그것의 중쇄 골격 영역(heavy chain framework) 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어 FR-H1, FR-H2, FR-H3 및/또는 FR-H4 내에), 루밀릭시맙(Lumiliximab), 서열번호 190의 중쇄 골격 영역 (또는 각각 하나 이상의 FR-H)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VH 영역 내에, 루밀릭시맙(Lumiliximab)의 VH 영역 (예를 들어, 서열번호 190의 아미노산 서열)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VL 영역 내에, 루밀릭시맙(Lumiliximab)의 VL 영역 (예를 들어, 서열번호 185의 아미노산 서열)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 일부 실시양태에서, 상기 항체는 루밀릭시맙(Lumiliximab)과 비교하여(예를 들어 서열번호 185 또는 190의 CDR(S)과 비교하여) 상기 중쇄 및/또는 경쇄 내의 CDR 중 하나 이상, 예를 들어, 모두 내에, 모든 또는 적어도 95, 96, 97, 98, 또는 99 % 의 동일성을 포함한다.

[0373] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는 루밀릭시맙(Lumiliximab)에 특이적으로 결합되는 CD23의 에피토프에 특이적으로 결합하지 않으나, CD23에 특이적으로 결합하거나, 또는 루밀릭시맙(Lumiliximab)의 CDR을 포함하지 않고/않거나 항원 결합을 위해 루밀릭시맙(Lumiliximab)과 경쟁하지 않지만, CD23에 특이적으로 결합한다

4. CD33

[0375] 일부 실시 양태에서, 주형 항체(template antibody)는 항-CD33 항체이다. 예를 들어, 젬투주맙(gemtuzumab) 또는 이러한 항체의 중쇄, 경쇄, VH 또는 VL을 갖는 항체 또는 이의 기능적 단편과 같은, CD33에 대한 인간 또는 인간화 항체(humanized antibody) 또는 마우스 항체이다. 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는 항체는 CD33에 특이 적으로 결합한다. CD33 (또는 분화 클러스터-33)은 UniProt Identifier P20138에 의해 확인된다. 일부 측면에서, CD33은 골수 세포의 표면에서 발견된다.

[0376] 일부 실시양태에서, 주형 항체는 젬투주맙(Mylotarg)(미성숙, 성숙 및 악성 B 세포의 CD33과 같은 CD33에 특이 적으로 결합하는 단일 클론 항체)의 경쇄 및 중쇄 아미노산 서열을 각각 나타내는 서열번호 224 및/또는 서열번호 225의 아미노산 서열(리더 서열을 갖거나 갖지 않음)을 포함하고/포함하거나, 각각 젬투주맙(gemtuzumab)의 VL 및 VH 아미노산 서열을 기재하는 서열번호 243 및/또는 245의 아미노산 서열(리더 서열을 갖거나 갖지 않음)을 포함한다.

[0377] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 단편(fragment)은 서열번호 293의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖고/갖거나 서열번호 294의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 갖는다. 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 단편은 cQFD 메디토프, 변이형 1 링커(variant 1 linker)를 포함하고/포함하거나 메디토프 인에이블된(meditope enabled) 젬투주맙(gemtuzumab)(예를 들어, 서열번호 294)의 중쇄에 융합된다.

[0378] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 단편(fragment)은 서열번호 295의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖고/갖거나 서열번호 296의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 갖는다. 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 단편은 cQFD 메디토프, 변이형 2 링커(variant 2 linker)를 포함하고/포함하거나 메디토프 인에이블된(meditope enabled) 젬투주맙(예를 들어, 서열번호 296)의 중쇄에 융합된다.

[0379] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 단편(fragment)은 서열번호 297의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖고/갖거나 서열번호 298의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 갖는다. 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 단편은 cQFD 메디토프, 변이형 3 링커(variant 3 linker)를 포함하고/포함하거나 메디토프 인에이블된(meditope enabled) 젬투주맙(gemtuzumab)(예를 들어, 서열번호 298)의 중쇄에 융합된다.

[0380] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 단편은 서열번호 177 또는 서열번호 224에 기재된 경쇄 서열, 또는 젬투주맙(gemtuzumab)의 경쇄 또는 VL의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3) 및/또는 서열번호 225에 기재된 중쇄, 또는 젬투주맙의 중쇄 또는 VH의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3)을 갖는다.

[0381] 일부 측면에서, 메디토프-이용가능 항체의 VL 영역은, 리더 서열을 갖거나 갖지 않는 서열번호 243으로 기재되는 아미노산 서열과 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이(modifications)와 같은, 하나 이상의, 일반적으로 다수의 변이(일반적으로 골격(framework) 영역에 존재하는)를 포함하고/포함하거나, 메디토프-이용가능 항체의 VH 영역은, 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 서열

번호 244로 기재되는 아미노산 서열의 VH영역의 아미노산 서열과 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이와 같은, 하나 이상의, 예를 들어 다수의 변이(일반적으로 골격 영역에 존재하는)를 포함한다.

- [0382] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는, 그것의 경쇄 골격 영역 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어, FR-L1, FR-L2, FR-L3 및/또는 FR-L4 내에), 쟈투주맙(gemtuzumab) 또는 서열번호 224의 경쇄 골격 영역(또는 각각의 하나 이상의 FR-L(s))과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성(identity)을 포함한다; 그리고/또는 그것의 중쇄 골격 영역(heavy chain framework) 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어 FR-H1, FR-H2, FR-H3 및/또는 FR-H4 내에), 쟈투주맙(gemtuzumab), 또는 서열번호 225의 중쇄 골격 영역 (또는 각각 하나 이상의 FR-H)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VH 영역 내에, 쟈투주맙(gemtuzumab) 또는 서열번호 244의 VH 영역과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VL 영역 내에, 쟈투주맙(gemtuzumab) 또는 서열번호 243의 VL 영역과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 일부 실시양태에서, 상기 항체는 쟈투주맙(gemtuzumab)과 비교하여(예를 들어, 서열번호 224 또는 225의 CDR(S)과 비교하여), 상기 중쇄 및/또는 경쇄 내의 CDR 중 하나 이상 (예를 들어, 모두) 내에, 모든 또는 적어도 95, 96, 97, 98, 또는 99 % 의 동일성을 포함한다.
- [0383] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는 쟈투주맙(gemtuzumab)에 특이적으로 결합되는 CD33의 에피토프에 특이적으로 결합하지 않으나, CD33에 특이적으로 결합하거나, 또는 쟈투주맙(gemtuzumab)의 CDRs을 포함하지 않고/않거나 항원 결합을 위해 쟈투주맙(gemtuzumab)과 경쟁하지 않지만, CD33에 특이적으로 결합한다.
- [0384] 일 실시 양태에서, 본 명세서(disclosure)는 메디토프-이용가능 린투주맙(meditope-enabled lintuzumab)을 제공한다. 일 실시 양태에서, 메디토프-이용가능 린투주맙은 서열번호 289, 290, 291 또는 292의 중쇄를 포함한다. 일 실시 양태에서, 메디토프-이용가능 린투주맙은 서열번호 285, 286, 287 또는 288의 경쇄를 포함한다. 린투주맙(lintuzumab)의 본래의(original) 아미노산 서열은 참조로서 서열번호 284 (중쇄) 및 283 (경쇄)에 제공된다.
- [0385] 일 실시 양태에서, 주형 항체(template antibody)는 항-CD33 항체이다. 예를 들어, 린투주맙(lintuzumab) 또는 이러한 항체의 중쇄, 경쇄, VH 또는 VL을 갖는 항체 또는 이의 기능적 단편과 같은, CD33에 대한 인간 또는 인간화 항체(humanized antibody) 또는 마우스 항체이다. 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는 항체는 CD33에 특이 적으로 결합한다. CD33(또는 분화 클러스터-33)은 UniProt Identifier P20138에 의해 확인된다. 일 측면에서, CD33은 골수 세포(myeloid cells)의 표면에서 발견된다.
- [0386] 일부 실시양태에서, 주형 항체는 린투주맙(lintuzumab)(미성숙, 성숙 및 악성 B 세포의 CD33과 같은 CD33에 특이적으로 결합하는 단일 클론 항체)의 경쇄 및 중쇄 아미노산 서열을 각각 나타내는 서열번호 285-288 및/또는 서열번호 289-292의 아미노산 서열(밑줄 친 잔기로 표시된 리더 서열을 갖거나 갖지 않음)을 포함한다.
- [0387] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 단편은 서열번호 284에 기재된 경쇄 서열, 또는 린투주맙(lintuzumab)의 경쇄 또는 VL의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3) 및/또는 서열번호 283에 기재된 중쇄 또는 VH 서열, 또는 린투주맙(lintuzumab)의 중쇄 또는 VH의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3)을 갖는다.
- [0388] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체의 VL 영역은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이(modifications)와 같은, 하나 이상의, 일반적으로 다수의 변이(일반적으로 골격.framework) 영역에 존재하는)를 포함하고/포함하거나, 상기 메디토프-이용가능 항체의 VH 영역은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이와 같은, 하나 이상의, 예를 들어 다수의 변이(일반적으로 골격 영역에 존재하는)를 포함한다.
- [0389] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는, 그것의 경쇄 골격 영역(light chain framework) 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어, FR-L1, FR-L2, FR-L3 및/또는 FR-L4 내에), 린투주맙(lintuzumab) 또는 서열번호 285-288의 경쇄 골격 영역(또는 각각의 하나 이상의 FR-L(s))과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성

(identity)을 포함한다; 그리고/또는 그것의 중쇄 골격 영역(heavy chain framework) 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어 FR-H1, FR-H2, FR-H3 및/또는 FR-H4 내에), 린투주맙(lintuzumab), 또는 서열번호 289-292의 중쇄 골격 영역 (또는 각각 하나 이상의 FR-H)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VH 영역 내에, 린투주맙(lintuzumab) 또는 서열번호 289-292의 VH 영역과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VL 영역 내에, 린투주맙(lintuzumab) 또는 서열번호 285-288의 VL 영역과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 CDR 중 하나 이상 (예를 들어, 모두) 내에, 모든 또는 적어도 95, 96, 97, 98, 또는 99 % 의 동일성을 포함한다.

[0390] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는 린투주맙(lintuzumab)에 특이적으로 결합되는 CD33의 에피토프에 특이적으로 결합하지 않으나, CD33에 특이적으로 결합하거나, 또는 린투주맙(lintuzumab)의 CDRs을 포함하지 않고/않거나 항원 결합을 위해 린투주맙(lintuzumab)과 경쟁하지 않지만, CD33에 특이적으로 결합한다.

5. CD37

[0392] 일 실시 양태에서, 주형 항체(template antibody)는 항-CD37 항체이다. 예를 들어, 오틀레투주맙(otlertuzumab) 또는 이러한 항체의 중쇄, 경쇄, VH 또는 VL을 갖는 항체 또는 이의 기능적 단편과 같은, CD33에 대한 인간 또는 인간화 항체(humanized antibody) 또는 마우스 항체이다

[0393] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는 CD37에 특이 적으로 결합한다. CD37은 GP52-40 또는 TSPAN26으로도 알려져 있으며, 테트라스파닌 패밀리(tetraspanin family)라고도 알려진 막 관통성 4 수퍼패밀리(transmembrane 4 superfamily)의 멤버이다. WO 2011112978은 CD37- 결합 분자 및 이의 면역 접합체(immunoconjugates)를 개시하는데, 이의 개시 내용은 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0394] 일 실시 양태에서, CD37에 대한 주형 항체는 서열번호 191의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드 또는 단백질, 또는 서열번호 192의 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드 또는 단백질 상의 하나 이상의 에피토프와 특이적으로 결합한다

[0395] 일부 실시양태에서, 주형 항체는 오틀레투주맙(otlertuzumab)의 VL 및 VH 아미노산 서열을 각각 나타내는 서열 번호 193 및/또는 서열번호 194의 아미노산 서열을 포함한다. 오틀레투주맙(Betalutin 또는 IMGN529라고도 함)은 NHL 서브타입(subtypes) 상의 CD20과 유사한 발현 프로파일을 갖는 CD37을 타겟으로 한다.

[0396] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 단편은 서열번호 193에 기재된 VL 서열, 또는 오틀레투주맙(otlertuzumab)의 경쇄 또는 VL의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3) 및/또는 서열번호 194에 기재된 VH 서열, 또는 오틀레투주맙(otlertuzumab)의 중쇄 또는 VH의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3)을 갖는다.

[0397] 일부 측면에서, 메디토프-이용가능 항체의 VL 영역은, 서열번호 193으로 기재되는 아미노산 서열, 또는 오틀레투주맙(otlertuzumab)의 VL과 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이(modifications)와 같은, 하나 이상의, 일반적으로 다수의 변이(일반적으로 골격(framework) 영역에 존재하는)를 포함하고/포함하거나, 메디토프-이용가능 항체의 VH 영역은, 서열번호 194로 기재되는 아미노산 서열 또는 오틀레투주맙(otlertuzumab)의 VH와 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이와 같은, 하나 이상의, 예를 들어 다수의 변이(일반적으로 골격 영역에 존재하는)를 포함한다.

[0398] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는, 그것의 경쇄 골격 영역 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어, FR-L1, FR-L2, FR-L3 및/또는 FR-L4 내에), 오틀레투주맙(otlertuzumab) 또는 서열번호 193의 경쇄 골격 영역(또는 각각의 하나 이상의 FR-L(s))과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성(identity)을 포함한다; 그리고/또는 그것의 중쇄 골격 영역(heavy chain framework) 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어 FR-H1, FR-H2, FR-H3 및/또는 FR-H4 내에), 오틀레투주맙(otlertuzumab), 서열번호 194의 중쇄 골격 영역 (또는 각각 하나 이상의 FR-H)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86,

87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VH 영역 내에, 오틀레투주맙(otlertuzumab)의 VH 영역(예를 들어, 서열번호 194의 아미노산 서열)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VL 영역 내에, 오틀레투주맙(otlertuzumab)의 VL 영역(예를 들어, 서열번호 193의 아미노산 서열)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 일부 실시양태에서, 상기 항체는 오틀레투주맙(otlertuzumab)과 비교하여(예를 들어, 서열번호 193 또는 194의 CDR(s)과 비교하여), 상기 중쇄 및/또는 경쇄 내의 CDR 중 하나 이상, 예를 들어 모두, 내에 모든 또는 적어도 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 동일성을 포함한다.

[0399] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는 오틀레투주맙(otlertuzumab)에 특이적으로 결합되는 CD37의 에피토프에 특이적으로 결합하지 않으나, CD37에 특이적으로 결합하거나, 또는 오틀레투주맙(otlertuzumab)의 CDRs을 포함하지 않고/않거나 항원 결합을 위해 오틀레투주맙(otlertuzumab)과 경쟁하지 않지만, CD37에 특이적으로 결합한다.

6. 뮤신-1

[0400] 일부 실시 양태에서, 주형 항체(template antibody)는 항-뮤신-1(anti-Mucin-1) 항체이다. 예를 들어, hPAM4-Cide(클리바투주맙 테트락세탄(clivatuzumab tetraxetan)으로도 알려짐) 또는 이러한 항체의 중쇄, 경쇄, VH 또는 VL을 갖는 항체 또는 이의 기능적 단편과 같은, 뮤신-1에 대한 인간 또는 인간화 항체(humanized antibody) 또는 마우스 항체이다.

[0401] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는 뮤신-1에 특이적으로 결합한다. Mucin-1은 또한 Mucin 1, 세포 표면 결합(MUC1) 또는 다형성 상피 점액 (polymorphic epithelial mucin, PEM)으로 알려져 있으며, NCBI Accession No. NP_001018021 또는 UniProt Identifier P15941에 의해 확인된 바와 같이 인간의 MUC1 유전자에 의해 코딩되는 점액이다. 일부 실시 양태에서, 뮤신-1에 대한 주형 항체는 서열번호 195의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드 또는 단백질, 또는 서열번호 196의 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드 또는 단백질 상의 하나 이상의 에피토프와 특이적으로 결합한다.

[0402] 일부 실시양태에서, 주형 항체는 hPAM4-Cide(클리바투주맙 테트락세탄(clivatuzumab tetraxetan)으로도 알려짐)의 VL과 VH 아미노산 서열을 각각 나타내는 서열번호 197 및/또는 서열번호 198의 아미노산 서열을 포함한다. WO 201004256는 추가의 뮤신-1(additional Mucin-1) 항체를 개시하는데, 이의 개시 내용은 모든 목적을 위해 본원에 참고로 포함된다.

[0403] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 단편은 서열번호 197에 기재된 VL 서열, 또는 hPAM4-Cide의 경쇄 또는 VL의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3), 및/또는 서열번호 198에 기재된 VH 서열, 또는 hPAM4-Cide의 중쇄 또는 VH의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3)을 갖는다.

[0404] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체의 VL 영역은, 리더 서열을 갖거나 갖지 않는 서열번호 197로 기재되는 아미노산 서열, 또는 hPAM4-Cide의 VL과 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이(modifications)와 같은, 하나 이상의, 일반적으로 다수의 변이(일반적으로 골격(framework) 영역에 존재하는)를 포함하고/포함하거나, 상기 메디토프-이용가능 항체의 VH 영역은, 리더 서열을 갖거나 갖지 않는, 서열번호 198로 기재되는 아미노산 서열, 또는 hPAM4-Cide의 VH와 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이와 같은, 하나 이상의, 예를 들어 다수의 변이(일반적으로 골격 영역에 존재하는)를 포함한다.

[0405] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는, 그것의 경쇄 골격 영역 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어, FR-L1, FR-L2, FR-L3 및/또는 FR-L4 내에), hPAM4-Cide 또는 서열번호 197의 경쇄 골격 영역(또는 각각의 하나 이상의 FR-L(s))과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성(identity)을 포함한다; 그리고/또는 그것의 중쇄 골격 영역(heavy chain framework) 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어 FR-H1, FR-H2, FR-H3 및/또는 FR-H4 내에), hPAM4-Cide, 서열번호 198의 중쇄 골격 영역 (또는 각각 하나 이상의 FR-H)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VH 영역 내에, hPAM4-Cide의 VH 영역(예

를 들어, 서열번호 198의 아미노산 서열)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VL 영역 내에, hPAM4-Cide 의 VL 영역(예를 들어, 서열번호 197의 아미노산 서열)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 일부 실시양태에서, 상기 항체는 hPAM4-Cide 과 비교하여(예를 들어, 서열번호 197 또는 198의 CDR(s)과 비교하여), 상기 중쇄 및/또는 경쇄 내의 CDR 중 하나 이상, 예를 들어 모두, 내에 모든 또는 적어도 95, 96, 97, 98, 또는 99 % 의 동일성을 포함한다. 서열번호 197은 hPAM4-Cide 경쇄 가변 (VL) 영역 서열을 나타내고, 서열번호 198은 hPAM4-Cide 중쇄 가변 (HL) 영역 서열을 나타낸다.

[0407] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는 hPAM4-Cide에 특이적으로 결합되는 뮤신1(Mucin1)의 에피토프에 특이적으로 결합하지 않으나, 뮤신1에 특이적으로 결합하거나, 또는 hPAM4-Cide 의 CDRs을 포함하지 않고/않거나 항원 결합을 위해 hPAM4-Cide과 경쟁하지 않지만, 뮤신1에 특이적으로 결합한다.

7. 프롤락틴 수용체

[0409] 일 실시 양태에서, 주형 항체(template antibody)는 항-프롤락틴 수용체(anti- prolactin receptor, PRLR) 항체이다. 예를 들어, LFA-102 또는 002-H08, 또는 이러한 항체의 중쇄, 경쇄, VH 또는 VL을 갖는 항체, 또는 이의 기능적 단편과 같은, 프롤락틴 수용체에 대한 인간 또는 인간화 항체(humanized antibody) 또는 마우스 항체이다.

[0410] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는 프롤락틴 수용체에 특이적으로 결합한다. 일 측면에서, 프롤락틴 수용체는 염색체 5p13-14상의 유전자에 의해 코딩되고, 막 관통성 수용체로서 프롤락틴 분자와 상호작용한다. 상기 프롤락틴 수용체는 프롤락틴, 막 관통성 (transmembrane) 영역 및 세포질 영역(cytoplasmic region) 결합하는 세포외 영역(extracellular region)을 포함한다.

[0411] 일부 실시양태에서, 주형 항체는 IgG1 카파 서브타입 (kappa subtype)의 인간화된 단일클론 항체인 LFA-102의 VL 및/또는 VH 아미노산 서열의 아미노산 서열을 포함하고, 비-리간드 경쟁 방식(non-ligand competitive manner)으로 PRLR의 추정 이합체 영역(putative dimerization region)에 결합하고 PRL -유도 신호를 억제한다.

[0412] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 단편은 LFA-102의 VL의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3) 및/또는 LFA-102의 VH의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3)를 갖는다.

[0413] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체의 VL 영역은, LFA-102의 VL과 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이(modifications)와 같은, 하나 이상의, 일 반적으로 다수의 변이(일반적으로 골격(framework) 영역에 존재하는)를 포함하고/포함하거나, 상기 메디토프-이용가능 항체의 VH 영역은, LFA-102의 VH와 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이와 같은, 하나 이상의, 예를 들어 다수의 변이(일반적으로 골격 영역에 존재하는)를 포함한다.

[0414] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는, 그것의 경쇄 골격 영역 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어, FR-L1, FR-L2, FR-L3 및/또는 FR-L4 내에), LFA-102의 경쇄 골격 영역(또는 각각의 하나 이상의 FR-L(s))과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성(identity)을 포함한다; 그리고/또는 그것의 중쇄 골격 영역 (heavy chain framework) 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어 FR-H1, FR-H2, FR-H3 및/또는 FR-H4 내에), LFA-102의 중쇄 골격 영역 (또는 각각 하나 이상의 FR-H)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VH 영역 내에, LFA-102의 VH 영역과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99%의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VL 영역 내에, LFA-102의 VL 영역과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 일부 실시양태에서, 상기 항체는 LFA-102와 비교하여, 상기 중쇄 및/또는 경쇄 내의 CDRs 중 하나 이상, 예를 들어 모두, 내에 모든 또는 적어도 95, 96, 97, 98, 또는 99 % 의 동일성을 포함한다.

[0415] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는 LFA-102에 특이적으로 결합되는 프롤락틴 수용체의 에피토프에 특이적으로 결합하지 않으나, 프롤락틴 수용체에 특이적으로 결합하거나, 또는 LFA-102의 CDRs을 포함하지 않고

/않거나 항원 결합을 위해 LFA-102와 경쟁하지 않지만, 프롤락틴 수용체에 특이적으로 결합한다.

[0416] 일부 실시양태에서, 주형 항체는 각각 002-H08의 VL 및 VH 아미노산 서열을 기재하는 서열번호 208 및/또는 서열번호 209의 아미노산 서열을 포함한다. 출원 공개 공보 No. US 20120315276는 002-H08을 포함하는 프로락틴 수용체 항체를 개시하고, 그 개시 내용은 모든 목적을 위해 본원에 참고로 인용된다.

[0417] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 단편은 서열번호 208에 기재된 VL 서열, 또는 002-H08의 경쇄 또는 VL의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3), 및/또는 서열번호 209에 기재된 VH 서열, 또는 002-H08의 중쇄 또는 VH의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3)을 갖는다.

[0418] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체의 VL 영역은, 서열번호 208에 기재된 아미노산 서열, 또는 002-H08의 VL과 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이(modifications)와 같은, 하나 이상의, 일반적으로 다수의 변이(일반적으로 골격(framework) 영역에 존재하는)를 포함하고/포함하거나, 상기 메디토프-이용가능 항체의 VH 영역은, 서열번호 209의 아미노산 서열, 또는 002-H08의 VH와 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이와 같은, 하나 이상의, 예를 들어 다수의 변이(일반적으로 골격 영역에 존재하는)를 포함한다.

[0419] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는, 그것의 경쇄 골격 영역 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어, FR-L1, FR-L2, FR-L3 및/또는 FR-L4 내에), 002-H08 또는 서열번호 208의 경쇄 골격 영역(또는 각각의 하나 이상의 FR-L(s))과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성(identity)을 포함한다; 그리고/또는 그것의 중쇄 골격 영역(heavy chain framework) 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어 FR-H1, FR-H2, FR-H3 및/또는 FR-H4 내에), 002-H08, 서열번호 209의 중쇄 골격 영역(또는 각각 하나 이상의 FR-H)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VH 영역 내에, 002-H08의 VH 영역(서열번호 209의 아미노산 서열)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VL 영역 내에, 002-H08의 VL 영역(서열번호 208의 아미노산 서열)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 일부 실시양태에서, 상기 항체는 002-H08과 비교하여(서열번호 208 또는 209의 CDR(s)와 비교하여), 상기 중쇄 및/또는 경쇄 내의 CDRs 중 하나 이상, 예를 들어 모두, 내에 모든 또는 적어도 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 동일성을 포함한다.

[0420] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는 002-H08에 특이적으로 결합되는 프롤락틴 수용체의 에피토프에 특이적으로 결합하지 않으나, 프롤락틴 수용체에 특이적으로 결합하거나, 또는 002-H08의 CDRs를 포함하지 않고/않거나 항원 결합을 위해 002-H08와 경쟁하지 않지만, 프롤락틴 수용체에 특이적으로 결합한다.

8. SDC-1

[0422] 일 실시 양태에서, 주형 항체(template antibody)는 항-SDC-1(anti-SDC-1) 항체이다. 예를 들어, 인다톡시맙라브탄신(indatuximab ravtansine), 또는 이러한 항체의 중쇄, 경쇄, VH 또는 VL을 갖는 항체, 또는 이의 기능적 단편과 같은, SDC-1(Syndecan 1, 또는 CD138으로도 알려짐)에 대한 인간 또는 인간화 항체(humanized antibody) 또는 마우스 항체이다.

[0423] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는 SDC-1에 특이적으로 결합한다. 일 측면에서, SDC-1은 막관통성(타입 I) 헤파린 설페이트 프로테오글리칸(transmembrane (type I) heparan sulfate proteoglycan)이며, 신데칸 프로테오글리칸 패밀리(syndecan proteoglycan family)의 멤버이다. 신데칸은 세포 결합, 세포 신호전달, 및 세포골격형성을 매개하며, 신데칸 수용체는 HIV-1 tat 단백질의 내재화(internalization)에 필요하다. 신데칸-1 단백질은 내재성 막 단백질(integral membrane protein)로서 기능하며 세포 외 기질 단백질에 대한 수용체를 통해 세포 증식, 세포 이동 및 세포 - 매트릭스 상호 작용에 참여한다.

[0424] 변이된 신데칸-1 발현(altered syndecan-1 expression)이 여러 가지 종양 유형에서 발견되었다. 이 유전자에 대해 여러 가지 전사 변이체가 존재할 수 있지만, 현재까지 2종의 전장(full-length)의 자연물(natures)이 기술되어졌다. 이러한 두 가지는 이 유전자의 주요 변종을 나타내며 동일한 단백질을 코딩한다. 일 실시 양태에서, SDC-1에 대한 주형 항체는 서열번호 210의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드 또는 단백질 상의 하나 이상의

에피토프에 특이적으로 결합한다

- [0425] 일부 실시양태에서, 주형 항체는 각각 인다톡시맙 라브탄신(indatuximab raptansine)의 VL 및 VH 아미노산 서열을 기재한 서열번호 211 및/또는 서열번호 212의 아미노산 서열을 포함한다. 인다톡시맙 라브탄신(BT-062, BT062, 또는 B-B4로도 알려짐)은 SDC-1 항체이다.
- [0426] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 단편은 서열번호 211에 기재된 VL 서열, 또는 인다톡시맙 라브탄신(indatuximab raptansine)의 경쇄 또는 VL의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3), 및/또는 서열번호 212에 기재된 VH 서열, 또는 인다톡시맙 라브탄신(indatuximab raptansine)의 중쇄 또는 VH의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3)을 갖는다.
- [0427] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체의 VL 영역은, 서열번호 211에 기재된 아미노산 서열, 또는 인다톡시맙 라브탄신(indatuximab raptansine)의 VL과 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이(modifications)와 같은, 하나 이상의, 일반적으로 다수의 변이(일반적으로 골격(framework) 영역에 존재하는)를 포함하고/포함하거나, 상기 메디토프-이용가능 항체의 VH 영역은, 리더 서열을 갖거나 갖지 않은, 서열번호 212의 아미노산 서열, 또는 인다톡시맙 라브탄신(indatuximab raptansine)의 VH와 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이와 같은, 하나 이상의, 예를 들어 다수의 변이(일반적으로 골격 영역에 존재하는)를 포함한다.
- [0428] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는, 그것의 경쇄 골격 영역(light chain framework) 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어, FR-L1, FR-L2, FR-L3 및/또는 FR-L4 내에), 인다톡시맙 라브탄신(indatuximab raptansine), 또는 서열번호 211의 경쇄 골격 영역(또는 각각의 하나 이상의 FR-L(s))과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성(identity)을 포함한다; 그리고/또는 그것의 중쇄 골격 영역(heavy chain framework) 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어 FR-H1, FR-H2, FR-H3 및/또는 FR-H4 내에), 인다톡시맙 라브탄신(indatuximab raptansine), 서열번호 212의 중쇄 골격 영역(또는 각각 하나 이상의 FR-H)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VH 영역 내에, 인다톡시맙 라브탄신(indatuximab raptansine)의 VH 영역(예를 들어 서열번호 212의 아미노산 서열)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VL 영역 내에, 인다톡시맙 라브탄신(indatuximab raptansine)의 VL 영역(예를 들어 서열번호 211아미노산 서열)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 일부 실시양태에서, 상기 항체는 인다톡시맙 라브탄신(indatuximab raptansine)과 비교하여(예를 들어 서열번호 211 또는 212의 CDR(s)과 비교하여), 상기 중쇄 및/또는 경쇄 내의 CDRs 중 하나 이상, 예를 들어 모두, 내에 모든 또는 적어도 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 동일성을 포함한다.
- [0429] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는 인다톡시맙 라브탄신(indatuximab raptansine)에 특이적으로 결합되는 SDC-1의 에피토프에 특이적으로 결합하지 않으나, SDC-1에 특이적으로 결합하거나, 또는 인다톡시맙 라브탄신의 CDRs을 포함하지 않고/않거나 항원 결합을 위해 인다톡시맙 라브탄신과 경쟁하지 않지만, SDC-1에 특이적으로 결합한다.
- [0430] **9. HER-2**
- [0431] 일 실시 양태에서, 주형 항체(template antibody)는 항-HER-2 (anti-HER-2) 항체이다. 예를 들어, 트라스투주맙(trastuzumab)(Herceptin®), 또는 이러한 항체의 중쇄, 경쇄, VH 또는 VL을 갖는 항체, 또는 이의 기능적 단편과 같은, HER-2 (ERBB2으로도 알려짐)에 대한 인간 또는 인간화 항체 또는 마우스 항체이다.
- [0432] 일부 실시양태에서, 메디토프-이용가능 항체는 HER-2에 특이적으로 결합한다. 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 단편은 서열번호 303에 기재된 VL 서열, 또는 트라스투주맙(trastuzumab)의 경쇄 또는 VL의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3), 및/또는 서열번호 304에 기재된 VH 서열, 또는 트라스투주맙(trastuzumab)의 중쇄 또는 VH의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3)을 갖는다.
- [0433] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체의 VL 영역은, 트라스투주맙(trastuzumab)의 아미노산 서열과 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이

(modifications)와 같은, 하나 이상의, 일반적으로 다수의 변이(일반적으로 골격(framework) 영역에 존재하는)를 포함하고/포함하거나, 상기 메디토프-이용가능 항체의 VH 영역은, 트라스투주맙(trastuzumab)의 아미노산 서열과 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이와 같은, 하나 이상의, 예를 들어 다수의 변이(일반적으로 골격 영역에 존재하는)를 포함한다.

[0434] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는, 그것의 경쇄 골격 영역(light chain framework) 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어, FR-L1, FR-L2, FR-L3 및/또는 FR-L4 내에), 트라스투주맙(trastuzumab)의 경쇄 골격 영역(또는 각각의 하나 이상의 FR-L(s))과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성(identity)을 포함한다; 그리고/또는 그것의 중쇄 골격 영역(heavy chain framework) 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어 FR-H1, FR-H2, FR-H3 및/또는 FR-H4 내에), 트라스투주맙(trastuzumab)의 중쇄 골격 영역(또는 각각 하나 이상의 FR-H)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VH 영역 내에, 트라스투주맙(trastuzumab)의 VH 영역과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VL 영역 내에, 트라스투주맙(trastuzumab)의 VL 영역과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 일부 실시양태에서, 상기 항체는 트라스투주맙(trastuzumab)과 비교하여, 상기 중쇄 및/또는 경쇄 내의 CDRs 중 하나 이상, 예를 들어 모두, 내에 모든 또는 적어도 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 동일성을 포함한다.

[0435] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는 트라스투주맙(trastuzumab)에 특이적으로 결합되는 HER-2의 에피토프에 특이적으로 결합하지 않으나, HER-2에 특이적으로 결합하거나, 또는 트라스투주맙(trastuzumab)의 CDRs을 포함하지 않고/않거나 항원 결합을 위해 트라스투주맙(trastuzumab)과 경쟁하지 않지만, HER-2에 특이적으로 결합한다.

[0436] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체(meditope-enabled antibody) 또는 단편(fragment)은 서열 번호 303의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖고/갖거나 서열번호 304의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 갖는다. 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 단편은 cQFD 메디토프, 변이형 3 링커(variant 3 linker)를 포함하고/포함하거나 메디토프 인에이블된(meditope enabled) 트라스투주맙(trastuzumab) (예를 들어, 서열번호 304)의 중쇄에 융합된다.

10. EGFR

[0438] 일 실시 양태에서, 주형 항체(template antibody)는 항-EGFR (anti-EGFR) 항체이다. 예를 들어, ABT-806, 자툭시맙(zatuximab), 또는 이러한 항체의 중쇄, 경쇄, VH 또는 VL을 갖는 항체, 또는 이의 기능적 단편과 같은, EGFR 대한 인간 또는 인간화 항체(humanized antibody) 또는 마우스 항체이다. 일부 측면에서, 항-EGFR 주형 항체는 세툭시맙(cetuximab)이 아니며 세툭시맙(cetuximab)의 전부 또는 일부 CDRs을 포함하지 않고/않거나 결합을 위해 세툭시맙(cetuximab)과 경쟁하지 않는다.

[0439] 일 실시 양태에서, EGFR에 대한 주형 항체는 서열번호 213의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드 또는 단백질, 또는 서열번호 214의 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드 또는 단백질 상의 하나 이상의 에피토프와 특이적으로 결합한다.

[0440] 일부 실시 형태에서, 주형 항체는 EGFR 항체인, ABT-806 (mAb806/414로도 알려진)의 VL 및 VH 아미노산 서열을 각각 기재한 서열번호 215 및/또는 서열번호 216의 아미노산 서열을 포함하고/포함하거나 각각 ABT-806의 경쇄 및 중쇄 서열을 기재한 서열번호 217 및 서열번호 218의 아미노산 서열을 포함한다.

[0441] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 단편은 서열번호 215에 기재된 VL 서열, 또는 ABT-806의 경쇄 또는 VL의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3), 및/또는 서열번호 216에 기재된 VH 서열, 또는 ABT-806의 중쇄 또는 VH의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3)을 갖는다.

[0442] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체의 VL 영역은, 서열번호 215로 기재된 아미노산 서열, 또는 ABT-806의 VL과 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이(modifications)와 같은, 하나 이상의, 일반적으로 다수의 변이(일반적으로 골격(framework) 영역에 존재하는)를 포함하고/포함하거나, 상기 메디토프-이용가능 항체의 VH 영역은, 서열번호 216으로 기재된 아미노산 서열,

또는 ABT-806의 VH와 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개의 변이와 같은, 하나 이상의, 예를 들어 다수의 변이(일반적으로 골격 영역에 존재하는)를 포함한다.

[0443] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는, 그것의 경쇄 골격 영역(light chain framework) 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어, FR-L1, FR-L2, FR-L3 및/또는 FR-L4 내에), ABT-806, 또는 서열번호 215의 경쇄 골격 영역(또는 각각의 하나 이상의 FR-L(s))과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성(identity)을 포함한다; 그리고/또는 그것의 중쇄 골격 영역(heavy chain framework) 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어 FR-H1, FR-H2, FR-H3 및/또는 FR-H4 내에), ABT-806, 서열번호 216의 중쇄 골격 영역 (또는 각각 하나 이상의 FR-H)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VH 영역 내에, ABT-806의 VH 영역(예를 들어 서열번호 216의 아미노산 서열)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VL 영역 내에, ABT-806의 VL 영역(예를 들어서열번호 215의 아미노산 서열)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 일부 실시양태에서, 상기 항체는 ABT-806과 비교하여(예를 들어, 서열번호 215 또는 216의 CDR(s)과 비교하여), 상기 중쇄 및/또는 경쇄 내의 CDRs 중 하나 이상, 예를 들어 모두, 내에 모든 또는 적어도 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 동일성을 포함한다.

[0444] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는 ABT-806에 특이적으로 결합되는 EGFR의 에피토프에 특이적으로 결합하지 않으나, EGFR에 특이적으로 결합하거나, 또는 ABT-806의 CDRs을 포함하지 않고/않거나 항원 결합을 위해 ABT-806과 경쟁하지 않지만, EGFR에 특이적으로 결합한다.

[0445] 일부 실시 형태에서, 주형 항체는 각각 자톡시맙(zatuximab)의 VL 및 VH 아미노산 서열을 기재한 서열번호 219 및/또는 서열번호 220의 아미노산 서열을 포함하고/포함하거나 EGFR 항체인, 자톡시맙(zatuximab)의 경쇄 및 중쇄 서열을 각각 기재한 서열번호 221및/또는 서열번호 222의 아미노산 서열을 포함한다.

[0446] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 단편은 서열번호 219에 기재된 VL 서열, 또는 자톡시맙(zatuximab)의 경쇄 또는 VL 의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3), 및/또는 서열번호 220에 기재된 VH 서열, 또는 자톡시맙(zatuximab)의 중쇄 또는 VH 의 CDR (즉, 하나 이상의 CDR, 예를 들어, CDR1, CDR2 및/또는 CDR3)을 갖는다.

[0447] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체의 VL 영역은, 서열번호 219로 기재된 아미노산 서열, 또는 자톡시맙(zatuximab)의 VL과 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 변이(modifications)와 같은, 하나 이상의, 일반적으로 다수의 변이(일반적으로 골격(framework) 영역에 존재하는)를 포함하고/포함하거나, 상기 메디토프-이용가능 항체의 VH 영역은, 서열번호 220으로 기재된 아미노산 서열, 또는 자톡시맙(zatuximab)의 VH와 비교하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 변이와 같은, 하나 이상의, 예를 들어 다수의 변이(일반적으로 골격 영역에 존재하는)를 포함한다.

[0448] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는, 그것의 경쇄 골격 영역(light chain framework) 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어, FR-L1, FR-L2, FR-L3 및/또는 FR-L4 내에), 자톡시맙(zatuximab), 또는 서열번호 219의 경쇄 골격 영역(또는 각각의 하나 이상의 FR-L(s))과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성(identity)을 포함한다; 그리고/또는 그것의 중쇄 골격 영역(heavy chain framework) 내에(또는 하나 이상의 그러한 영역 내에, 예를 들어 FR-H1, FR-H2, FR-H3 및/또는 FR-H4 내에), 자톡시맙(zatuximab), 서열번호 220의 중쇄 골격 영역 (또는 각각 하나 이상의 FR-H)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VH 영역 내에, 자톡시맙(zatuximab)의 VH 영역(예를 들어 서열번호 220의 아미노산 서열)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%의 동일성을 포함한다; 그리고/또는 그것의 VL 영역 내에, 자톡시맙(zatuximab)의 VL 영역(예를 들어서열번호 220의 아미노산 서열)과 적어도 또는 대략 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 동일성을 포함한다; 일부 실시양태에서, 상기 항체는 자톡시맙(zatuximab)과 비교하여(예를 들어, 서열번호 219 또는 220의 CDR(s)과 비교하여), 상기 중쇄 및/또는

경쇄 내의 CDRs 중 하나 이상, 예를 들어 모두, 내에 모든 또는 적어도 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 동일성을 포함한다.

- [0449] 일부 측면에서, 상기 메디토프-이용가능 항체는 자톡시맙(zatuximab)에 특이적으로 결합되는 EGFR의 에피토프에 특이적으로 결합하지 않으나, EGFR에 특이적으로 결합하거나, 또는 자톡시맙(zatuximab)의 CDRs을 포함하지 않고/않거나 항원 결합을 위해 자톡시맙(zatuximab)과 경쟁하지 않지만, EGFR에 특이적으로 결합한다.
- [0450] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 또는 단편(fragment)은 서열번호 299의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖고/갖거나 서열번호 300의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 갖는다. 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 (meditope-enabled antibody) 또는 단편은 cQFD 메디토프, 변이형 1 링커(variant 1 linker)를 포함하고/포함하거나 세톡시맙(cetuximab)에 융합된다.
- [0451] 일부 실시양태에서, 메디토프-이용가능 항체 또는 단편(fragment)은 서열번호 301의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖고/갖거나 서열번호 302의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 갖는다. 일부 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 항체 (meditope-enabled antibody) 또는 단편은 cQFD 메디토프, 변이형 3 링커(variant 3 linker)를 포함하고/포함하거나 I83E (Kabat numbering), 예를 들어 서열번호 302로 치환된 세톡시맙(cetuximab)에 융합된다.
- [0452] 메디토프-이용가능 항체는 일반적으로 불변 영역(constant region), 전형적으로 중쇄 및 경쇄 불변 영역을 추가로 포함하는데, 이는 일반적으로 인간 또는 부분적으로 인간 불변 영역 (partially human constant regions)이다. 일부 측면에서, 중쇄 불변 영역은 CH1 또는 그의 일부를 포함한다. 일부 측면에서, 경쇄 불변 영역은 CL 또는 그의 일부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 불변 영역의 일부는 예를 들어 필수 결합 친화도(requisite binding affinity)를 갖는 메디토프에 항체가 결합할 수 있도록 하기에 충분하다. 일부 측면에서, 불변 영역은 세톡시맙(cetuximab) 또는 트라스투주맙(trastuzumab)의 불변 영역이다. 따라서, 일부 측면에서, 중쇄 불변 영역은 하나 이상의 인간 IgG1 불변 영역이고; 일부 측면에서, 경쇄 불변 영역은 카파 불변 사슬 영역(kappa constant chain regions)이다. 다른 예에서, 불변 영역은 인간 (또는 기타 생물체, 예를 들어 쥐 또는 닭) IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgEs, IgA1, IgA2, IgD 또는 IgM을 포함하는 다른 아이소 타입(isotypes)의 것들을 포함할 수 있으며, 카파 또는 람다(lambda) 불변 영역을 포함할 수 있다. 따라서, 제공되는 메디토프-이용가능 항체 중 인간, 쥐 또는 닭과 같은 다른 IgGs 또는 다른 면역 글로불린의 잔기의 돌연변이에 의해 생성된 항체가 있다. 환원하면, 본원에서 제공되는 메디토프-인에이블링 법 (meditope-enabling methods)은 IgA, IgE, IgD 및 IgM을 포함하는 임의의 항체 및, 닭, 쥐, 쥐, 소, 토끼, 영장류 및 염소를 포함하는 하나 이에 한정되지 않는, 항체를 생산하는 임의의 유기체 유래의 임의의 항체에 사용될 수 있다.
- [0453] 예를 들어, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4의 제 1 불변 영역 (CH1)의 서열은 세톡시맙(cetuximab)의 메디토프-결합 영역(meditope-binding region) 내에 존재하지 않는 잔기에서 상이하고, 이는 메디토프-인에이블링 (meditope-enabling) 기술이 세톡시맙(cetuximab)의 IgG1 이외의 아이소타입(isotypes)에 적용 가능하다는 것을 확인해준다. 다른 예로서, IgG1 및 IgE Fab 도메인의 서열 및 구조적 배열(structural alignment)은 메디토프 결합 자리(meditope binding site) 근처의 IgE 상의 잔기를 나타낸다.
- [0454] 단일 클론 항체 내에서 Fab 캐비티(cavity)의 메디토프-사이트-그래프팅(meditope-site grafting)을 위해 제공되는 방법은 메디토프 결합(meditope binding)을 위한 유니크한 핸들(unique handle)을 만드는 데 사용할 수 있으며 이전에 공개된 기술과 함께 사용될 수 있고 새로 생성된 항체에 사용될 수 있다. 특정 실시 양태에서, 상기 메디토프 결합 자리(meditope binding site)는 기존의 및 미래의 모든 단일 클론 항체 상에 생성될 수 있다.
- [0455] 또한, 상기 메디토프-이용가능 항체를 변형시키는 방법, 예를 들어, 친화도(affinity), 결합력(avidity), pH-의 존성(pH-dependence)을 포함하는, 메디토프와의 상호작용 측면뿐만 아니라 항체의 약물동태학(pharmacokinetics, PK), 약력학(pharmacodynamics, PD)을 포함한 다른 측면을 포함하여, 메디토프와의 상호작용 측면을 포함하여, 메디토프-이용가능 항체의 다양한 특성을 변경하기 위한 방법이 제공된다.
- [0456] 따라서, 제공된 메디토프-이용가능 항체 중에서도, 예를 들어, 아래의 섹션 F에 기술된 임의의 하나 이상의 변이(modifications)를 갖는 항체를 포함하는, 예를 들어 파마코포어(pharmacophore) 결합 모델을 생성함으로써, 이를 방법에 따라 생성된, 변이된(modified) 항체들이 있다.
- [0457] 또한 메디토프-이용가능 항체를 생성하기 위한 주형 항체로 사용되는 항체 중에는 CovX-BodyTM과 같은 변이된 항체 및 그것의 일부가 있다. 따라서, 제공된 메디토프-이용가능 항체 중 하나 이상은 제공된 메디토프 중 하나 이상에, 예를 들어 본원에서 기재된 바와 같이 친화도(affinity)에 의해 그것들이 결합할 수 있도록 변이된

CovX-바디이다.

[0458] 또한, 본원에 기재된 임의의 항체와 같이, 메디토프-이용가능 항체에 결합 된 하나 이상의 메디토프를 포함하는 복합체가 제공된다.

[0459] 또한, 메디토프-이용가능 항체를 코딩하는cDNA 및 RNA 분자와 같은 핵산, 이를 포함하는 백터 및 라이브러리 및, 선택 및 발현 방법(selection and expression methods) 및 그러한 컨스트럭트(constructs)을 사용하여 형질 전환 동물(transgenic animals)을 생산하는 방법을 포함하는, 이들의 사용 방법이 제공된다.

[0460] 아래의 표는 본원에서 언급된 추가 링커 및 메디토프-이용가능 항체의 서열을 나타낸다.

#	서열	주석
254	QTIVLTQSPAAMSASPGEKVITCSASSSISYMHWFQ QRTNGSPRLWIYTTSNLASGVPARFSGSGSGTYSYL TISRMEAEDeadYYCHQRSTYPLTFGAGTKLELKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSEVTKSFnRGEc	Anti-CD33 Light Chain
255	CQFDLSTRRLKC GG G A R E E A K A A E E A K K A A E E A A K AAQVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYRM HWVKQSPGQGLEWIGYINPSTGYTEYNQKFKD KATL TADKSSSTAYMQLSSLT FEDSAI YYCARGGGVFDY W GQGTTLT VSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGT AALG CLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGL YSLSSVTVPSLGTQTYICNVNHP SNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVV DVSHEDPEVRFN WYVDGVEVHN A KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTT PVLDSDGSFFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSPGK	Anti-CD33 SnAP-body variant 1 heavy chain
256	CQFDLSTRRLKC GG G A A R A A A A A A A A A A QVQLQQ SGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYRMHWVKQSPG QGLEWIGYINPSTGYTEYNQKFKD KATL TADKSSST AYMQLSSLT FEDSAI YYCARGGGVFDYWGQGTTLT SSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGT AALGCLVKD YFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGL YSLSSV VPSSSLGTQTYICNVNHP SNTKVDKKV EPKSCDKT HTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEV TCVV DVSHEDPEVRFN WYVDGVEVHN AKT KTPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTC LVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTT PVLDSDGSFFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSPGK	Anti-CD33 SnAP-body variant 2 heavy chain
257	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYRMHW VKQSPGQGLEWIGYINPSTGYTEYNQKFKD KATL TA DKSSSTAYMQLSSLT FEDSAI YYCARGGGVFDYWGQ GTTLT VSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGT AALGCL VKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGL YS LSSVTVPSLGTQTYICNVNHP SNTKVDKKV EP KSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MI SRTPEVTCVV DVSHEDPEVRFN WYVDGVEVHN AKT KTPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTT PVLDSDGSFFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSPGK	Control anti-CD33 heavy chain

[0461]

[0462]

(으)어서)

	LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	
258	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTITCSASSSISYMHWFQ QKPGTSPKLWIYTTSNLASGVPARFSGSGSGTYSYL TISRMEAEDAATIYCHQRSTYPLTFGSGTKELEK	Meditope-enabled Gemtuzumab VL
259	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSINTWLAWY QQKPGKAPKLLMYKASSLESGVPSRFIGSGSGSTEFT LTISLQPDDFATYYCQQYNSDSKMFGQQGTKEVVK	Meditope-enabled Gemtuzumab VL
260	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYRMHW VKQRPQGLEWIGYINPSTGYTEYNQKFKDATALTA DKSSSTAYMQLSSLTFEDSAVYYCARGGGVFDYWQ GTTLTVSS	Meditope-enabled gemtuzumab VH
261	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRSAIW VRQAPGQGLEWMGGIVPMFPPNYAQKFQGRVTITA DESTNTAYMELSSLRSEDTAFYFCAGGYGIYSPEEY NGGLTVSS	Meditope-enabled gemtuzumab VH
262	GGGAREAAKAAEEAKKAEEAAKAA	Synthetic linker 1
263	GGGAAAARAAAAARAAAARA	Synthetic linker 2
264	GGGSKDEIDSAVK	Synthetic linker 3
265	GGG	Flexible linker portion 1
266	AREEEAKAAEEAKKAEEAAKAA	Rigid linker portion 1
267	AAARAAAARAAAARA	Rigid linker portion 2
268	SKDEIDSAVK	Rigid linker portion 3
269	HSQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNT	1GCN glucagon
270	CGGREGVLKKLRAVENELHYNKSLLEEVKDELQKMRQL	Leucine zipper 1C94:A
271	GGREGVLKKLRAVENELHYNKSLLEEVKDELQKMRQL	Leucine zipper 1C94:A
272	MTTASTSQVRQNYHQDSEAAINRQINLELYASYVYL SMSYYFDRDVALKNFAKYFLHQSHEREHAEKL LQNQRGGRIFLQDIQKPCDDWESGLNAMECALHLE KNVNQSLLELHKLATDKNDPHLCDFIETHYINEQVK AIKELGDHVTNLRKMGAPESGLAEYLFDKHTLGDS NES	Four helix bundle 1FHA
273	GLSDGEWQLVLNVWGKVEADIPGHGQEVLIRLFKGH PETLEKFDRFKHLKSEDEMKAASEDLKKHGATVLTAL GGILKKKGHHAEIPLAQSHATKHKIPVKYLEFIS EAIIQVLQSKHPGDFGADAQGMNKALELFRKDMAS NYKELGFQG	Myoglobin 3RGK
274	YAEAAKAAEAAKAAEAAKAF	EK peptide
275	CQFDLSTRRLKC GG GAREEEAKAAEEAKKAEEAAK AAQVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYRM HWVKQSPGQGLEWIGYINPSTGYTEYNQKFKDATAL TADKSSSTAYMQLSSLTFEDSAIYYCARGGGVFDYW GQGTTLTVSS	SnAP-body Variant 1 VH
276	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTITCSASSSISYMHWFQ	Light chain of meditope

[0463]

[0464]

(으)어서)

	QRTNGSPRLWIYTTSNLASGVPARFSGSGSGTYSLTISRMEAEDEADEADYYCHQRSTYPLTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHVKVIACEVTHQGLSSFVTKSFRGEC	enabled gemtuzumab
277	CQFDLSTRRLKC GG GAREEEAAKAAEAKKAEEAAKAQVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYRMHWVKQSPGQGLEWVKQSPGQGLEWIGIYINPSTGYTEYNQKFKDATALTADKSSSTKSSSTAYMQLSSLTfedSAIYYCARGGGVFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPFCPAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSCHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR.VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESENQGPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTOKSLSLSPGK	cQFD meditope, variant 1 linker, fused to the heavy chain of meditope enabled gemtuzumab
278	CQFDLSTRRLKC GG GAREEEAAKAAEAKKAEEAAKSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYRMHWVKQSPGQGLEWQGLEWIGIYINPSTGYTEYNQKFKDATALTADKSSSTAYMQLSSLTfedSAIYYCARGGGVFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPFCPAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSCHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR.VNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESENQGPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTOKSLSLSPGK	cQFD meditope, variant 2 linker, fused to the heavy chain of meditope enabled gemtuzumab
279	CQFDLSTRRLKC GG GSKDEIDS AVKQVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYRMHWVKQSPGQGLEWIGIYINPSTGYTEYNQKFKDATALTADKSSSTAYMQLSSLTfedSAIYYCARGGGVFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPFCPAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSCHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR.VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESENQGPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTOKSLSLSPGK	cQFD meditope, variant 3 linker, fused to the heavy chain of meditope enabled gemtuzumab
280	CQFDLSTRRLKC GG GAREEEAAKAAEAKKAEEAAKAAQVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVVIWSGGNTDYNTPTFTSRLSINKDN SKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYIDYEFAYWGQGTIVTVAASSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPFCPAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSCHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR.VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESENQGPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTOKSLSLSPGK	cQFD meditope, variant 1 linker, fused to the heavy chain of I83E cetuximab

[0465]

[0466]

(이어서)

	HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKAGQPREFQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPKG	
281	DIQMTQSPSILSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWY QORTNKAPRLLIYASFLYSGVPSPRSFGSRSGTDF LTISLQLPEDIADYYCQQHHTPPFGAGTKLEIKR TVAAPSFIGFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	Meditope enabled trastuzumab light chain
282	CQFDLSTRRLKCQGGAREAAKAAEAKKAEEAAK AAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFGNIKDTYI HWVRQSPGKGLEWARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAIYYCSRWWGDGFYA MDYWQGQTIVTSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALVQ SSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPCCPAPELLGGPSVFLPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISAKAGQPREFQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG	cQFD meditope, variant 1 linker, fused to the heavy chain of meditope enabled trastuzumab
283	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDNYGIF MNWFQQKPGKAPKLIIYAAASNQGSGVPSPRSFGSGSG TDFTLTISLQLPDDFATYYCQQSKEVWPWTFGQGKTV EIKRTVAAPSFIGFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLASKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC	Lintuzumab light chain
284	EVOLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFDYNMHW VRQAPQGLEWIGIYIPYNGGTGYNQKFKSKATITA DESTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGRPAMDYWGQ GTLTVTSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPCCPAPELLGGPSVFLPPPDKDTLM SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISAKAGQPREFQVYTLPPSRDELT KQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP LSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG	Lintuzumab heavy chain
285	DIQMTQSPSILSASVGDRVTITCRASESVDNYGIF MNWFQQRNTKAPRLLIYAAASNQGSGVPSPRSFGSGSG TDFTLTISLQLPEDIADYYCQQSKEVWPWTFGAGTKL EIKRTVAAPSFIGFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLASKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC	Meditope-enabled lintuzumab light chain

[0467]

[0468]

(이어서)

286	DIQMTQSPSILSASVGDRVTITCRASESVVDNYGISMNWFQQKTNKAPRLLIYAASNQSGGVPSRFSGSGSTDFLTLSLQPDDADYCCQSQSKEVWTFGAGTKLEIKRTVAAPSVIDFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE	Meditope-enabled lintuzumab light chain, variant 1
287	DIQMTQSPSILSASVGDRVTITCRASESVVDNYGISMNWFQQRTNKAPRLLIYAASNQSGGVPSRFSGSGSTDFLTLSLQPDDFATYYCQSQSKEVWTFGAGTKLEIKRTVAAPSVIDFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE	Meditope-enabled lintuzumab light chain, variant 2
288	DIQMTQSPSILSASVGDRVTITCRASESVVDNYGISMNWFQQRTNGSPRLLIYAASNQSGGVPSRFSGSGSTDFLTLSLQPDDIADYYCQSQSKEVWTFGAGTKLEIKRTVAAPSVIDFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE	Meditope-enabled lintuzumab light chain, variant 3
289	EVQLVQSGAEVKPGGSSVKVKSCASGYFTDYNMHWVRQSPGQGLEWIGIYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITADESNTAYMELSLRSRSEDTAIYYCARGRPAMDYWGQGTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEELLGGPSVFLFFFPKPDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDDEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAGKQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESENQGPENNYKTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNYTQKSLSLSPGK	Meditope-enabled lintuzumab heavy chain
290	CQFDLSTRRLKGCGGAREEEAKAAEAEAKAAEAAKAEVQLVQSGAEVKPGGSSVKVKSCASGYFTDYNMHWVRQSPGQGLEWIGIYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITADESNTAYMELSLRSRSEDTAIYYCARGRPAMDYWGQGTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEELLGGPSVFLFFFPKPDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDDEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKAGKQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESENQGPENNYKTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNYTQKSLSLSPGK	Meditope-enabled lintuzumab heavy chain, variant 1
291	CQFDLSTRRLKGCGGAAARAAAAAARAAAAAARAEVQLVQSGAEVKPGGSSVKVKSCASGYFTDYNMHW	Meditope-enabled lintuzumab

[0469]

[0470]

(o)어서)

	VRQSPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITA DESTNTAYMELSSLRSEDTAIYYCARGRPAMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPFLPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFFFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDEPVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTIASKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTFFV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	heavy chain, variant 2
292	CQFDLSTRRLKC G GGSKDEIDSAVK EVQLVQSGAEVKKPGS V KVSKASGYTFTDYNMHW VRQSPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITA DESTNTAYMELSSLRSEDTAIYYCARGRPAMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPFLPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFFFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDEPVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTIASKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTFFV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	Meditope-enabled lintuzumab heavy chain, variant 3
293	QIVLTQSPAIMSASPGEKVITITCSASSSI S SYMHWFO QRTNGSPRLWIYTTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSL TISRMEAED EAD YYCHQRSTYPLTFGAGTKLELKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKKHVYACEVTHQGLSSEVTKSFNRGEC	Light chain of CD33- SnAbody MB-005-101
294	<i>CQFDLSTRRLKC</i> <u>GG</u> GAREEA AA EE AA KKAA EE AA AA QVQLQQSGAELAKPGAVKMSCKASGYTFTSYRM HWVKQSPGQGLEWIGYINPSTGYTEYCARGGGVFDYW TADKSSSTAYMELSSLRSEDTAIYYCARGRPAMDYWGQ TADKSSSTAYMELSSLRSEDTAIYYCARGRPAMDYWGQ GQGTTLVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPFLPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFFFPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDEPVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTIASKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTFFV PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALH LHNHYTQKSLSLSPGK	Heavy chain of CD33- SnAbody MB-005-101. The cQFD meditope (<i>italic</i> and underlined) and variant 1 linker (bold) are fused to the heavy chain of meditope enabled gemtuzumab
295	QIVLTQSPAIMSASPGEKVITITCSASSSI S SYMHWFO QRTNGSPRLWIYTTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSL TISRMEAED EAD YYCHQRSTYPLTFGAGTKLELKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL	Light chain of CD33- SnAbody MB-005-102

[0471]

[0472]

(o)어서)

	SKADYEKKVYACEVTQGLSSPVTKSFNRGEC	
296	<i>CQFDLSTRRILKC</i> GGGAARAAAAAARAAAARA QVQLQQ SGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYRMHWVKQSPG QGLEWIGYINESTGYTEYNQKFKDKATLTADKSSST AYMQLSSLTFEDSAIYYCARGGGVFDYWQGQTTLTV SSASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFP EPFTVWSNNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVVT VPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDDKKVEPKSCDKT HTCPFCPAPELLGGPSVFLFPPPKDITLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYWDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	Heavy chain of CD33-SnAbody MB-005-102. The cQFD meditope (<i>italic</i> and <u>underlined</u>) and variant 2 linker (bold) are fused to the heavy chain of meditope enabled gemtuzumab
297	QIVLTQS PAIMSASPGEKVTITCSASSISYMHWFQ QRTNGSPRLW IYTTSNLASGVPARFSGSGTSYSL TISRMEA EDEADYYCHQRSTYPLTFGAGTKLELKRT VAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKKVYACEVTQGLSSPVTKSFNRGEC	Light chain of CD33-SnAbody MB-005-103
298	<i>CQFDLSTRRILKC</i> GGGSKDEIDSAVK QVQLQQSGAEL AKPGASVKMSCKASGYTFTSYRMHWVKQSPGQGLEW IGYINPSTGYTEYNQKFKDKATLTADKSSSTAYMQL SSLTFEDSAIYYCARGGGVFDYWQGQTTLTVSSAST KGPSVPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPETV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVVTVPSSS LGTQTYICNVNHNKPSNTKVDDKKVEPKSCDKTHTCP CPAPELLGGPSVFLFPPPKDITLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYWDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSL PGK	Heavy chain of CD33-SnAbody MB-005-103. The cQFD meditope (<i>italic</i> and <u>underlined</u>) and variant 3 linker (bold) are fused to the heavy chain of meditope enabled gemtuzumab
299	DILLTQS PVILSVSPGERVSFSRASQSIGTNIHWW QORTNGSPRLLIKYASESISGIPSRSFGSGSGTDFT LSINSVESEDIADYYCQOQNNNWPTTFGAGTKLELKR TVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAK KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL LSKADYEKKVYACEVTQGLSSPVTKSFNRGEC	Light chain of EGFR-SnAbody MB005-104
300	<i>CQFDLSTRRILKC</i> GGGAREEEAKKA EEEAKKAEEEAKKA QVQLKQSGPGLVQPSQQLSITCTVSGFSLNYGV HWVRQSPGKGLEWLGVIVWGGNTDYNTPFTSRLSIN KDNKSQVFFKMNLSLQSN DTAIYYCARALTYDDYEF AYWGQGT LTV VSAASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAA ALGCLVKDYFPEPVTVWN SGALTSGVHTFP AVLQS	Heavy chain of EGFR-SnAbody MB005-104. The cQFD meditope (<i>italic</i> and <u>underlined</u>) and variant 1 linker (bold) are fused to the heavy chain of cetuximab

[0473]

[0474]

(으)어서)

	<p>SGLYSLSSVTVPSQLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFFPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESENQGPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>	
301	<p>DILLTQSFPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWY QQRNTNGSPRLLIKYASESISGIPSRSFGSGSGTDFT LSINSVESEDEADYYCQNNNNWPITFGAGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p>	Light chain of EGFR-SnAbody MB005-105
302	<p><i>CQFDLSTRRLKC</i> GGGAREEEAKAAEAEAKAAEAAKAA QVQLKQSPGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGV HWRQSPGKGLEWLGVIVSGGGNTDYNTPTFTSRLSIN KDNSKSQVFFKMNSLQSNNTAIYCARALTYDYEF AYWGQGTIVTVAASASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDVFPEFVTVWSNNSGALTSGVHTFFAVLQS SGLYSLSSVTVPSQLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFFPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESENQGPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>	Heavy chain of EGFR-SnAbody MB005-105. The cQFD meditope (italic and underlined) and variant 3 linker (bold) are fused to the heavy chain of I83E cetuximab
303	<p>DIQMTQSPSILSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWY QORTNKAPRLLIYSASFLYSGVPSRSFGSRSGTDFT LTISLQPEDeadYYCQQHYTTPTFGAGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p>	Light chain of HER2-SnAbody MB005-106
304	<p><i>CQFDLSTRRLKC</i> GGGAREEEAKAAEAEAKAAEAAEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYI HWRQSPGKGLEWVARYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAIYICSRWGGDFYA MDYWGQGTIVTVAASASTKGPSVFLAPSSKSTSGG AALGCLVKDVFPEFVTVWSNNSGALTSGVHTFFAVLQ SSGLYSLSSVTVPSQLGTQTYICNVNHKPSNTK DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFFPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY CKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESENQGPENNY TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM MHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>	Heavy chain of HER2-SnAbody MB005-106. The cQFD meditope (italic and underlined) and variant 3 linker (bold) are fused to the heavy chain of meditope enabled trastuzumab

[0475]

[0476]

(이어서)

305	EIVLTQSPVILSASPGERVTITCSASSGVNVMHWYQ QRTNGSPKRWLYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYSL TISSMEPEDEADYYCHQRGSYTFFGGGTLEIKRTVA APSVFIFPPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQEVTQEQDSKDSTYSLSSTLTSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	Light chain of CD19- SnAPbody MB005-107
306	<u>CQFDLSTRRLKC</u> GGGAREEEAKAAEAEAKAAEAAKAA QVQLVQPGAEVVKPGASVKLSCKTSGYTFSNWM HWVKQSPGQGLEWIGEIDPSDSTYNQNQFGKAKL TVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAIYYCARGSNPYYYYA MDYWGWQGTSTVVSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVTTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTIASKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGYFYP PSDIAVEWESNGOPENNY KTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Heavy chain of CD19- SnAPbody MB005-107. The cQFD meditope (<i>italic</i> and <u>underlined</u>) and variant 3 linker (bold) are fused to the heavy chain of meditope enabled anti CD19 antibody

[0477]

II. 자가-가교결합 항체의 생산을 위한 조성물 및 방법.

[0479]

A. 핵산, 벡터, 및 이를 포함하는 세포

[0480]

또한, 본원에 기재된 임의의 항체를 코딩하는 분리된 핵산이 제공된다. 일부 실시양태에서, 핵산은 이전에 기술된 자가-가교결합 항체 중 임의의 것을 코딩하는 핵산의 발현에 적합한 벡터를 추가로 포함한다. 또 다른 특정 측면에서, 상기 벡터는 핵산의 발현에 적합한 숙주 세포 내에 존재한다. 또 다른 특정 측면에서, 숙주 세포는 진핵 세포 또는 원핵 세포이다. 또 다른 특정 측면에서, 진핵 세포는 포유 동물 세포, 예를 들어, 차이니즈 햄스터 오바리 (Chinese Hamster Ovary, CHO) 또는 HEK-293 및 그의 변이체이다.

[0481]

일부 실시양태에서, 상기 핵산은 자유 메디토프(free meditope)를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 핵산은 자가-가교결합 항체를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 제2 핵산은 자유 메디토프(free meditope)를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 상기 자유 메디토프는 본원에 기재된, 예를 들어 서열번호서열번호 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 186, 187, 188, 189, or 207 중 어느 하나를 포함하는 임의의 환형 웹타이드 또는 그로부터 유래된 환상 웹타이드를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 자유 메디토프(free meditope)는 핵산에 의해 코딩되는 자가-가교결합 항체 상의 메디토프 결합 자리(meditope binding site)에 결합할 수 있다.

[0482]

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 당업계에 공지 된 방법을 사용하여, 예를 들어, 이러한 항체 또는 단편을 생산하기에 적합한 조건 하에서, 발현이 적합한 형태의 전술한 자가-가교결합 항체 또는 항원 결합 단편 중 임의의 것을 코딩하는 핵산을 함유하는 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 상기 항체 또는 단편을 회수하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0483]

일부 실시양태에서, 자가-가교결합 항체는 재조합 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 항-항원 항체(anti-antigen antibody)의 재조합 생산을 위해, 항체를 코딩하는 핵산을 분리할 수 있고 추가 복제 (DNA의 증폭) 또는 발현을 위해 복제 가능한 벡터에 삽입할 수 있다. 항체를 암호화하는 DNA는 통상적인 절차 (예를 들어, 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고 뉴클레오타이드 프로브를 사용함으로써)를 이용하여 용이하게 분리(단리) 및 시퀀싱될 수 있다. 예를 들어 pCEP4 벡터, 바이러스 벡터, 레트로 바이러스 벡터, 렌티 바이러스 벡터 또는 감마 레트로 바이러스 벡터를 비롯한 많은 벡터가 이용 가능하다. 벡터 성분은 일반적으로 다음 중 하나 이상을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 신호 서열, 복제 원점, 하나 이상의 마커 유전자, 인핸서 요소, 프로모터, 및 전사 종결 서열.

[0484]

1. 폴리시스트론성 발현 벡터

[0485]

일부 실시양태에서, 발현 벡터는 자가-가교결합 항체(self-crosslinking antibody) 및 자유 메디토프(free meditope)를 동시에 발현할 수 있는 바이시스트론성(bicistronic), 트리시스 트론성(tricistronic) 또는 폴리시스트론성 (polycistronic) 벡터 (멀티시스트론성 벡터라고도 함)이다. 일부 실시양태에서, 자유 메디토프를

코딩하는 뉴클레오타이드의 서열 및 자가-가교결합 항체를 코딩하는 뉴클레오타이드의 서열은 작동 가능하게 연결되거나 자가-절단 웨타이드(self-cleaving peptide)를 코딩하는 뉴클레오타이드의 서열에 의해 분리된다. 일부 실시양태에서, 이들은 피코르나바이러스 2A 리보솜 스kip 웨타이드(picornavirus 2A ribosomal skip peptide) 또는 T2A 웨타이드와 같은, 리보솜 스키핑(ribosome skipping)을 유발하는 웨타이드를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 의해 분리된다.

[0486] 일부 실시양태에서, 자유 메디토프를 코디하는 일련의 핵산 및 자가-가교결합 항체를 코딩하는 일련의 핵산은 작동 가능하게 연결되거나 내부 리보솜 유입점(internal ribosome entry site, IRES)에 의해 분리된다. 일부 실시양태에서, IRES 서열 이전의 유전자는 IRES 서열 이후의 유전자보다 높은 수준으로 발현된다. 일부 실시양태에서, IRES 서열 전에 자유 메디토프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 및 IRES 서열 후에 자가-가교결합 항체를 코딩하는 뉴클레오타이드의 서열을 위치시키는 것이 유리할 수 있다. 이러한 배열은 자가-가교결합 항체와 비교하여 과량의 자유-메디토프 웨타이드의 발현을 허용하여 생산, 분리 동안, 및/또는 저장 동안 항체가 자가-가교결합되는 것을 감소시키거나 방지한다.

2. 신호 서열 구성 요소

[0488] 일부 실시양태에서, 자가-가교결합 항체는 직접적으로 뿐만 아니라 이종(heterologous) 폴리펩타이드와의 융합 폴리펩타이드로서 재조합적으로 생산될 수 있으며, 이는 성숙 단백질 또는 폴리펩타이드의 N- 말단에 특이적 절단 부위(specific cleavage site)를 갖는 신호 서열 또는 다른 폴리펩타이드일 수 있다. 바람직하게 선택된 이종 신호 서열은 숙주 세포에 의해 인식되고 처리(예를 들어, 신호 웨티다아제에 의해 절단)되는 것이다. 천연 항체 신호 서열(native antibody signal sequence)을 인식 및 처리하지 않는 원핵 숙주 세포에 대하여, 신호 서열은 예를 들어 알칼리성 포스파타아제(alkaline phosphatase), 페니실리나아제(penicillinase), lpp, 또는 열-안정성엔테로톡신 II 리더(heat-stable enterotoxin II leaders)의 그룹(군)으로부터 선택된 원핵 세포 신호 서열로 치환된다. 효모 분비(yeast secretion)의 경우, 천연 신호 서열(native signal sequence)은 예를 들어 효모 인버타아제 리더(yeast invertase leader), 인자 리더(factor leader)(*Saccharomyces* 및 *Kluyveromyces* α-인자 리더 포함), 또는 산 포스 파타아제 리더(acid phosphatase leader), *C. albicans* 글루코아밀라아제 리더(*albicans* glucoamylase leader), 또는 WO 90/13646에 기재된 신호로 대체 될 수 있다. 포유동물 세포 발현에서, 포유류 신호 서열뿐만 아니라 바이러스성 분비 리더(viral secretory leaders), 예를 들어 헤르페스 심플렉스gD 신호(herpes simplex gD signal)가 이용 가능하다.

3. 복제 원점

[0490] 발현 및 클로닝 벡터 모두는 일반적으로 벡터가 하나 이상의 선택된 숙주 세포에서 복제할 수 있게 하는 핵산 서열을 포함한다. 클로닝 벡터에서 이러한 서열은 벡터가 숙주 염색체 DNA와 독립적으로 복제할 수 있게 할 수 있으며, 복제원점 또는 자율적으로 복제하는 서열을 포함할 수 있다. 이러한 서열은 다양한 박테리아, 효모 및 바이러스에서 잘 알려져 있다. 플라스미드 pBR322의 복제원점은 대부분의 그램 음성 박테리아에 적합하며, 2 μ 플라스미드 원점(Origin)은 효모에 적합하고, 다양한 바이러스 원점(SV40, 폴리오마(polyoma), 아데노바이러스(adenovirus), VSV 또는 BPV)은 포유류 세포에서 벡터를 클로닝하는데 유용하다. 초기 프로모터를 함유하고 있기 때문에 SV40 원점은 초기 프로모터(early promoter)를 함유하고 있기 때문에 사용될 수 있는 하지만, 일반적으로 복제원점의 성분(component)은 포유류 발현 벡터에 필요하지 않다.

4. 선택 구성요소

[0492] 발현 벡터 및 클로닝 벡터는 선택 마커(selectable marker)라고도하는 선택 유전자(selection gene)를 포함할 수 있다. 전형적인 선택 유전자는 (a) 암피실린(ampicillin), 네오마이신(neomycin), 메토트렉세이트(methotrexate) 또는 테트라사이클린(tetracycline)과 같은 항생제 또는 다른 독소에 대한 내성을 부여하거나, (b) 영양요구성(auxotrophic) 결핍을 보충하거나, (c) 복합 매개체(complex media), 예를 들어 *Bacilli*에 대한 D-알라닌 라세마아제(racemase)를 코딩하는(암호화하는) 유전자에서 얻을 수 없는 중요한 영양소를 공급하는 단백질을 코딩한다.

[0493] 선택 체계(selection scheme)의 한 예는 숙주 세포의 성장을 억제하기 위해 약물을 이용한다. 이종 유전자로 성공적으로 형질 전환된 세포는 약물 내성을 부여하는 단백질을 생성하여 선택 요법(selection regimen)에서 살아남는다. 이러한 지배적인 선택(dominant selection)의 예는 약물 네오마이신(neomycin), 마이코페놀산(mycophenolic acid) 및 히그로마이신(hygromycin)을 사용한다.

[0494] 포유류 세포에 대한 적절한 선택 마커(selectable markers)의 또 다른 예는 DHFR, 글루타민 신타아제

(glutamine synthetase, GS), 티미딘 키나아제(thymidine kinase) 메탈로티오네인(metallothionein)-I 및 -II, 바람직하게는 영장류 메탈로티오네인, 아데노신 디아미나아제(adenosine deaminase), 오르니틴 디카르복실라제(ornithine decarboxylase) 등과 같은 항체-코딩 핵산(antibody-encoding nucleic acid)을 취할 능력이 있는 세포의 동정을 가능하게 하는 것이다.

[0495] 예를 들어, DHFR의 경쟁적 길항제(competitive antagonist)인 메토트렉세이트 (methotrexate, Mtx)를 포함하는 배양 배지에서 형질전환체를 배양함으로써 DHFR 유전자로 형질전환된 세포를 동정할 수 있다. 이러한 조건 하에서, DHFR 유전자는 임의의 다른 공동-형질전환된(co-transformed) 핵산과 함께 증폭된다. 내인성(endogenous) DHFR 활성이 결핍된 차이니즈 햄스터 오바리(Chinese hamster ovary, CHO) 세포주 (예 : ATCC CRL-9096)가 사용될 수 있다.

[0496] 또는, GS 유전자로 형질전환된 세포는 형질전환체를 GS의 억제제인 L- 메티오닌 셀록시민(methionine sulfoxime)(Msx)을 포함하는 배양 배지에서 배양함으로써 동정된다. 이러한 조건 하에서, GS 유전자는 임의의 다른 공동-형질전환된 핵산과 함께 증폭된다. GS 선별/증폭 시스템은 전술한 DHFR 선별/증폭 시스템과 조합하여 사용될 수 있다.

[0497] 또한, 목적 항체, 야생형 DHFR 유전자, 및 APH(aminoglycoside 3'-phosphotransferase)와 같은 또 다른 선택 가능한 마커를 코딩하는 DNA 서열로 형질전환되거나 공동-형질전환된 숙주 세포(특히 내인성 DHFR을 포함하는 야생형 숙주)는, 예를 들어 카나마이신, 네오마이신 또는 G418과 같은 아미노글리코시드 항생제와 같은 선택 가능한 마커에 대한 선택제(selection agent)를 함유하는 배지에서의 세포 성장에 의해 선택될 수 있다. U.S. Pat. No. 4,965,199를 참조한다.

[0498] 효모에서 사용하기에 적합한 선택 유전자는 효모 플라스미드 YRp7에 존재하는 trp1 유전자이다 (Stinchcomb et al., Nature, 282 : 39 (1979)). trp1 유전자는 트립토판에서 자라는 능력이 결여된 효모의 돌연변이 균주, 예를 들어 ATCC No. 44076 또는 PEP4-1에 대한 선택 마커를 제공한다. Jones, Genetics, 85:12 (1977). 효모 숙주 세포 계놈에서 trp1 병변의 존재는 트립토판의 부재 하에서의 성장에 의한 형질전환을 검출하기 위한 효과적인 환경을 제공한다. 유사하게, Leu2- 결핍 효모 균주 (ATCC 20,622 또는 38,626)는 Leu2 유전자를 갖는 공지된 플라스미드에 의해 보완된다.

[0499] 또한, 1.6 μm 원형 플라스미드 pKD1으로부터 유래된 벡터는 클루 베로마이세스(*Kluyveromyces*) 효모의 형질 전환에 사용될 수 있다. 또한 재조합 칼프 키모신(calf chymosin)의 대량 생산을 위한 발현 시스템이 *K. lactis*에 대해 보고되었다. Van den Berg, Bio / Technology, 8 : 135 (1990). 클루베로 마이세스(*Kluyveromyces*)의 산업 균주(industrial strains)에 의한 성숙한 재조합 인간 혈청 알부민의 분비를 위한 안정한 다중 - 복제(Stable multi-copy) 발현 벡터가 또한 공개되었다. Fleer 등, Bio / Technology, 9 : 968-975 (1991)]에 기재되어 있다.

5. 프로모터 구성 요소

[0500] 발현 및 클로닝 벡터는 일반적으로 숙주 유기체에 의해 인식되고, 항체를 코딩하는 핵산에 작동 가능하게 연결된 프로모터를 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 벡터는 자가-가교결합 항체의 전사를 제어하는 하나의 프로모터를 포함한다. 일부 실시양태에서, 벡터는 자기 가교 항체 및 하나 이상의 자유 메디토프를 모두 코딩하는 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 하나의 프로모터를 포함한다. 또 다른 실시 양태에서, 상기 벡터는 제 1 프로모터에 작동 가능하게 연결된 재조합 메디토프 이용가능 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 코딩하는 뉴클레오파이드 서열 및 제 2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 자유 메디토프를 코딩하는 뉴클레오파이드의 서열을 포함한다. 제 1 및 제 2 프로모터는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0502] 일부 실시양태에서, 상이한 수준에서 자유 메디토프 및 자가-가교결합 항체를 발현하는 것이 유리할 수 있다. 예를 들어, 생산, 분리 (isolation) 또는 저장 중에 자가-가교결합을 방지하기 위해, 자가-가교결합 항체보다 높은 수준에서 자유 메디토프를 발현하는 것이 유리할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 하나의 프로모터는 보다 강한 프로모터일 수 있고, 보다 높은 전사 개시 속도를 유도하거나, 다른 것보다 RNA 폴리머라제에 대해 더 높은 친화성을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 프로모터 중 하나 또는 둘 모두는 조건부 프로모터(conditional promoters)이다.

[0503] 원핵 생물 숙주와 함께 사용하기에 적합한 프로모터는 *phoA* 프로모터, β - 락타 마야제 및 락토오즈 프로모터 시스템, 알칼리 포스파타아제 프로모터, 트립토판 (trp) 프로모터 시스템 및 하이브리드 프로모터, 예컨대 tac 프로모터를 포함한다. 그러나, 다른 공지된 박테리아 프로모터가 적합하다. 박테리아 시스템에서의 사용을 위한

프로모터는 항체를 코딩하는 DNA에 작동 가능하게 연결된 Shine-Dalgarno (S.D.) 서열을 포함할 수 있다.

[0504] 진핵 생물에 대하여 프로모터 서열을 알려져 있다. 실제로 모든 진핵 생물 유전자는 전사가 시작되는 부위로부터 약 25 내지 30 염기 상류(upstream)에 위치하는 AT가 풍부한 영역(AT-rich region)을 갖는다. 많은 유전자의 전사 시작(the start of transcription)으로부터 70-80 염기 상류에서 발견되는 또 다른 서열은 N이 임의의 뉴클레오티드일 수 있는 CNGCAT 영역이다. 대부분의 진핵 생물 유전자의 3' 말단에는 코딩 서열의 3' 말단에 폴리(A) 꼬리의 첨가를 위한 신호 일 수 있는 AATAAA 서열이 있다. 이들 모든 서열은 진핵 생물 발현 벡터에 적합하게 삽입된다.

[0505] 효모 숙주와 함께 사용하기에 적합한 프로모터 서열의 예는 3-포스포 글리세레이트 키나아제 또는 해당 효소(glycolytic enzymes), 예를 들어 에놀라아제, 글리세르 알데하이드-3-포스페이트 디하이드로케나아제, 헥소키나아제, 피루베이트 디카르복실라아제, 포스포프루토키나아제(phosphofructokinase), 글루코스-6-포스페이트 이소미라아제, 3-포스포글리세레이트 뮤타아제, 피루베이트 키나아제, 트리오스 포스페이트 이소미라아제, 포스포글루코오스 이소미라아제 및 글루코키나아제를 포함한다.

[0506] 성장 조건에 의해 제어되는 전사의 추가 이점을 갖는 유도성 프로모터인 다른 효모 프로모터는, 알코올 디하이드로케나아제 2, 이소시토크롬 C, 산 포스파타아제(acid phosphatase), 질소 대사와 관련된 분해 효소, 메탈로티오네인, 글리세르알데하이드-3-포스페이트 디하이드로케나아제, 및 말토오스 및 갈락토오스 이용에 관여하는 효소를 위한 프로모터 영역이 있다. 효모 발현에 사용하기에 적합한 벡터 및 프로모터는 EP 73,657에 추가로 기재되어 있다. 효모 인해서는 또한 효모 프로모터와 함께 유리하게 사용된다.

[0507] 포유 동물 숙주 세포에서의 벡터로부터의 항체 전사는, 예를 들어, 폴리오마 바이러스(polyoma virus), 계두바이러스(fowlpox virus), 아데노바이러스(아데노 바이러스 2와 같은), 소유두종바이러스(bovine papilloma virus), 조류육종바이러스(avian sarcoma virus), CMV(cytomegalovirus), 레트로바이러스, B형 간염 바이러스/hepatitis-B virus), SV40(Simian Virus 40)와 같은 바이러스 계보으로부터 수득된 프로모터에 의해, 또는 이종 프로모터가 숙주 세포 시스템과 양립 할 수 있다면, 이종 포유 동물 프로모터(예를 들어 액틴 프로모터 또는 면역글로불린 프로모터), 열 충격 프로모터로부터 제어될 수 있다.

[0508] SV40 바이러스의 초기(early) 및 후기(late) 프로모터는 SV40 바이러스 복제원점을 포함하는 SV40 제한 단편으로서 편리하게 수득된다. 인간 사이토메갈로바이러스(human cytomegalovirus)의 직접적인 초기 프로모터는 HindIII E 제한 단편으로서 편리하게 얻어진다. 소유두종 바이러스(bovine papilloma virus)를 벡터로 사용하여 포유류 숙주에서 DNA를 발현시키는 시스템은 미국 제 4,419,446 호에 개시되어 있다. 이 시스템의 변형 예가 미국 특허 제 4,601,978 호에 기술되어 있다. 헤르페스 심플렉스 바이러스로부터의 티미딘 키나아제 프로모터의 조절 하에 마우스 세포에서 인간 β -인터페론 cDNA의 발현에 대한 문헌 [Reyes et al., Nature 297 : 598-601 (1982)] 참조. 또는, 라우스 육종바이러스(Rous Sarcoma Virus) 긴말단반복(long terminal repeat), PGK, EF1 α , NSE, UBC, CAGG, 시냅신, β -액틴 또는 GFAP가 프로모터로 사용될 수 있다.

[0509] 일부 실시양태에서, 발현은 조건부 프로모터(conditional promoter), 인핸서 또는 트랜스작용인자(transactivator)의 제어 하에 있다. 일부 실시양태에서, 자가-가교결합 항체의 발현은 조건부 프로모터, 인핸서 또는 트랜스작용인자의 제어 하에 있으며, 자유 메디토프의 발현은 구조적으로 액티브한 프로모터(constitutively active promoter)의 제어 하에 있다. 예시적인 이점으로서, 그러한 양태는 생성된 자가-가교결합 항체의 양, 발현의 시기, 및 자가-가교결합 항체 및 자유 메디토프의 비율을 제어할 수 있다. 일부 실시양태에서, 자가-가교결합 항체의 발현은 구조적으로 액티브한 프로모터, 인핸서 또는 트랜스작용인자의 제어 하에 있으며, 자유 메디토프의 발현은 조건부 프로모터의 제어 하에 있다. 예시적인 이점으로서, 그러한 양태는 생산, 분리(단리) 또는 저장 중에 항체 자가-가교결합을 조절할 필요가 있을 때만 자유 메디토프의 발현을 허용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조건부 프로모터, 인핸서 또는 트랜스작용인자는 유도성 프로모터, 인핸서 또는 트랜스작용인자, 억제 가능한 프로모터, 인핸서 또는 트랜스작용인자, 또는 조직-특이적 프로모터, 인핸서 또는 트랜스작용인자이다.

[0510] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 펩타이드 또는 핵산의 발현은, 예를 들어 독시사이클린(doxycycline), 테트라사이클린 또는 그의 유사체와 같은 조절인자로 세포를 처리함으로써 외부적으로 조절될 수 있다. 테트라 사이클린의 유사체는 예를 들어 클로르테트라사이클린, 옥시테트라 사이클린, 디메틸클로로-테트라사이클린, 메타사이클린, 독시사이클린 및 미노사이클린을 포함한다.

[0511] 일부 실시양태에서, 유도성 전사 및/또는 발현은 트랜스작용인자 유도 프로모터와 함께 트랜스작용인자를 사용

하여 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 트랜스작용인자 유도된 프로모터는 목적하는 트랜스진 또는 핵산(transgene or nucleic acid of interest)의 전사의 증강 또는 억제를 위한 조절 요소를 포함한다. 조절 요소에는, 제한없이, 오퍼레이터, 인핸서 및 프로모터가 포함된다. 일부 실시양태에서, 트랜스작동인자 유도성 프로모터는 트랜스작동인자에 결합 될 때 전사 활성을 가지며, 이는 차례로, 특정 세트의 조건 하에서 예를 들어 화학 신호의 특정 조합의 존재 또는 비존재 하에서 활성화되며, 예를 들어 이전의 리스트로부터 선택된 조절 인자에 의해 결정된다.

[0512] 상기 트랜스작동인자 유도된 프로모터는, 여러가지 tet- 오페론 서열과 같은 트랜스작동인자 결합 서열, 예를 들어 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 tet-오페론 서열을 통합하도록 변이된, 본원에 언급된 임의의 프로모터일 수 있다. 일부 실시양태에서, tet- 오페론 서열은 직렬로 존재한다.

[0513] 조절 인자의 존재 하에 발현을 유도하는 전사 조절 도메인(transcription modulator domains)의 특정 예는 하기 전사 조절기(transcription modulator)에서 발견되는 전사 조절 도메인을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: Tet-On 전사 조절기; 및 Tet-On 고급(advanced) 전사 조절기 및 Tet-On 3G 전사 조절기; 이들 모두는 Clontech Laboratories, Mountain View, CA로부터 입수 가능하다. 조절 인자의 부재 하에 발현을 유도하는 전사 조절 도메인의 구체적인 예로는 하기 전사 조절기(transcription modulator)에서 발견되는 전사 조절 도메인을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: Tet-off 전사 조절기 및 Tet-Off 고급 전사 조절기는 모두 Clontech Laboratories, Mountain View, CA로부터 입수 가능하다. 이러한 시스템은 당업계에 공지되어 있고 당업자에게 익숙한 절차에 따라 적용되고 사용될 수 있다.

[0514] 일부 실시양태에서, 트랜스작동인자 유도된 프로모터는 억제 핵산 분자 (inhibitory nucleic acid molecule)에 작동 가능하게 연결된 다수의 트랜스작동인자 결합 서열을 포함한다.

[0515] 트랜스작동인자는, 트랜스작동인자를 코딩하는 서열에 작동 가능하게 연결된 조절 인자-의존 프로모터를 포함하는 동일한 발현 벡터 또는 상이한 발현 벡터에서 핵산 서열에 의해 제공 될 수 있다. 용어 "상이한 발현 벡터 (different expression vector)"는 핵산, 예를 들어, 바이러스, 플라스미드, 코스미드 또는 트랜스포존의 전달을 위한 임의의 비히클을 포함하는 것으로 의도된다. 상기 핵산 서열에서 사용하기에 적합한 프로모터는, 예를 들어 세포, 바이러스 또는, 예를 들어 CMV, RSV, PGK, EF1 α , NSE, 시냅신(synapsin), β -액틴, GFAP 과 같은 합성원점일 수 있는, 구성적(constitutive), 조절된(regulated), 조직-특이적(tissue-specific) 또는 유비쿼터스 (ubiquitous) 프로모터를 포함한다.

[0516] 일부 실시양태에 따른 예시적인 트랜스작동인자는 rtTA2-M2 및 Oct-2Q ($Q \rightarrow A$) 활성화 도메인의 DNA 결합 도메인으로 구성된 rtTA-Oct.2 트랜스작동인자이다. 일부 실시양태에 따른 또 다른 예시적인 트랜스작동인자는 Tet-리프레서 단백질 (E.coli) 및 Oct-2Q ($Q \rightarrow A$) 활성화 도메인의 DNA 결합 도메인으로 구성된 rtTA-Oct.3 트랜스작동인자다. 둘 모두 특허 출원 WO 2007/004062에 기술되어 있다.

6. 인핸서 인자 구성 요소

[0518] 고등 진핵 생물에 의한 본 발명의 항체를 코딩하는 DNA의 전사는 종종 벡터에 인핸서 서열을 삽입함으로써 증가된다. 포유류 유전자 (글로빈, 엘라스타아제, 알부민, α - 페토프로틴(fetoprotein) 및 인슐린)로부터 많은 인핸서 서열이 알려져 있다. 그러나 전형적으로, 하나는 진핵 세포 바이러스로부터의 인핸서를 사용할 것이다. 예를 들어, 복제원점의 후기 (late side) (bp 100-270)의 SV40 인핸서, 사이토메갈로바이러스 초기(early) 프로모터 인핸서, 복제원점의 후기(late side)의 폴리오마 인핸서 및 아데노바이러스 인핸서를 들 수 있다. 진핵 세포 프로모터의 활성화 요소를 향상시키기 위한 인핸싱 요소에 대해서는 Yaniv, Nature 297 : 17-18 (1982) 참조. 인핸서는 항체 코딩 서열의 5' 또는 3' 위치에서 벡터로 스플라이싱될 수 있지만, 바람직하게는 프로모터로부터 5'부위에 위치한다.

7. 전사 종결 구성 요소

[0520] 진핵 생물 숙주 세포 (효모, 균류, 곤충, 식물, 동물, 인간 또는 다른 다세포 생물로부터 유래된 유핵 세포)에서 사용되는 발현 벡터는 또한 전사 종결 및 mRNA 안정화에 필요한 서열을 포함할 수 있다. 이러한 서열은 일반적으로 5' 및 때로는 3'의 진핵 또는 바이러스 DNA 또는 cDNA의 비번역 영역으로부터 이용 가능하다. 이 영역은 항체를 코딩하는 mRNA의 번역되지 않은 부분에서의 폴리아데닐화된 단편으로 전사된 뉴클레오티드 분절 (nucleotide segments)을 포함한다. 하나의 유용한 전사 종결 성분은 소성장호르몬(bovine growth hormone) 폴리아데닐화 영역이다. WO94/11026 및 그 문헌에 개시된 발현 벡터를 참조한다.

8. 숙주 세포의 선택과 형질 전환

[0521] 본 발명의 벡터에서 DNA를 클로닝 또는 발현시키기에 적합한 숙주 세포는 상기 기술된 원핵 세포, 효모 또는 고등 진핵 세포이다. 이러한 목적을 위한 적절한 원핵 생물은 그람-음성 또는 그람-양성 유기체와 같은 진균(eubacteria), 에스 캐리치아(Escherichia)와 같은 장내 세균류(Enterobacteriaceae), 예컨대 대장균(*E. coli*), 엔테로박터(*Enterobacter*), 에르위니아(*Erwinia*), 클렙시엘라(*Klebsiella*), 프로테우스(*Proteus*), 살모넬라(*Salmonella*), 예를 들어, 살모넬라 티피뮤름(*Salmonella typhimurium*), 세라티아(*Serratia*), 예를 들어, *Serratia marcescans*, 및 시겔라(*Shigella*), *B. subtilis* 및 *B. licheniformis* 41P disclosed in DD 266,710 published 12 Apr. 1989)와 같은 바실러스(*Bacilli*), *P. aeruginosa*와 같은 슈도모나스(*Pseudomonas*), 및 스텝토마이세스(*Streptomyces*)를 포함한다. 대장균B, 대장균 X1776(ATCC 31,537), 및 대장균 W3110(ATCC 27,325)과 같은 다른 균주가 적합하지만, 바람직한 대장균 복제 호스트는 대장균 294(ATCC 31,446)이다. 이러한 예는 제한적인 것이라기 보다는 예시적인 것이다.

[0523] 전장 항체(Full length antibody), 항체 융합 단백질 및 항체 단편은, 박테리아에서, 특히 글리코실화 및 Fc 효과기 기능이 필요하지 않은 경우, 예를 들어 치료 항체가 세포 독성(예: 독소)에 접합된 경우, 그 자체로 종양 세포 파괴에 효과를 보인다. 전장 항체는 서큘레이션(circulation)에서 보다 큰 반감기를 갖는다. *E. coli*에서의 생산은 보다 빠르고 비용 효율적이다. 박테리아에서의 항체 단편 및 폴리펩타이드의 발현을 위해, 예를 들어, U.S. 특허 제 5,648,237 호(Carter et al.), 미국 특허 제 5,789,199 호(Joly et al.), U.S. 특허 No. 5,840,523 (Simmons et al.)를 참조한다. 여기서 발현 및 분비를 최적화하기 위한 번역 개시 영역(translation initiation region, TIR) 및 신호 서열에 대해 개시한다. *E. coli*에서의 항체 단편의 발현을 개시하는, Charlton, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J., 2003), 245-254 페이지를 참조한다. 발현 후, 항체는 가용성 분획에서 대장균 세포 페이스트로부터 분리(단리) 될 수 있고, 이 타입에 따라 예를 들어 단백질 A 또는 G 컬럼을 통해 정제될 수 있다. 최종 정제는 예를 들어 CHO 세포에서 발현된 항체를 정제하는 공정과 유사하게 수행될 수 있다. 원핵 생물 이외에, 사상균(filamentous fungi) 또는 효모와 같은 진핵 세포는 항체-인코딩 벡터에 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 사카로마이세스 세레비시애(*Saccharomyces cerevisiae*) 또는 일반 베이커 효모(baker's yeast)는 하등 진핵(lower eukaryotic) 생물 숙주 미생물 중에서 가장 일반적으로 사용된다. 그러나, 스키조사카로마이세스 품종(*Schizosaccharomyces pombe*)과 같은 다수의 다른 속(genus), 종(species) 및 균주가 일반적으로 이용 가능하고 유용하다; 예를 들어, *K. lactis*, *K. fragilis* (ATCC 12,424), *K. bulgaricus* (ATCC 16,045), *K. wickeramii* (ATCC 24,178), *K. waltii* (ATCC 56,500), *K. drosophilae* (ATCC 36,906), *K. thermotolerans*, and *K. marxianus*; *yarrowiae* (EP 402,226)와 같은 클루이베로마이세스(*Kluyveromyces*) 숙주; 네우로스포라 크라사(*Neurospora crassa*); 쇠반니오마이세스 오시덴탈리스(*Schwanniomyces occidentalis*)와 같은 쇠반니오마이세스(*Schwanniomyces*); 및 네우로스포라(*Neurospora*), 페니실륨(*Penicillium*), 톨리포클라듐(*Tolypocladium*)과 같은 사상균(filamentous fungi), 및 *A. nidulans* 및 *A. niger*와 같은 아스페질러스(*Aspergillus*) 숙주. 치료용 단백질의 생산을 위한 효모 및 사상균류의 사용에 대해 검토하는 경우, 예를 들어, Gerngross, *Nat. Biotech.* 22 : 1409-1414 (2004)]를 참조한다.

[0524] 글리코실화 경로(glycosylation pathways)가 "인간화된(humanized)" 특정 곰팡이 및 효모 균주를 선택하여 부분적으로 또는 완전히 인간의 글리코실화 패턴을 갖는 항체를 생성시킬 수 있다. 예를 들어, Li 등, *Nat. Biotech.* 24 : 210-215 (2006) [(피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*)에서 글리코실화 경로의 인간화를 기술함); 및 Gerngross et al., *supra.*를 참조한다.

[0525] 글리코실화 항체의 발현에 적합한 숙주 세포는 또한 다세포 생물(무척추 동물 및 척추 동물) 유래이다. 무척추 동물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다.

[0526] *Spodoptera frugiperda* (애벌레), *Aedes aegypti* (모기), *Aedes albopictus* (모기), *Drosophila melanogaster* (과실파리), 및 *Bombyx mori*와 같은 숙주로부터 수많은 배클러 바이러스 균주 및 변이체 및 상응하는 허용(permissive) 곤충 숙주 세포가 동정되었다. 형질감염(transfection)을 위해 다양한 바이러스 균주, 예를 들어 *Autographa californica* NPV의 L-1 변이체 및 *Bombyx mori* NPV의 Bm-5 균주가 공개적으로 입수 가능하며, 그러한 바이러스는 본 발명에 따른 본 발명에 따른 바이러스로, 특히 스포도프테라 프루기페르다(*Spodoptera frugiperda*) 세포의 형질감염을 위해 사용될 수 있다.

[0527] 면(cotton), 옥수수, 감자, 콩, 피튜니아(petunia), 토마토, 우엉(*Linaceae*), 알팔파(*M. truncatula*) 및 담배(tobacco)의 식물 세포 배양물도 숙주로서 이용될 수 있다. 예를 들어, U.S. Pat. Nos. 5,959,177,

6,040,498, 6,420,548, 7,125,978, 및 6,417,429 (트랜스제닉 식물에서 항체를 생산하기 위한 PLANTIBODIESTM 기술을 개시함)를 참조한다.

[0528] 척추동물 세포는 숙주로서 사용될 수 있고, 배양(조직 배양)에서의 척추동물 세포의 증식은 일상적인 절차가 되었다. 유용한 포유류 숙주 세포주의 예는 SV40 (COS-7, ATCC CRL 1651)에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 계통; 인간 배아 신장 세포주(293 세포 또는 HEK-293 세포 (현탁 배양에서 성장을 위해 서브 클로닝 된 세포 포함), Graham *et al.*, *J. Gen Virol.* 36:59 (1977), FREESTYLETM 293-F 세포(Invitrogen, Carlsbad, CA)를 포함하는 다른 변이체); 베이비 햄스터 신장 세포 (BHK, ATCC CCL 10); 마우스 세르톨리(sertoli) 세포 (TM4, Mather, *Biol. Reprod.*, 23 : 243-251 (1980)); 원숭이 신장 세포 (CV1 ATCC CCL 70); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 (VERO-76, ATCC CRL-1587); 인간 자궁 경부암 세포 (HELA, ATCC CCL 2); 개(canine) 신장 세포 (MDCK, ATCC CCL 34); 버팔로 쥐 간세포 (BRL 3A, ATCC CRL 1442); 인간 폐 세포 (W138, ATCC CCL 75); 인간 간세포 (Hep G2, HB 8065); 마우스 유방 종양 (MMT 060562, ATCC CCL51); TRI 세포 (Mather 등, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383 : 44-68 (1982)); MRC 5 세포; FS4 세포; 및 인간 간암 세포주 (human hepatoma line) (Hep G2)을 포함한다.

[0529] 다른 유용한 포유 동물 숙주 세포주는 DHFR-CHO 세포 (Urbaub 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77 : 4216 (1980))를 포함하는 차이니즈 햄스터 오바리(CHO) 세포; 및 NSO 및 Sp2/0과 같은 골수종 세포주를 포함한다. 항체 생산에 적합한 특정 포유 동물 숙주 세포주의 리뷰는 예를 들어, Yazaki and Wu, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J., 2003), pp. 255-268을 참조한다.

[0530] 숙주 세포는 항체 생산을 위하여 상기 발현 또는 클로닝 벡터로 형질 전환되고, 프로모터 유도, 형질전환체 선택, 또는 원하는 서열을 코딩하는 유전자의 증폭을 위해 적절하게 변이된 통상적인 영양 배지에서 배양된다.

9. 숙주 세포 배양

[0532] 자가-가교결합 항체를 생산하는데 사용되는 숙주 세포는 다양한 배지에서 배양 될 수 있다. Ham 's F10 (Sigma), Minimal Essential Medium (MEM), (Sigma), RPMI-1640 (Sigma) 및 Dulbecco 's Modified Eagle 's Medium ((DMEM), Sigma) 과 같은 상업적으로 이용 가능한 배지가 숙주 세포 배양에 적합하다. 또한, Ham *et al.*, *Meth. Enz.* 58:44 (1979), Barnes *et al.*, *Anal. Biochem.* 102:255 (1980), U.S. Pat. Nos. 4,767,704; 4,657,866; 4,927,762; 4,560,655; 또는 5,122,469; WO 90/03430; WO 87/00195; or U.S. Pat. Re. 30,985에 개시된 임의의 배지가 숙주 세포를 위한 배양 배지로 사용될 수 있다. 이 배지는 필요에 따라 흐르몬 및/또는 다른 성장 인자 (인슐린, 트랜스페린 또는 표피 성장 인자), 염 (예 : 소듐 클로라이드, 칼슘, 마그네슘 및 포스페이트), 완충액 (예 : HEPES), 뉴클레오타이드(예 : 아데노신 및 티미딘), 항생제 (GENTAMYCINTM 약물과 같은), 미량 원소 (일반적으로 마이크로 몰 범위의 최종 농도로 존재하는 무기 화합물로 정의됨) 및 글루코오스 또는 등가의 에너지 원을 포함할 수 있다. 당업자에게 공지된 임의의 다른 필요한 보충물도 적절한 농도로 포함될 수 있다. 온도, pH 등과 같은 배양 조건은 발현을 위해 선택된 숙주 세포와 함께 이전에 사용된 것들이며, 이는 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

B. 항체의 정제

[0534] 제조법 기술을 사용할 때, 항체는 세포 내, 주변세포질 공간(periplasmic space)에서 생성되거나, 배지(medium)로 직접 분비 될 수 있다. 항체가 세포 내에서 생성되면, 제1 단계로서, 예를 들어 원심 분리 또는 한의 여과에 의해 숙주 세포 또는 용해된 단편의 미립자 잔해를 제거한다. Carter *et al.*, *Bio / Technology* 10 : 163-167 (1992)은 대장균의 세포질 주위 공간으로 분비되는 항체를 분리(단리)하기 위한 절차를 기술한다. 간략하게, 세포 페이스트는 약 30 분에 걸쳐 아세트산 나트륨 (pH 3.5), EDTA 및 페닐메틸 술포닐플루오라이드 (PMSF)의 존재 하에서 녹는다. 세포 잔해(debris)은 원심 분리로 제거 할 수 있다. 항체가 배지로 분비되는 경우, 이러한 발현 시스템으로부터의 상청액은 일반적으로 시판되는 단백질 농축 필터, 예를 들어, Amicon 또는 Millipore Pelllicon 한의 여과 유닛을 사용하여 먼저 농축된다. PMSF와 같은 프로테아제 억제제는 단백질 분해를 억제하기 위한 전술한 단계들 중 임의의 단계에 포함될 수 있고, 항생제가 우발적인 오염물의 성장을 방지하기 위해 포함될 수 있다.

[0535] 세포로부터 제조된 항체 조성물은 예를 들어 히드록실아파타이트 크로마토 그래피, 소수성 상호 작용 크로마토 그래피, 겔 전기 영동, 투석 및 친화성 크로마토그래피를 사용하여 정제할 수 있으며, 친화 크로마토그래피는 통상적으로 바람직한 정제 단계 중 하나이다. 친화성 리간드로서의 단백질 A의 적합성은 항체에 존재하는 임의의 면역 글로불린 Fc 도메인의 종(species) 및 이소타입(isotype)에 의존한다. 단백질 A는 인간 γ1, γ2 또는

γ4 중쇄를 기반으로 하는 항체를 정제하는데 사용될 수 있다(Lindmark et al., J. Immunol. Meth. 62 : 1-13 (1983)). 단백질 G는 모든 마우스 이소타입 및 인간 γ3에 대해 권장된다(Guss et al., EMBO J. 5 : 15671575 (1986)). 친화성 리간드가 부착된 매트릭스는 가장 흔히 아가로오스이지만, 다른 매트릭스도 이용 가능하다. 제어된 포어 글래스 (controlled pore glass) 또는 폴리(다이스티렌디비닐)벤젠과 같은 기계적으로 안정한 매트릭스는 아가로오스로 달성을 할 수 있는 것보다 빠른 유속 및 짧은 처리 시간을 혜택한다. 항체가 C_{p3}도메인을 포함하는 경우, Bakerbond ABXTM 수지 (J. T. Baker, Phillipsburg, NJ)가 정제에 유용하다. 다른 단백질 정제 기술, 예를 들어 이온 교환 컬럼, 에탄올 침전, 역상 (Reverse Phase) HPLC, 실리카 상의 크로마토 그래피, 음이온 또는 양이온 교환 수지 (예: 폴리아스파르트산 (polyaspartic acid) 칼럼) 상의 헤파린 SEPHAROSE™ 크로마토 그레피 상의 크로마토그래피, 크로마토포커싱, SDS-PAGE, 및 황산 암모늄 침전은 또한 회수될 항체에 따라 이용 가능하다. 일반적으로, 연구, 시험 및 임상에서 사용하기 위한 항체를 제조하기 위한 다양한 방법론은 상기에서 기술한 방법론과 일치하고/하거나 목적하는 특정 항체에 대해 당업자에 의해 적절하게 고려되는 바와 같이 당업계에 잘 확립되어 있다.

[0536] C. 자가-가교결합 항체 접합체(Self-Crosslinking Antibody-Agent Conjugates) 를 포함하는 조성물

특정 실시 양태에서, 자가-가교결합 항체는 하나 이상의 치료제 또는 진단 제제, 예를 들어, 영상화제, 치료 유효성 제제(therapeutically effective agents) 또는 화합물을 치료 유효량의 화합물 또는 둘 모두에 접합된다. 제공된 복합체는, 일부 실시양태에서는 복수의 메디토프, 하나 이상의 링커 및 하나 이상의 제제(agent)를 포함한다.

본 발명은 질환 또는 상태를 치료, 예방, 진단 또는 모니터링하기 위해, 치료 또는 진단 (예 : 이미징) 제제 또는 화합물과, 메디토프 또는 그의 변이체, 링커, 및/또는 항체를 접합시키는 것을 고려한다. 일 측면에서, 자가-가교결합 결합 항체와 제제(agent)의 그러한 접합은 질환을 치료 및 검출하기 위한 단일클론 항체(mAb) 기반 치료법 및 이미징 방법을 혼자로 향상시킬 고도의 다용도의 플랫폼(versatile platform) 기술을 제공한다.

제제(agent)는 당업계에 공지된 임의의 수단에 의해 접합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 제제는 라이신 (lysine), 티로신 (tyrosine), 글루탐산(glutamic acid), 아스파르트산 (aspartic acid), 포르밀글리신 (formylglycine) 또는 알데하이드 태그 (aldehyde tag), 비 천연 아미노산 (unnatural amino acid) 등에 접합된다. 포르밀글리신 또는 알데하이드 태그는, 반응성 알데하이드 그룹을 생성시키는 포르밀글리신-생성 효소 (FGE)에 의해 인식되고 표적화될 수 있는 6-아미노산 (LCTPSR; 서열번호 247) 또는 13-아미노산 (LCTPSRGSLFTGR, 서열 번호 248) 서열을 포함할 수 있다. 반응성 알데하이드 그룹은 메디토프와 제제의 접합을 포함하는 서브시퀀스 반응 (subsequence reactions)에 유용 할 수 있다. Carrico 등, *Nature Chemical Biology* 3, 321-322 (2007) 참조.

진단 및 치료제에는 관련 기술 분야에 공지된 임의의 이러한 제제가 포함된다. 영상화제(imaging agent) 중에는 형광 및 발광 물질이 있고, 이들은 염료", "표지 (labels)" 또는 "표지자 (indicators)"로 흔히 칭하는 다양한 유기 또는 무기 소분자를 포함하여 이들로 제한되지는 않는다. 예로는 플루오레세인, 로다민, 아크리딘 염료, Alexa 염료 및 시아닌 염료를 들 수 있다. 본원의 실시 양태에 따라 영상화제로 사용될 수 있는 효소로는 겨자무 과산화효소(horseradish peroxidase), 알칼리 포스파타제, 산 포스파타아제, 글루코오스 옥시다아제, β-갈락토시다아제, β-글루코나이다아제 또는 β-락타마아제를 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이러한 효소는 검출 가능한 신호를 생성하는 발색체, 형광성 화합물 또는 발광성 화합물과 조합되어 사용될 수 있다.

본원의 실시 양태에 따라 영상화제로서 사용될 수 있는 방사성 물질은, ¹⁸F, ³²P, ³³P, ⁴⁵Ti, ⁴⁷Sc, ⁵²Fe, ⁵⁹Fe, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁷⁷As, ⁸⁶Y, ⁹⁰Y, ⁸⁹Sr, ⁸⁹Zr, ⁹⁴Tc, ⁹⁴Tc, ^{99m}Tc, ⁹⁹Mo, ¹⁰⁵Pd, ¹⁰⁵Rh, ¹¹¹Ag, ¹¹¹In, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ¹⁴²Pr, ¹⁴³Pr, ¹⁴⁹Pm, ¹⁵³Sm, ¹⁵⁴⁻¹⁵⁸1Gd, ¹⁶¹Tb, ¹⁶⁶Dy, ¹⁶⁶Ho, ¹⁶⁹Er, ¹⁷⁵Lu, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁸⁹Re, ¹⁹⁴Ir, ¹⁹⁸Au, ¹⁹⁹Au, ²¹¹At, ²¹¹Pb, ²¹²Bi, ²¹²Pb, ²¹³Bi, ²²³Ra 또는 ²²⁵Ac를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본원 실시 양태에 따라 추가의 영상화제로서 사용될 수 있는 상자성 이온 (Paramagnetic ions)은 전이 금속 및 란탄족 금속(예를 들어, 21-29, 42, 43, 44 또는 57-71의 원자 번호를 갖는 금속) 이온을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 이들 금속은 Cr, V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb 및 Lu의 이온을 포함한다.

영상화제가 방사성 금속 또는 상자성 이온일 때, 상기 제제는 이러한 이온을 결합시키기 위한 긴 꼬리에 부착된 1개 이상의 키레이팅 기를 갖는 긴 꼬리를 갖는 다른 긴 꼬리 시약과 반응할 수 있다. 긴 꼬리는, 예를 들어 폴

리리신, 폴리사카라이드, 또는 금속 또는 이온에 결합하기 위해 첨가될 수 있는 펜던트 기를 갖는 다른 유도된 (derivatized) 또는 유도체화 쇄 (derivatizable chain)와 같은 중합체일 수 있다. 본 개시내용에 따라 사용될 수 있는 퀄레이팅 기의 예로는 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 디에틸렌트리아민펜타아세트산(DTPA), DOTA, NOTA, NETA, 포르피린, 폴리아민, 크라운 에테르, 비스-티오세미카르바존, 폴리옥сим 및 유사 기를 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 퀄레이트는 면역 반응성의 최소 순서 및 최소 응집으로 분자에 대한 결합 형성 및/또는 내부 가교결합을 가능하게 하는 기(group)에 의해 PSMA 항체 또는 기능성 항체 단편에 통상 연결된다. 동일한 퀄레이트는, 망간, 철 및 가돌리늄과 같은 비 방사성 금속과 복합체될 때, 본원에 기재된 항체 및 담체와 함께 사용될 때, MRI에 유용하다. NOTA, DOTA, 및 TETA와 같은 거대고리 퀄레이트는 각각 갈륨, 이트륨 및 구리의 방사성 핵종(이들로 제한되지는 않음)을 비롯한 다양한 금속 및 방사성 금속을 사용한다. RAIT에 대한 ²²³Ra와 같은 안정하게 결합하는 핵종에 중요한 거대고리 폴리에테르와 같은 다른 고리 유형의 퀄레이트를 사용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 퀄레이팅 모이어티는 PET 분석에 사용하기 위한 표적 분자에 AI-¹⁸F 복합체와 같은 PET 영상화제를 부착시키기 위해 사용될 수 있다.

[0543]

예시적인 치료제로는 약물, 화학치료제, 치료학적 항체 및 항체 단편, 독소, 방사성 동위원소, 효소(예를 들면, 종양의 자리에서 프로드력을 세포독성 물질로 분할하는 효소), 뉴클레아제, 호르몬, 면역조절제, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, RNAi 분자(예를 들면, siRNA 또는 shRNA), 퀄레이터, 봉소 화합물, 광활성제 및 염료를 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 치료제는 또한 표적된 세포가 건강한 세포와 비교하여 방사선 치료에 더 민감하게 되도록 방사선증감제로서 작용하는 퀄레이터에 결합된 코어-셀 나노입자, 금속간 화합물, 금속 합금 또는 금속을 포함할 수 있다. 추가로, 치료제는 MRI 조영제를 위한 상자성 나노입자(예를 들면, 자철석 또는 Fe₃O₄)를 포함할 수 있고, 다른 유형의 치료(예를 들면, 광역학 및 고열발생 치료) 및 영상화(예를 들면, 형광 영상화(Au 및 CdSe))와 사용될 수 있다.

[0544]

화학치료제는 종종 세포 독성 또는 세포 증식억제성이 있으며, 알킬화제, 대사길항제, 항-종양 항생제, 토포아이소머라제 억제제, 핵분열 억제제 호르몬 치료제, 표적 치료제 및 면역 치료제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서 본 개시내용의 실시양태에 따라 치료제로서 사용될 수 있는 화학치료제로는 13-시스-레티노산, 2-클로로데옥시아데노신, 5-아자시티딘, 5-플루오로우라실, 6-머캅토푸린, 6-티오구아닌, 악티노마이신-D, 아드리아마이신, 알데스류킨, 알렙투주맙, 알리트레티노인, 올-트랜스레티노산, 알파 인터페론, 알트레타민, 아메톱테린, 아미포스틴, 아나그렐리드, 아나스트로졸, 아라비노실시토신, 삼산화비소, 암사크린, 아미노캄프토데신, 아미노글루테티미드, 아스파라기나제, 아우리스타틴, AFP(dimethylvaline-valine-dolaisoleuine-dolaproline-phenylalanine-p-phenylenediamine), MMAF(dovaline-valine-dolaisoleuine-dolaproline-phenylalanine), MMAE(monomethyl auristatin E), 오레오마이신(auromycins), 아자시티딘, 바실루스 칼메트-게렝(BCG), 벤다무스틴, 베바시주맙, 에타너셉트(etanercept), 벡사로텐, 비칼루타미드, 비스무트, 보르테조립, 블레오마이신, 부술판, 칼슘 류코보린, 시트로보롬 인자, 카페시타빈, 카네르티닙, 카르보플라틴, 카르무스틴, 세툭시맙, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 코티손, 시클로포스파미드, 시타라빈, cc1065, 다르베포에틴 알파, 다사티닙, 다우노마이신, 데시타빈, 데닐류킨 디프티톡스, 텍사메타손, 텍사손, 텍스리족산, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데카르바진, 도세탁센, 돌라스타틴(dolostatins), 독소루비신, 독시플루리딘, 에닐우라실, 에피루비신, 에포에틴 알파, 에를로티닙, 에버롤리무스, 엑세메스탄, 에스트라무스틴, 브롬화 에티듐, 에토포사이드, 필그라스팀, 플루옥시메스테론, 폴베스트란트, 폴라보피리돌, 폴록수리딘, 폴루오로우라실, 폴루타미드, 게피티닙, 쟁시타빈, 쟁투주맙 오조가마이신, 고세렐린, 과립구-콜로니 자극 인자, 과립구 대식세포-콜로니 자극 인자, 헥사메틸멜라민, 히드로코티손 히드록시우레아, 이브리투모맙, 인터페론 알파, 인터류킨-2, 인터류킨-11, 이소트레티노인, 익사베필론, 이다루비신, 이마티닙 메실레이트, 이포스파미드, 이리노테칸, 라파티닙, 레날리도마이드, 레트로졸, 류코보린, 류프롤라이드, 리포솜 Ara-C, 로무스틴, 메클로레타민, 메게스트롤, 멜팔란, 머캅토푸린, 메스나, 메토트렉세이트, 메틸프레드니솔론, 미토마이신 C, 미토坦, 미톡산트론, 메이톤시노이드(maytansinoids), 넬라라빈, 널루타미드, 옥트레오타이드, 오프렐베킨, 옥살리플라틴, 파클리타센, 파미드로네이트, 폐메트렉세드, 파니투무맙, PEG 인터페론, 폐가스파르가세, 폐그필그라스팀, PEG-L-아스파라기나제, 펜토스타틴, 폴리카마이신, 프레드니솔론, 프레드니손, 프로카르바진, 릴록시펜, 리신, 리신A-쇄, 리툭시맙, 로미풀로스팀, 랄리트렉세드, 사파시타빈, 사르그라모스팀, 사트라플라틴, 소라페닙, 수니티닙, 세무스틴, 스트렙토조신, 택솔, 타목시펜, 테가푸르, 테가푸르-우라실, 템시룰리무스, 테모졸라마이드, 테니포사이드, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오텐파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레티노인, 트리미트렉세이트, 알루비신, 빙크리스틴, 빈블라스틴, 빈데스틴, 비노렐빈, 보리노스타트, yttrium, 또는 졸레드론산을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

- [0545] 본 개시 내용의 실시 양태에 따라 치료제로서 사용될 수 있는 치료용 항체 및 이의 기능성 단편으로는 알렘투주맙, 베바시주맙, 세톡시맙, 에드레콜로맙, 켐투주맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 파니투무맙, 리툭시맙, 토시투모맙, 및 트라스투주맙 및 본원에 기재된 특정 질환과 관련된 다른 항체를 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0546] 본 개시 내용의 실시 양태에 따라 치료제로서 사용될 수 있는 독소로는 리신, 아브린, 리보뉴클레아제(RNase), DNase I, 스타필로코커스 장내독소-A, 포크위드(pokeweed) 항바이러스 단백질, 젤로닌, 디프테리아 독소, 슈도모나스 외독소 및 슈도모나스 내독소를 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 개시 내용의 실시 양태에 따라 치료제로서 사용될 수 있는 방사성 동위원소로는 ^{32}P , ^{89}Sr , ^{90}Y , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{99}Mo , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{213}Bi , ^{223}Ra 및 ^{225}Ac 를 들 수 있지만 이에 제한되지 않는다.
- [0547] **D. 자가-가교결합 항체 및 자유 메디토프(Free Meditope)를 포함하는 조성물**
- [0548] 또한, 본원에서는 자가-가교결합 항체 및 자유 메디토프를 포함하는 조성물이 제공된다. 본원에 기재된 바와 같이, 이러한 조성물은 발현, 제형 및 저장 동안에 자가-가교결합을 조절하거나 제어하는데 유리할 수 있으며, 또는 본원에 기술된 임의의 방법과 함께 사용할 수 있다. 자유 메디토프는 자가-가교결합 항체와 동시에 발현될 수 있지만, 전술 한 바와 같이, 또는 조성물에 별도로 첨가될 수 있다.
- [0549] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 자가-가교결합 항체에 비해 고농도의 자유 메디토프를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 자가-가교결합 항체와 자유 메디토프의 비율은 1:1 내지 1:1,000이고, 약 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:50, 1:75, 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:300, 1:400, 1:500, 및 1:750을 포함한다.
- [0550] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 링커를 통해 자가-가교결합 항체에 결합된 메디토프보다 자가-가교결합 항체의 메디토프 결합 부위에 대해 더 높은 친화도를 갖는 자유 메디토프를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 링커를 통해 자가-가교결합 항체에 부착된 메디토프보다 자가-가교결합 항체의 메디토프 결합 부위에 대해 낮은 친화도를 갖는 자유 메디토프를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 자가-가교결합 항체의 메디토프 결합 부위는, 상기 기재된 바와 같이 하나 이상의 메디토프에 대해 결합 친화도를 변경하는 하나 이상의 치환을 포함한다. 예를 들어, 상기 메디토프 결합 부위는 자가-가교결합 항체에 융합된 메디토프보다 자유 메디토프에 대해 더 높은 친화도를 나타내거나, 또는 그 반대일 수 있다.
- [0551] 농도 및 친화도의 다양한 조합이 또한 고려된다. 저농도의 자가-가교결합 항체와 고농도의 자유 메디토프를 포함하는 조성물이 일부 실시양태에서 유리할 수 있으며, 이때, 상기 자유 메디토프는 상기 자가-가교결합 항체의 메디토프 결합 부위에 대해 높은 친화도를 갖는다. 예를 들어, 이러한 구현예는 자가-가교결합 항체의 생산 또는 저장 동안 자가-가교결합을 최소화할 수 있고, 또는 더 높은 자가-가교결합 능력을 갖는 자가-가교결합 항체의 생산, 저장, 및 사용을 가능하게 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 고농도의 자가-가교결합 항체 및 상기 자가-가교결합 항체의 메디토프 결합 부위에 대해 높은 결합도를 갖는 고농도의 자유 메디토프를 포함한다. 예시적인 이점으로, 이러한 구현예는 더 높축된 자가-가교결합 항체의 조성물을 가능하게 할 수 있다.
- [0552] 전술한 바와 같이, 일부 실시양태에서 상기 제형은 자유 메디토프가 제1 자가-가교결합 또는 메디토프-이용가능 항체의 메디토프 결합 부위에 대해 증가된 결합도를 갖는 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 선택된 pH에서의 자유 메디토프의 증가된 친화도는 제1 자가-가교결합 또는 메디토프-이용가능 항체의 메디토프 결합 부위에 대해 제2 자가-가교결합 항체의 메디토프의 친화도보다 더 높다. 일부 실시양태에서, 이러한 친화도의 차이는 항체의 자가-가교결합 활성을 방지하거나 감소시키는데 유리할 수 있다.
- [0553] 또한, 일부 실시양태에서 자가-가교결합 항체의 메디토프는 동족 항원의 부위에 존재하는 pH에서 메디토프 결합 부위에 대해 자유 메디토프보다 더 높은 친화도를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 상기 동족 항원의 부위는 암을 포함하는 질환 또는 장애를 갖는 세포 또는 조직을 포함하는 표적화된 세포 또는 조직이다.
- [0554] **E. 자가-가교결합 항체의 특성**
- [0555] 메디토프-이용가능한 항체에 대한 메디토포의 결합 특성은, 예를 들어 자가-가교결합 항체와의 결합이 메디토프-Ig 상호작용에 영향을 미치지 않도록 하기 위해, SPR 및 ITC를 포함하는 수많은 공지된 임의의 방법으로 특징 지어질 수 있다. 일부의 경우, 이러한 접근법은 일반적으로 세포 표면 (예를 들어 종양 세포의 표면) 상에 존재하는 항원을 포함하지 않기 때문에, 그러한 측정법은 상승효과에 대한 능력이 제한될 수 있다. 따라서, 일부 측면에서, FACS 분석 및/또는 세포 생존능 분석은 항체에 의해 인식되는 항원을 발현하는 세포 (예를 들어, 세톡

시맙에서 EGFR을 과발현하는 세포) 상에서 직접적으로 자가-가교결합 항체의 효과를 정량화하는데 사용된다. 일반적으로, 자가-가교결합 항체에 의해 인식되는 항원을 발현하는 (예를 들어, 과발현하는) 세포주는 상기 항체가 상기 세포 상에서 발현되는 항원에 결합하는 조건 하에서 자가-가교결합 항체와 함께 배양된다. 일부의 경우, 다양한 농도의 항체가 사용된다. 적절한 배양 시간과 세척이 수행된다. 다가 또는 1가 메디토프에 결합된 비-자가-가교결합 메디토프-이용가능한 항체는 각각 양성 및 음성 대조군으로 사용될 수 있다. 상기 항체와 메디토프는 공지된 유세포 분석 또는 혈미경으로 검출가능한 제제로 표지될 수 있다. 일부 실시양태에서, 자가-가교결합 항체의 존재 하에서 (FACS의 경우) 시프트 또는 증가된 신호는, 예를 들어 비-자가-가교결합 항체에 비해, 상승효과 또는 상가효과를 나타낸다. 또 다른 실시예에서, 자가-가교결합 항체의 상가효과를 추가로 확인하기 위해, 비-표지된, 1가 메디토프는 경쟁 분석에서 다른 항원-결합 자가-가교결합 항체에 대한 결합을 위한 표지된 자가-가교결합 항체와 경쟁할 수 있는지 결정하는데 사용된다.

[0556] 다른 실시예에서, 세포 생존능 분석은 자가-가교결합 항체가 세포-사멸 효과를 증가시키는 능력을 결정하는데 사용된다. 예를 들어, 관심있는 항원을 발현하는 세포는 다양한 농도의 자가-가교결합 항체와 함께 배양될 수 있다. 비-자가-가교결합 메디토프-이용가능 항체에 결합된 다가 메디토프 및 1가 메디토프는 다시 대조군으로 유용하다. 일부 실시양태에서, MTT (3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸리움 브로마이드)는, 살아있는 세포의 수 또는 백분율을 정량화하는데 사용된다. 세포 생존력, 증식, 및/또는 사멸을 측정하기 위한 다른 접근법은 당해 기술분야에 공지되어 있고 사용될 수 있다.

[0557] 다른 일 실시예에서, 이러한 분석에서 활성을 보여주는 자가-가교결합 항체의 경우, 웨스턴 블랏 분석 또는 다른 생화학적 또는 신호전달 접근법이 세포 표면 수용체와 같은 특정 항원과 연관된 신호전달의 억제를 조사하기 위해 수행된다 (예를 들어, 세특시맙의 경우, EGFR 신호전달 경로의 일부인 EGFR, AKT, MAP의 인산화 상태를 추적하기 위해). 그러한 연구로부터의 데이터는 메디토프-이용가능 항체 (즉, 메디토프가 없음), 1가 메디토프, 다가 메디토프, 및/또는 티로신 키나아제 또는 다른 공지된 억제제(AG1478 등)로만 처리되는 세포로부터의 데이터와 비교될 수 있다. 일부 실시양태에서, 자가-가교결합 항체 농도의 기능으로서 세포 사멸의 증가가 관찰되며, 이는 자가-가교결합 항체의 상승적인 세포 사멸 효과를 입증한다.

F. 생물학적으로 활성인 항체의 선별

[0559] 전술한 바와 같이 제조된 항체는 치료학적 관점으로부터 유익한 특성을 갖는 항체를 선별하는 하나 이상의 "생물학적 활성" 분석 또는 상기 항체의 생물학적 활성을 보유하는 제형 및 조건을 선택하는데 적용될 수 있다. 상기 항체는 항원에 결합하는 능력에 대해 테스트될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 항체의 결합은 예를 들어 포화 결합; ELISA; 및/또는 경쟁 분석 (예를 들어, RIA's)로 결정될 수 있다. 또한, 상기 항체는 예를 들어, 치료법으로서 효율성을 평가하기 위해 다른 생물학적 활성 분석에 적용될 수 있다. 이러한 분석은 당해 기술분야에 공지되어 있으며 표적 항원 및 항체에 대해 의도된 용도에 따라 달라진다.

[0560] 관심있는 항원에서 특정 에피토프에 결합하는 항체를 스크리닝하기 위해, 문헌 [*Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow and David Lane (1988)]에 기재된 바와 같은 통상적인 교차-차단 분석이 수행될 수 있다. 다르게는, 예를 들어, Champe 등의 [*J. Biol. Chem.* 270:1388-1394 (1995)]에 기재된 바와 같은 에피토프 맵핑은 상기 항체가 관심있는 에피토프에 결합하는지 결정하기 위해 수행될 수 있다.

G. 제형의 제조

[0562] 관심 있는 항체의 제조 후 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이 제형화될 수 있는 항체를 제조하기 위한 기술은 하기에 기술되며 당해 기술분야에 공지되어 있다), 이를 포함하는 약학적 제형이 제조된다. 특정 실시양태에서, 제형화 되는 항체는 사전에 동결건조를 거치지 않았으며 본원에서 관심있는 제형은 수용성 제형이다. 특정 실시양태에서, 상기 항체는 전장 항체이다. 일 실시양태에서, 상기 제형에서 항체는 F(ab')₂와 같은 항체 단편이고, 이 경우 전장 항체에 발생하지 않을 수 있는 문제 (예를 들어, 항체의 Fab로의 클리핑(clipping))가 이루어질 필요가 있다. 상기 제형에 존재하는 항체의 치료학적으로 유효한 양은 예를 들어 바람직한 투여량 및 투여 방식(들)을 고려하여 결정된다. 약 25 mg/mL 내지 약 150 mg/mL, 또는 약 30 mg/mL 내지 약 140 mg/mL, 또는 약 35 mg/mL 내지 약 130 mg/mL, 또는 약 40 mg/mL 내지 약 120 mg/mL, 또는 약 50 mg/mL 내지 약 130 mg/mL, 또는 약 50 mg/mL 내지 약 125 mg/mL, 또는 약 50 mg/mL 내지 약 120 mg/mL, 또는 약 50 mg/mL 내지 약 110 mg/mL, 또는 약 50 mg/mL 내지 약 100 mg/mL, 또는 약 50 mg/mL 내지 약 90 mg/mL, 또는 약 50 mg/mL 내지 약 80 mg/mL, 또는 약 54 mg/mL 내지 약 66 mg/mL은 상기 제형에서 예시적인 항체의 농도이다.

[0563]

일부 실시양태에서, 상기 제형은 추가로 자유 메디토프를 포함한다. 상기 자유 메디토프는 자가-가교결합 항체가 생산, 분리, 및/또는 저장 동안 자가-가교결합하는 것을 감소 또는 방지할 수 있다. 이러한 자유 메디토프는 전술한 바와 같이, 자가-가교결합 항체와 함께 빌현 및 분리되거나, 생성된 다음 조성물 및 제형에 개별적으로 첨가될 수 있다. 일부 구현에는 과량의 자유-메디토프 웨პ타이드를 함유한다. 일부 실시양태에서, 자유 메디토프의 양은 자가-가교결합 항체의 양에 화학량론적으로 관련될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 자가-가교결합 항체와 자유 메디토프의 비율은 1:1 내지 1:1,000이고, 약 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:50, 1:75, 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:300, 1:400, 1:500, 및 1:750을 포함한다. 일부 실시양태에서, 메디토프 웨პ타이드의 유리된 양은, 예를 들어 약 0.1 mg/mL 내지 약 150 mg/mL를 포함하는 농도로 결정된다.

[0564]

수용성 제형은 pH-완충된 용액에서 항체를 포함하는 것으로 제조된다. 본 발명의 베퍼는 약 5.0 내지 약 7.0 범위 내의 pH를 갖는다. 특정 실시양태에서, 상기 pH는 약 5.0 내지 약 6.5 범위 내이고, 상기 pH 약 5.0 내지 약 6.4 범위 내이며, 약 5.0 내지 약 6.3 범위 내이고, 상기 pH는 약 5.0 내지 약 6.2 범위 내이며, 상기 pH는 약 5.0 내지 약 6.1 범위 내이고, 상기 pH는 약 5.5 내지 약 6.1 범위 내이며, 상기 pH는 약 5.0 내지 약 6.0 범위 내이고, 상기 pH는 약 5.0 내지 약 5.9 범위 내이며, 상기 pH는 약 5.0 내지 약 5.8 범위 내이고, 상기 pH는 5.1 내지 약 6.0 범위 내이며, 상기 pH는 약 5.2 내지 약 6.0 범위 내이고, 상기 pH는 약 5.3 내지 약 6.0 범위 내이며, 상기 pH는 약 5.4 내지 약 6.0 범위 내이고, 상기 pH는 약 5.5 내지 약 6.0 범위 내이며, 상기 pH는 약 5.6 내지 약 6.0 범위 내이고, 상기 pH는 약 5.7 내지 약 6.0 범위 내이며, 또는 상기 pH는 약 5.8 내지 약 6.0 범위 내이다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 제형은 6.0 또는 약 6.0의 pH를 갖는다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 제형은 5.9 또는 약 5.9의 pH를 갖는다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 제형은 5.8 또는 약 5.8의 pH를 갖는다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 제형은 5.7 또는 약 5.7의 pH를 갖는다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 제형은 5.6 또는 약 5.6의 pH를 갖는다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 제형은 5.5 또는 약 5.5의 pH를 갖는다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 제형은 5.4 또는 약 5.4의 pH를 갖는다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 제형은 5.3 또는 약 5.3의 pH를 갖는다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 제형은 5.2 또는 약 5.2의 pH를 갖는다.

[0565]

이러한 범위 내에서 pH를 조절하는 베퍼의 예는 히스티딘 (예를 들어, L-히스티딘) 또는 아세트산나트륨을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 베퍼는 약 15 mM 내지 약 25 mM 농도의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨을 함유한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 베퍼는 약 15 mM 내지 약 25 mM, 약 16 mM 내지 약 25 mM, 약 17 mM 내지 약 25 mM, 약 18 mM 내지 약 25 mM, 약 19 mM 내지 약 25 mM, 약 20 mM 내지 약 25 mM, 약 21 mM 내지 약 25 mM, 약 22 mM 내지 약 25 mM, 약 15 mM, 약 16 mM, 약 17 mM, 약 18 mM, 약 19 mM, 약 20 mM, 약 21 mM, 약 22 mM, 약 23 mM, 약 24 mM, 또는 약 25 mM 농도의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨을 함유한다. 일 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 5.0, 약 20 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 5.1, 약 20 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 5.2, 약 20 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 5.3, 약 20 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 5.4, 약 20 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 5.5, 약 20 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 5.6, 약 20 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 5.7, 약 20 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 5.8, 약 20 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 5.9, 약 20 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 6.0, 약 20 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 6.1, 약 20 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 6.2, 약 20 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 6.3, 약 20 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 5.2, 약 25 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 5.3, 약 25 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 5.4, 약 25 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 5.5, 약 25 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 5.6, 약 25 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 5.7, 약 25 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 5.8, 약 25 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다.

에서, 상기 베퍼는 pH 5.9, 약 25 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일부 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 6.0, 약 25 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일부 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 6.1, 약 25 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일부 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 6.2, 약 25 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다. 일부 실시양태에서, 상기 베퍼는 pH 6.3, 약 25 mM 양의 히스티딘 아세테이트 또는 아세트산나트륨이다.

[0566]

상기 제형은 약 60 mM 내지 약 240 mM 양의 수크로스를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 제형의 수크로스는 약 60 mM 내지 약 230 mM, 약 60 mM 내지 약 220 mM, 약 60 mM 내지 약 210 mM, 약 60 mM 내지 약 200 mM, 약 60 mM 내지 약 190 mM, 약 60 mM 내지 약 180 mM, 약 60 mM 내지 약 170 mM, 약 60 mM 내지 약 160 mM, 약 60 mM 내지 약 150 mM, 약 60 mM 내지 약 140 mM, 약 80 mM 내지 약 240 mM, 약 90 mM 내지 약 240 mM, 약 100 mM 내지 약 240 mM, 약 110 mM 내지 약 240 mM, 약 120 mM 내지 약 240 mM, 약 130 mM 내지 약 240 mM, 약 140 mM 내지 약 240 mM, 약 150 mM 내지 약 240 mM, 약 160 mM 내지 약 240 mM, 약 170 mM 내지 약 240 mM, 약 180 mM 내지 약 240 mM, 약 190 mM 내지 약 240 mM, 약 200 mM 내지 약 240 mM, 약 80 mM 내지 약 160 mM, 약 100 mM 내지 약 140 mM, 또는 약 110 mM 내지 약 130 mM이다. 일부 실시양태에서, 상기 제형의 수크로스는 약 60 mM, 약 70 mM, 약 80 mM, 약 90 mM, 약 100 mM, 약 110 mM, 약 120 mM, 약 130 mM, 약 140 mM, 약 150 mM, 약 160 mM, 약 170 mM, 약 180 mM, 약 190 mM, 약 200 mM, 약 210 mM, 약 220 mM, 약 230 mM, 또는 약 240 mM이다.

[0567]

일부 실시양태에서, 상기 제형의 항체 농도는 약 40 mg/ml 내지 약 125 mg/ml이다. 일부 실시양태에서, 상기 제형의 항체 농도는 약 40 mg/ml 내지 약 120 mg/ml, 약 40 mg/ml 내지 약 110 mg/ml, 약 40 mg/ml 내지 약 100 mg/ml, 약 40 mg/ml 내지 약 90 mg/ml, 약 40 mg/ml 내지 약 80 mg/ml, 약 40 mg/ml 내지 약 70 mg/ml, 약 50 mg/ml 내지 약 120 mg/ml, 약 60 mg/ml 내지 약 120 mg/ml, 약 70 mg/ml 내지 약 120 mg/ml, 약 80 mg/ml 내지 약 120 mg/ml, 약 90 mg/ml 내지 약 120 mg/ml, 또는 약 100 mg/ml 내지 약 120 mg/ml이다. 일부 실시양태에서, 상기 제형의 항체 농도는 약 60 mg/ml이다. 일부 실시양태에서, 상기 제형의 항체 농도는 약 65 mg/ml이다. 일부 실시양태에서, 상기 제형의 항체 농도는 약 70 mg/ml이다. 일부 실시양태에서, 상기 제형의 항체 농도는 약 75 mg/ml이다. 일부 실시양태에서, 상기 제형의 항체 농도는 약 80 mg/ml이다. 일부 실시양태에서, 상기 제형의 항체 농도는 약 85 mg/ml이다. 일부 실시양태에서, 상기 제형의 항체 농도는 약 90 mg/ml이다. 일부 실시양태에서, 상기 제형의 항체 농도는 약 95 mg/ml이다. 일부 실시양태에서, 상기 제형의 항체 농도는 약 100 mg/ml이다. 일부 실시양태에서, 상기 제형의 항체 농도는 약 110 mg/ml이다. 일부 실시양태에서, 상기 제형의 항체 농도는 약 125 mg/ml이다.

[0568]

일부 실시양태에서, 계면활성제가 상기 항체 제형에 첨가된다. 예시적인 계면활성제는 폴리소르베이트 (예를 들어, 폴리소르베이트 20, 80 등) 또는 폴록사머 (예를 들어, 폴록사머 188 등)와 같은 비이온성 계면활성제를 포함한다. 계면활성제의 양은 제형화된 항체의 응집을 감소시키고/감소시키거나 제형 내 미립자의 형성을 최소화하고/최소화하거나 흡착을 감소시키는 정도로 첨가된다. 예를 들어, 상기 계면활성제는 약 0.001% 내지 약 0.5% (w/v)의 양으로 제형 내에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 계면활성제는 (예를 들어, 폴리소르베이트 20) 약 0.005% 내지 약 0.2%, 약 0.005% 내지 약 0.1%, 약 0.005% 내지 약 0.09%, 약 0.005% 내지 약 0.08%, 약 0.005% 내지 약 0.07%, 약 0.005% 내지 약 0.06%, 약 0.005% 내지 약 0.05%, 약 0.005% 내지 약 0.04%, 약 0.008% 내지 약 0.06%, 약 0.01% 내지 약 0.06%, 약 0.02% 내지 약 0.06%, 약 0.01% 내지 약 0.05%, 또는 약 0.02% 내지 약 0.04%이다. 특정 실시양태에서, 상기 계면활성제는 (예를 들어, 폴리소르베이트 20) 0.005% 또는 약 0.005%의 양으로 제형 내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 상기 계면활성제는 (예를 들어, 폴리소르베이트 20) 0.006% 또는 약 0.006%의 양으로 제형 내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 상기 계면활성제는 (예를 들어, 폴리소르베이트 20) 0.007% 또는 약 0.007%의 양으로 제형 내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 상기 계면활성제는 (예를 들어, 폴리소르베이트 20) 0.008% 또는 약 0.008%의 양으로 제형 내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 상기 계면활성제는 (예를 들어, 폴리소르베이트 20) 0.009% 또는 약 0.009%의 양으로 제형 내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 상기 계면활성제는 (예를 들어, 폴리소르베이트 20) 0.01% 또는 약 0.01%의 양으로 제형 내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 상기 계면활성제는 (예를 들어, 폴리소르베이트 20) 0.02% 또는 약 0.02%의 양으로 제형 내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 상기 계면활성제는 (예를 들어, 폴리소르베이트 20) 0.03% 또는 약 0.03%의 양으로 제형 내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 상기 계면활성제는 (예를 들어, 폴리소르베이트 20) 0.04% 또는 약 0.04%의 양으로 제형 내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 상기 계면활성제는 (예를 들어, 폴리소르베이트 20) 0.05% 또는 약 0.05%의 양으로 제형 내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 상기 계면활성제는 (예를 들어, 폴리소르베이트 20) 0.06% 또는 약 0.06%의 양으로 제형 내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 상기 계면활성제는 (예를 들어, 폴리소르베이트 20) 0.07% 또는 약 0.07%의 양으로 제형 내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 상기 계면활성제는 (예를 들어, 폴리소르베이트 20) 0.08% 또는 약 0.08%의 양으로 제형 내에 존재한다.

실시양태에서, 상기 계면활성제는 (예를 들어, 폴리소르베이트 20) 0.08% 또는 약 0.08%의 양으로 제형 내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 상기 계면활성제는 (예를 들어, 폴리소르베이트 20) 0.1% 또는 약 0.1%의 양으로 제형 내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 상기 계면활성제는 (예를 들어, 폴리소르베이트 20) 0.2% 또는 약 0.2%의 양으로 제형 내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 상기 계면활성제는 (예를 들어, 폴리소르베이트 20) 0.3% 또는 약 0.3%의 양으로 제형 내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 계면활성제는 (예를 들어, 폴리소르베이트 20) 0.4% 또는 약 0.4%의 양으로 제형 내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 계면활성제는 (예를 들어, 폴리소르베이트 20) 0.5% 또는 약 0.5%의 양으로 제형 내에 존재한다.

[0569]

일 실시양태에서, 상기 제형은 상기 확인된 제제 (예를 들어, 항체, 버퍼, 수크로스, 및/또는 계면활성제)를 함유하고, 벤질 알코올, 페놀, m-크레솔, 클로로부탄을 및 염화 벤제토늄과 같은 하나 이상의 방부제를 필수적으로 포함하지 않는다. 다른 일 실시양태에서, 방부제는 상기 제혁에 포함될 수 있으며, 특히 제형이 다중-투여 제형인 경우에 포함될 수 있다. 방부제의 농도는 약 0.1% 내지 약 2%, 바람직하게는 약 0.5% 내지 약 1% 범위 내일 수 있다. 제형의 바람직한 특성에 악영향을 미치지 않는다면, Remington 의 문헌 [Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 기재된 것과 같은 하나 이상의 다른 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제가 제형에 포함될 수 있다. 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제는 적용되는 투여량 및 농도에서 수혜자에게 비독성이고; 추가의 완충제 (buffering agent); 공-용매; 아스코르빈산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; EDTA와 같은 칼레이트제; 금속 착물 (예를 들어, Zn-단백질 착물); 폴리에스테르와 같은 생분해성 폴리머; 및/또는 염 형성 반대이온 (salt-forming counterions)을 포함한다. 본원에서 예시적인 약학적으로 허용가능한 담체는 수용성 중성-활성 히알루로니다아제 글리코단백질 (shASEGP)과 같은 간질성 (interstitial) 약물 분산제, 예를 들어, rHuPH20 (HYLENEX[®], Baxter International, Inc.)과 같은 인간 수용성 PH-20 히알루로니다아제 글리코단백질을 추가로 포함한다. 특정 예시적인 shASEGP 및 rHuPH20를 포함하는 사용 방법은 미국 특허공보 제 2005/0260186 호 및 제 2006/0104968 호에 기재되어 있다. 일 측면에서, shASEGP는 콘드로이티나 아제와 같은 하나 이상의 추가적인 글리코사미노글리카네이즈 (glycosaminoglycanases)와 조합된다.

[0570]

본원에서 상기 제형은 또한 치료되는 특정 적응증에 필요한 하나 이상의 단백질, 바람직하게는 다른 단백질에 악영향을 미치지 않는 상보적인 활성을 갖는 단백질을 함유할 수 있다. 예를 들어, 자가-가교결합 항체는 하나 이상의 추가적인 제제 (예를 들어, 화학요법제, 항-신생물제 또는 조영제)와 함께 조합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 제형 내에서 항체의 물리적 안정성, 화학적 안정성, 또는 생물학적 활성이 평가되거나 측정된다. 당해 기술분야에 공지되고 본원의 실시예에 기재된 임의의 방법은 상기 제형에서 항체의 안정성과 생물학적 활성을 평가하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 제형 내의 항체의 안정성은, 이로 한정되지 않지만, 크기 배제 크로마토그래피 (SEC 또는 SE-HPLC), 영상화 모세관 등전점전기영동 (ICIEF), 웹타이드 맵핑, 소부피 빛 차광 (volume light obscuration; HIAC) 분석, 및 CE-소듐 도데실 살페이트 (CE-SDS) 및 CE-글리칸 분석과 같은 모세관 전기이동 (CE)으로 측정될 수 있지만, 이로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 제형의 항체는 -20° C에서 적어도 약 6개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 14개월, 적어도 약 16 개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 20 개월, 적어도 약 21개월, 적어도 약 22개월, 적어도 약 23개월, 적어도 약 24 개월, 적어도 약 3년, 또는 적어도 약 4년 동안 안정하다. 일부 실시양태에서, 상기 제형의 항체는 2°C 내지 8°C (예를 들어, 5°C)에서 적어도 약 6개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 14개월, 적어도 약 16개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 20개월, 적어도 약 21개월, 적어도 약 22개월, 적어도 약 23개월, 적어도 약 24개월 동안 안정하다. 일부 실시양태에서, 상기 항체의 안정성 (즉, 항체 모노머)은 저장 후 상기 제형에서 크기 배제 크로마토그래피로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 항체의 안정성은 (즉, 항체 모노머) 보관 후 제형에서 이미지화된 모세관 등전점 전기영동에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 총 단백질 (예를 들어, 항체 및 응집체를 포함함)과 비교하여 상기 제형에서 항체 모노머의 퍼센트는 -20°C에서 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 18개월, 또는 적어도 약 24개월 동안 저장한 후에 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94% 또는 약 95%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 총 단백질 (예를 들어, 항체 및 응집체를 포함함)과 비교하여 상기 제형에서 항체 모노머의 퍼센트는 2°C 내지 8°C (예를 들어, 5°C)에서 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 18개월, 또는 적어도 약 24개월 동안 저장한 후에 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94% 또는 약 95%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 총 단백질 (예를 들어, 항체 및 응집체를 포함함)과 비교하여 상기 제형에서 항체 모노머의 퍼센트는 실온 (예를 들어, 약 15°C 내지 25°C)에서 적어도 약 2시간, 적어도 약 4시간, 적어도 약 6시간, 적어도 약 8시간, 적어도 약 10시간, 적어도 약 12시간, 적어도 약 14시간, 적어도 약 16시간, 적어도 약 18시간, 적어도 약 20시간, 또는 적어도 약 24시간 동안 교반 후에 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%,

약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94% 또는 약 95%를 초과한다.

[0571] 일부 실시양태에서, 상기 제형에서 총 응집체 (예를 들어, 고분자량 종 및 저분자량 종)의 퍼센트는 -20°C에서 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 18개월, 또는 적어도 약 24개월 동안 저장한 후에 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 또는 약 10% 중 어느 하나 보다 작다. 일부 실시양태에서, 상기 제형에서 총 응집체 (예를 들어, 고분자량 종 및 저분자량 종)의 퍼센트는 2°C 내지 5°C (예를 들어, 5°C)에서 적어도 약 6개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 18개월, 또는 적어도 약 24개월 동안 저장한 후에 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 또는 약 10% 중 어느 하나 보다 작다. 일부 실시양태에서, 상기 제형에서 총 응집체 (예를 들어, 고분자량 종 및 저분자량 종)의 퍼센트는 실온 (예를 들어, 약 15°C 내지 25°C)에서 적어도 약 2시간, 적어도 약 4시간, 적어도 약 6시간, 적어도 약 8시간, 적어도 약 10시간, 적어도 약 12시간, 적어도 약 14시간, 적어도 약 16시간, 적어도 약 18시간, 적어도 약 20시간, 또는 적어도 약 24시간 동안 교반 후에 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 또는 약 10% 중 어느 하나 보다 작다. 본원의 임의의 실시예에 있어서, 상기 안정한 제형은 유리병, 금속 합금 용기, 또는 정맥 내 (IV) 백(bag)에 저장될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 금속 합금은 316L 스테인리스 스틸 또는 하스텔로이이다.

[0572] 생체 내 투여를 위해 사용되는 제형은 무균이어야 한다. 이는 제형의 제조 전 또는 제조 후에 무균 여과막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성된다.

III. 사용 방법

[0574] 본원에서는 또한 자가-가교결합 항체의 방법 및 용도가 제공된다. 제공된 방법 중에는 선택적으로 제제가 결합된 것을 포함하는 자가-가교결합 항체 및 이의 항원 결합 단편을 자가-가교결합 항체에 의해 인식되는 항원을 발현하는 세포 및 조직으로 전달하는 방법이 있다. 일부 실시양태에서, 상기 자가-가교결합 항체는 메디토프-이용가능 자가-가교결합 항체를 포함하여 메디토프-이용가능 항체를 가교결합 시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 항체는 세포 표면 항원을 표적화 한다. 예시적인 항원은 이의 세포 또는 조직의 질환 또는 질병에 의해, 또는 수용체 매개 엔도시토시스가 가능한 세포 표면 수용체에 의해 발현된 항원을 포함한다.

A. 세포 표면 항원의 분포를 변경하기 위한 방법

[0576] 세포 표면 항원을 표적화 하고 숙주 세포의 표면상에 이들 항원의 분포 변화를 생성하기 위해, 메디토프 이용가능 자가-가교결합 항체를 포함하는 자가-가교결합 항체를 이용하는 방법이 제공된다. 예를 들어, 종양 관련 항원과 같은 세포 표면 항원, GPCR과 같은 수용체, 수용체 티로신 키나아제, CTLA4와 같은 다른 신호전달 분자, 및 세포 표면 단백질 상에 존재하는 다른 에피토프의 표시는 이들 항원 상의 에피토프를 인식하는 자가-가교결합 항체의 사용을 통해 조작되고 그리고/또는 재구성될 수 있다. 수용체와 신호전달 분자의 재구성은 신호전달 경로와 세포 반응에 중대한 영향을 미칠 수 있다.

[0577] 생체 내에서, 이러한 유형의 재구성은 하나의 세포로부터의 리간드가 다른 세포 상의 수용체와 결합하여 효과적으로 다가 상호작용을 일으키는 경우, 세포-세포 접촉을 통해 발생한다. 이러한 접촉점을 통해, 수용체/리간드는 국소화되거나 서로 근접하게 되어, 신호전달 "시냅스"를 생성한다. 신호전달 시냅스는 세포 내에서 번역 후 변형을 일으키며, 예를 들어, 액틴 및 미세소관 구성 또는 단백질 인산화를 변형시켜, 궁극적으로 특정 전사 현상(event)을 유도할 수 있다.

[0578] 자가-가교결합 항체는 세포 표면 항원의 분포를 변경하는 유사한 방식으로 이용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 표적 세포 상의 세포 표면 항원의 공동-변재화, 응집, 또는 클러스터링을 개선 또는 증가시킨다. 일부 측면에서, 상기 증가는 자가-가교결합 항체를 첨가하기 전 또는 첨가하지 않을 때, 또는 메디토프 가교제 없이 항체의 존재 하에 관찰된 것과 비교하여 정도(degree), 속도, 및/또는 기간의 증가이다. 구체적으로, 하나 이상의 자가-가교결합 항체가 투여되어 결합 시 세포의 표면 상의 표적화된 항원에 결합시킬 수 있다. 이러한 효과는 2개 자가-가교결합 메디토프-이용가능 항체의 사용으로 설명된다. 이러한 조합은 제1 메디토프-이용가능 항체의 Fab 암(arm)에 링커를 통해 융합된 하나의 메디토프가 제2 메디토프-이용가능 항체의 Fab 암과 결합하도록 한다. 상기 결합은 동족 항원에 결합된 연결 항체의 복합체 형성을 가능하게 한다. 이 시나리오에서, 당업자는 세포 표면 항원에 결합된 2개의 자가-가교결합 메디토프-이용가능 항체의 "선형" 배열을 예상할 것이다.

[0579] 일부 측면에서, 메디토프는 인접한 항체, 예를 들어, IgG에 "달라붙어" 세포 표면 항원에 결합한 자가-결합 항

체의 "페이지-체인" 유사 또는 웹 유사 배열을 형성할 수 있다. 상기 항체는 서로 결합되고, 서로를 향해 표면 항원을 끌어당기거나 (drawing) 가교결합하여, 효과적으로 세포의 표면에 이들 항원의 표시를 변경한다. 따라서, 종양 세포의 높은 항원 밀도를 고려하여, 더 많은 수의 자가-가교결합 항체의 적용이 예를 들어, 종양 항원을 표적화하는 항체에 사용될 수 있다.

[0580] 일부 실시양태에서, 자가-가교결합 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 각 암(arm)은 상기 항체 또는 이의 단편에 결합되는 메디토프를 포함한다. 전술한 바와 같이, 일부 실시양태에서 상기 링커는 하나 또는 둘 다의 중쇄, 하나 또는 둘 다의 경쇄, 또는 하나 이상의 중쇄 및 경쇄의 조합에 결합될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 상기 자가-가교결합 항체의 각 메디토프는 하나 이상의 항체의 메디토프 결합 부위에 독립적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 상기 자가-가교결합 항체는 또 다른 메디토프-이용가능 항체의 각 암(arm)에서 메디토프 결합 부위에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이는 다른 나머지 항체에 대한 자가-가교결합 항체의 결합 친화도를 변경 또는 증가시킨다. 또 다른 일례로, 일부 실시양태에서, 자가-가교결합 항체의 각 메디토프는 상이한 항체의 메디토프 결합 부위에 결합할 수 있다. 이러한 결합은 결합 기하학, 표면 항원 분포, 또는 항체-항원 복합체를 추가로 변경할 수 있는 상호연결된 자가-가교결합 항체의 수를 증가시킬 수 있다.

[0581] 다른 일 실시양태에서, 상기 자가-가교결합 항체는 면역 반응에 대해 특이적인 세포를 표시하는데 사용될 수 있다. 이 경우, 자가-가교결합 항체와 결합된 수용체의 클러스터링은 T 세포 상의 FcR에 대해 "고" 농도의 Fc 도메인을 나타낼 것이다. 다수의 조사는 Fc 도메인이 적절한 반응을 유도하는 제한된 수의 점 돌연변이를 통해 특이적으로 조정될 수 있다는 것을 입증하였다.

[0582] 표적 세포상의 세포 표면 항원의 내재화 및/또는 분해를 향상 또는 증가시키기 위한 항체 전달 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포 표면 항원(들)에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 자가-가교결합 항체를 세포에 투여함으로써 수행되고 링커를 통해 상기 항체에 결합된 메디토프를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항원의 내재화 및/또는 분해는 촉진, 향상 또는 증가된다. 일부 실시양태에서, 상기 내재화의 증가는 자가-가교결합 항체의 첨가 전에 또는 첨가하지 않을 때, 또는 메디포트가 없는 항체의 존재 하에 관찰되는 것과 비교하여 수준, 속도, 및/또는 기간의 증가이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 내재화 또는 세포내 교환 (trafficking)을 변경시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포간 또는 세포내 신호전달을 변경시킨다.

[0583] 내재화 속도를 촉진 또는 변경하기 위한 대안적인 접근법이 본원에서 제공된 특정 실시양태에서와 같이 세포 결합 수용체의 응집을 촉진 또는 제어함으로써 이루어진다. 본원의 일부 실시양태에서, 공동-편재화, 클러스터링, 응집, 내재화, 및/또는 세포내 교환 또는 선별이 자가-가교결합 항체를 이용하여 수행, 재현, 또는 개선 또는 변경된다. 링커를 통해 응합된 메디토프를 포함하지 않는 항체를 포함하는, 비-자가-가교결합 항체의 투여에 비해 그러한 수용체 항원을 인식하는 자가-가교결합 항체의 세포로의 투여 후 그러한 표면 수용체의 클러스터링 및/또는 내재화의 차이가 관찰된다. 제공된 구현예 중에는 메디토프-이용가능 항체에 의해 인식되는 표면 항원의 공동-편재화 및 클러스터링 및/또는 수용체를 포함하는, 세포 표면 항원을 포함하는 그러한 항원의 내재화/교환/선별을 촉진하는 자가-가교결합 항체가 있다. 내재화되어야 하는 숙주 세포 상의 세포 표면 단백질은 이의 동족 리간드와의 상호 작용에 덜 이용될 수 있으며, 이는 그 리간드에 대해 숙주 세포가 반응하는 능력에 영향을 미칠 수 있다.

[0584] 연구는 세포막에 국한된 입자의 크기가 내재화 메커니즘에 중요하다는 것을 입증하였으며 (문헌 [Biochem J. 2004 Jan 1;377(Pt 1):159-69; J Nanobiotechnology. 2014 Feb 3;12:5. doi: 10.1186/1477-3155-12-5] 참조), 이는 관련된 리간드의 크기가 일부 내재화 경로에 영향을 줄 수 있다는 것을 시사한다. 자가-가교결합 항체의 사용은 세포 표면 항원에 결합한 단일 항체와 비교하여 더 큰 입자 크기를 갖는 리간드의 외관을 형성한다. 일부 실시양태에서, 상기 더 큰 입자 크기는 항원 또는 세포 표면 수용체 내재화를 향상시킬 수 있다.

[0585] 또 다른 일 실시양태에서, 항체 치료의 효능은 i) 메디토프-이용가능 항체의 메디토프 결합 부위에 대한 항체에 결합된 메디토프의 결합 친화도를 조작함으로써, ii) 표적 항원 상의 이의 동족 에피토프에 대한 바람직한 결합 친화도를 갖는 메디토프-이용가능 항체를 선택함으로써, 또는 iii) 자가-가교결합 메디토프-이용가능 항체 복합체를 표적화하는 특이성 뿐만 아니라 수명을 최적화하는 두 가지 특성을 모두를 조작함으로써, 변경 및 개선될 수 있다. 구체적으로, 상호작용의 수명은 동력학 제거 속도 (off-rate)와 관련된다. 일부 경우에, 가능한 최장 수명이 유리할 것으로 생각될 수 있다. 다른 경우에, 적당한 수명 ($\tau = 10\text{초 내지 } 10\text{분}$)이 유리할 것이다. 후자의 경우, 종양 조직에서 과발현되지만, 낮은 수준 (10, 100 or 1000배)이지만 건강한 특정 조직에서도 발현되는 특이적인 수용체 (예를 들어, EGFR 또는 Her2)가 있다. 임상적으로, 종양에 결합하지만 건강한 조직에는 결합하지 않는 것이 바람직할 수 있다. 적당한 수명을 가진 자가-가교결합 항체의 조합을 사용하여 선택성을 향상

시킨다. 구체적으로, 정상 세포에서 발견되는 것과 같은 항원의 낮은 농도에서, 메디토프-이용가능 항체는 항원에 결합할 수 있다. 그러나, 제2 메디토프-이용가능 항체가 항원에 결합할 가능성이 낮으면, 이는 항체 가교결합을 막는다. 일부 질환 상태를 포함하는, 고농도의 항원을 갖는 상태에서, 인접한 메디토프-이용가능 항체가 항원에 결합할 가능성이 높을수록, 둘 이상의 자가-가교결합 항체 결합 항원들 사이의 가교를 가능하게 한다.

[0586] 전술한 바와 같이, 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포 표면 항원의 내재화의 증가된 정도 및/또는 속도를 제공한다. 증가되거나 또는 더 신속한 내재화는 항체가 항체가 질환의 진행과 관련되거나 원인이 되는 표면 수용체 또는 다른 표면 항원의 하향 조절을 촉진시키기 위해 전달되는 경우 유리할 수 있다. 또한, 예를 들어, 세포 표면 상의 수용체 또는 다른 표면 항원의 양을 감소시킴으로써, 예를 들어, 분해를 위해 이를 표적화함으로써 유리하게 될 수 있다. 공동-수용체를 포함하는 일부 그러한 수용체는 세포 신호전달을 달성하거나 매개할 수 있다.

[0587] 따라서, 본원에 기재된 방법은 일부 실시양태에서 유해한 세포 신호전달 경로를 감소, 방해 또는 제거할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법은 항원 내재화를 1.5-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 20-, 30-, 40-, 50-, 75-, 100-, 200-, 300-, 400-, 500-배 또는 그 이상 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법은 세포의 표면상에 존재하는 항원의 양을 1.5-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 20-, 30-, 40-, 50-, 75-, 100-, 200-, 300-, 400-, 500-배 또는 그 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법은, 낮은 내재화율을 갖는 항체의 내재화를 포함하여, 항체 내재화를 1.5-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 20-, 30-, 40-, 50-, 75-, 100-, 200-, 300-, 400-, 500-배 또는 그 이상 증가시킬 수 있다.

[0588] 더 느린 정도 또는 덜 신속한 내재화는 항체가 전달되어 효과기 기능, 예를 들어 ADCC 및/또는 보체 매개 용해를 촉진하고/촉진하거나 세포 표면 수용체 항원을 통해 신호전달에 관여하거나 이를 촉진하기 위해 전달되는 것과 같은 일부의 경우에서 바람직할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포 표면 항원을 통한 신호의 정도 및/또는 결합된 항체를 통해 매개된 효과기 기능의 정도를 촉진하거나 향상시킨다.

[0589] 일부 실시양태에서, 비 내재화 항원은 링커를 통해 결합된 메디토프 없이 단일 특이적인 2가 항체의 결합이 상기 항원의 내재화를 야기하지 않거나, 대사 회전으로 인한 정도 또는 항원 특이적인 항체의 부재의 정도보다 크지 않거나 대사 회전으로 인한 정도 또는 항원 특이적인 항체의 부재의 정도보다 2배 이상 크지 않은 내재화를 일으키는 항원이다. 일부 실시양태에서, 단일 특이적 2가 항체와 배양 후 항원은 대사 회전으로 인한 정도 또는 항원 특이적 항체의 부재의 정도 보다 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 또는 9-배 더 큰 속도로 내재화하지 않는다.

[0590] 일부 실시양태에서, 비내재화 항원은 세포 표면 항원 단독에 대한 자연 결합 파트너 또는 리간드의 결합이 결과적으로 항원 내재화를 일으키지 않거나, 대사 되전으로 인한 정도, 또는 결합 파트너 또는 리간드의 부재의 정도보다 크지 않거나, 대사 회전으로 인한 정도 또는 리간드/결합 파트너의 부재의 정도보다 2배 더 큰 내재화 정도를 일으키지 않는 항원이다. 일부 실시양태에서, 항원에 대한 자연 리간드 또는 결합 파트너와 세포를 배양한 후 항원은 대사 회전으로 인한 비율 또는 리간드 또는 결합 파트너의 부재의 속도보다 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 또는 9-배 더 큰 비율로 내재화하지 않는다. 일부 실시양태에서, 항원은 링커를 통해 결합된 메디토프가 없는 단일 특이적 2가 항체 또는 자연 리간드 또는 결합 파트너에 결합한 후 적어도 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16시간 이상의 반감기로 내재화된다.

B. 항체 치료의 효능을 증가시키기 위한 방법

[0592] 결합된 제제를 포함하는 항체를 비롯한 세포에 항체를 전달하기 위한 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포 표면 항원(들)에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 자가-가교결합 항체를 세포에 투여함으로써 수행되고, 링커를 통해 항체에 결합되는 메디토프를 포함한다.

[0593] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포에 의한 항체 내재화를 증가시킨다. 증가되거나 또는 보다 신속한 내재화는, 예를 들어, ADC 또는 항체가 세포에 제제를 전달하는데 사용되거나 항체가 암과 같은 질환의 진행과 관련되거나 원인이 되는 표면 수용체 또는 표면 항원의 하향조절을 촉진하기 위해, 예를 들어 분해를 위해 이를 표적화 함으로써 전달되는 다른 용도와 관련하여 유리할 수 있다.

[0594] 다른 실시예에서, 제공된 방법은 세포의 특성을 이용하고, 자가-가교결합 항체와 결합된 제제를 효율적으로 방출하기 위해 결합된 생물학적 제제의 내재화 및 선별 경로를 변경한다. 앞서 논의된 바와 같이, 연구들은 세포 막에 국한된 입자의 크기가 일부 내재화 메커니즘에 중요하다는 것을 입증하며, 이는 결합된 리간드의 크기가 일부 내재화 경로에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다. 자가-가교결합 항체의 사용은 세포 표면 항원에 결합된

단일 항체와 비교하여 더 큰 입자 크기를 갖는 리간드의 외관을 생성할 것이다.

[0595] 또한, 다가 메디토프 및 다른 단백질 또는 단백질 도메인에 융합된 메디토프를 포함하는, 자유 메디토프를 포함하는, 메디토프를 전달하는데 있어서 그러한 자가-가교결합 항체의 방법 및 사용을 제공한다. 일부 메디토프는 예를 들어, 치료학적 방법 및 영상화 방법의 제제에 결합될 수 있다. 예시적인 방법은 선택적으로 링커를 통해 항체에 융합되지 않은 메디토프를 포함하는, 다가 메디토프를 포함하는, 메디토프에 결합된 치료제 또는 조영제와 같은 제제의 전달을 달성하는 것이다.

[0596] 표적 세포의 표면에 풍부한 특이적 항원을 인식하는 일부 잠재적으로 유용한 항체는 "내재화 가능성이 저조하다" (Matzku et al. *Int. J. Cancer.* 1988; 2:11-14; Reilly et al. *Clin. Pharmacokinet.* 1995; 28:126-142). 저조하거나 차선의 내재화는 표적 기관 또는 조직에서 세포내 전달 및 축척화를 감소시킨다 (Matzku et al. *Int. J. Cancer.* 1988; 2:11-14; Reilly et al. *Clin. Pharmacokinet.* 1995; 28:126-142). 따라서, 상기 "내재화 가능성이 저조한" 항체는 세포내 표적화에 최적화되지 않는다. 이에 따라, 항체 표적화 및 세포에 의한 내재화를 향상시키는 항체 시스템이 요구된다.

[0597] 일부 항체는 세포에 들어간 후 치료 효과를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 증가되거나 또는 더 신속한 내재화는 항체의 효능 또는 효율을 증가시킬 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 동일한 치료효과를 달성하는데 더 낮은 투여량이 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 자가-가교결합 항체의 투여는 1.5-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 20-, 30-, 40-, 50-, 75-, 100-, 200-, 300-, 400-, 또는 500-배 낮은 약물을 이용하여 항체 단독 투여로서 동일한 치료효과를 달성할 수 있다.

[0598] 일부 실시양태에서, 증가되거나 또는 더 신속한 내재화는 항체의 엔도솜으로의 전달을 증가시키거나 더 신속하게 한다. 일부 항체는 단백질 분해 절단 부위를 포함하는 링커를 포함한다. 링커는 조영제 또는 치료제를 포함하는, 제제에 결합될 수 있으며, 이는 그 후 내재화에 따라 항체에 의해 방출된다. 일부 실시양태에서, 링커 절단은 엔도솜 또는 리소좀에서 발생한다. 따라서, 항체의 엔도솜 또는 리소좀으로의 증가되거나 더 신속한 전달은 항체의 효능 또는 효율을 증가시킬 수 있다.

[0599] 일부 실시양태에서, 메디토프, 링커, 또는 항체는 화학요법, 세포독성 또는 ADC 또는 방사성면역요법 (RIT)에 사용하기 위한 방사성 표지된 제제와 같은 치료제 또는 진단제에 결합된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 제제의 전달을 향상시키거나 항체에 의해 표적화되는 항원을 발현하는 세포 또는 조직에 항체-매개 전달을 위한 다른 방법을 향상시키는데 유용하다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 비내재화 항원, 예를 들어 암배아 항원 (CEA), 종양 관련 당단백질 (TAG-72), KS1/4의 경우에, 항원, 항원에 결합된 항원, 및 항체와 결합된 제제의 클러스터링 및 이에 따라 내재화를 촉진한다는 점에서 유리하다 (문헌 [Schmidt et al., *Cancer Immunol Immunother.* Dec 2008; 57(12): 1879-1890; Myer et al. *Cancer Res* 1993; 53:3956-3963] 참조).

[0600] 유사하게, 다양한 제제, 예를 들어 조영제에 결합된 항체를 이용하여, 세포를 클러스터하거나 공동-편재화하고/하거나 표면 항원을 내재화하는 능력은 중요할 수 있다. 예를 들어, 항체-약물 접합체 (ADC)와 같은 약물 접합된 생물학적 제제는 일반적으로 표적화된 조직, 대개 표적화된 조직 또는 표적화된 세포, 예를 들어 종양 세포 내에서 제제, 예를 들어, 활성 약물을 선택적으로 전달하는 목적으로 설계된다. 표적화 생물학적 제제, 예를 들어, 항체는 일반적으로 관심 세포에 우선적으로 결합하도록 설계되고; 표적 세포 또는 조직에만 존재하고/존재하거나 다른 조직에 매우 적은 양 또는 드물게 존재하는 항원에 선택적인 결합이 특히 바람직할 수 있다. 질환 세포, 예를 들어 종양 세포를 직접적으로 표적화 하는 약물 접합 항체의 경우 특히, 제제 결합 항체는 세포 표면상 표적 항원에 결합한 후에 표적 세포 내에서 내재화되는 것이 바람직하거나 중요할 수 있. 예를 들어, 문헌 [Trail et al., *Antibodies* 2013, 2, 113-129; H.L. Perez, et al., *Drug Discov Today* (2013)]을 참조한다. 일부의 경우에서, 결과적으로 항원의 내재화를 일으키는 항체는 또한 방사성 면역요법 (RI)의 경우에 바람직하다. 문헌 [Boudousq V et al., *PLoS ONE* 8(7): e69613 (2013)]을 참조한다. 일반적으로, 접합된 제제, 예를 들어, 약물은 표적 세포 내에서 방출되어 활성을 나타낸다. 일부의 경우, 예를 들어, 특정 세포의 기질 성분 및/ 또는 종양 환경에 특이적인 항원을 표적화하는데 있어서, 내재화는 필수적이지 않을 수 있다. 문헌 [Ackerman et al., *Cancer Immunol Immunother.* Jul 2008; 57(7): 1017-1027]을 참조한다.

[0601] 일부 실시양태에서, 제공된 방법은 종양 세포의 특성을 이용하고 제제를 효율적으로 방출하기 위한 결합된 생물학적 제제의 내재화 및 선별 경로를 변경한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 항원 및/또는 메디토프-이용가능 항체의 공동-편재화, 클러스터링, 내재화, 및/또는 세포내 교환 또는 선별 및/또는 재현 또는 이의 향상 또는 변경을 달성한다. 본원에서 세포로 투여한 후 비-자가-가교결합 항체에 비해 자가-가교결합 항체의 클러스터링 및/또는 내재화에 차이가 관찰된다.

[0602]

캐싸일라® (KADCYLA®)로 판매되는 항-Her2 ADC, TDM1의 성공적인 개발에도 불구하고, 접합된 약물의 단지 적은 부분 (~2%)만이 종양에 전달된다. 이 같은 낮은 전달 수율의 정확한 이유는 분명하지 않지만, 아마도 세포에 의해 이용되는 다른 내재화 경로 (예를 들어, 클라트린 매개 엔도시토시스 및/또는 소포 매개 엔도사이토시트 및/또는 대음세포작용 (macropinocytosis))뿐만 아니라 일단 세포 안으로 엔도시토시스된 물질의 경로 (재순환 엔도솜 또는 후기 엔도솜 또는 리소좀)에 기인한다. 다이설파이드 링커를 통해 항체에 결합된 약물을 세포성 세포질의 환원 환경으로 인해 방출될 수 있다. 다르게는, 오리스타틴과 같은 일부 약물 접합체가 엔도솜 비히클에 활성인 특이적 프로테아제에 의해 방출될 수 있다. 상이한 링커를 이용한 다른 연구는 리소좀이 결합 화학과 무관하게 약물을 방출하는데 효과적인 수단이라는 것을 나타낸다. 그러나 다이설파이드는 혈청에서 환원될 수 있고 프로테아제는 건강한 조직에서 활성일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제공된 방법, 항체 (자가-가교결합 항체 포함), 및 메디토프는 질환을 치료하기 위한 독소와 같은 제제의 개선 예를 들어 특이적으로 효과적인 전달을 제공한다.

[0603]

종양 면역요법에서, 많은 항원은 종양 특이적이라기 보다 종양 세포/환경에서 단지 종양과 관련되거나 높은 수준으로 발현된다. 예를 들어, 예를 들어, Her2 및 EGFR은 종양 조직 예를 들어 Her2+ 유방암 및 직장결장암에서 상당히 과발현되지만, 이들은 건강한 조직에서도 발현되고, 이는 결과적으로 표적에 (on target), 조직 이탈 (off-tissue) 독성을 가져올 수 있다. 기타 유형의 항원 (예를 들어 종양 특이적 항원 및 종양태아성 항원, 예를 들어, 암배아성 항원 (CEA))은 종양 조직에서만 그리고/또는 그렇지 않으면 최소한으로 또는 발생의 특정 단계에서만 발현된다. 동일한 항원 상 고유 애피토프를 인식하는 모노클로날 항체 (mAb)의 조합은 여러 항체 효과기 기능 (예를 들어, ADCC, 보체 의존성 용해, 신호전달 억제)의 향상, 세포 사멸의 향상, 및 암 표적화 항체의 경우, 종양 성장 억제의 향상을 포함한 상승작용 효과를 가져 올 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Dechant M et al., "Complement-dependent tumor cell lysis triggered by combinations of epidermal growth factor receptor antibodies," *Cancer Res*, 2008 Jul 1;68(13):4998-5003; Scheuer W et al., "Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models," *Cancer Res*, 2009 Dec 15;69(24):9330-6; Cardarelli PM et al., "Binding to CD20 by anti-B1 antibody or F(ab')₂ is sufficient for induction of apoptosis in B-cell lines," *Cancer Immunol Immunother*, 2002 Mar;51(1):15-24. Epub 2001 Dec 18]을 참조한다.

[0604]

일부 측면에서, 자가-가교결합 항체는 이중 특이성 항체 대신에, 예를 들어 메디토프-이용가능 항체와 함께 상승작용을 달성하기 위해 사용된다. 일부 측면에서, 자가-가교결합 항체는 동일한 항원 상 2개의 개별적인 애피토프를 인식하는 이중 특이성 항체의 사용과 비교하여 장점을 제공한다. 예를 들어, 자가-가교결합 항체의 생성은 이중 특이적 항체를 제조하는 것과 비교할 때 보다 효과적이고 비용 효율적일 수 있다. 일부 측면에서, 자가-가교결합 항체는 또한 종양과 같은 질환 부위에 비교적 더 쉽게 표적화된다. 메디토프 결합 부위 (항체 CDR로부터 분리된 메디토프 결합 부위 내에)의 특성, 및 선택된 메디토프-이용가능한 임의의 항체에 대해 본원에서 제공된 광범위하게 적용 가능한 방법이 고려되는 경우, 자가-가교결합 항체와 메디토프-이용가능 항체는 또한 치료학적으로 허용 가능한 특성을 갖는 이중 특이성 항체를 제조할 필요없이, 그리고 관련된 상당한 이의 개발 비용없이, 광범위한 치료학적 항체에 쉽게 적용 가능하다는 장점을 갖는다.

[0605]

일부 실시양태에서, 상기 화합물 및 방법은 트라스투주맙-퍼투주맙 조합에서 관찰되는 바와 같이 (문헌 [Baselga J, et al. (2012). *N Engl J Med* 366(2):109-119]), 상승작용적 종양을 유도하는데 유용하다 (문헌 [Kamat, V., et al., *Cancer Biol Ther* 7, 726-733 (2008); Koefoed K, et al. (2011) *Mabs* 3(6):584-595; Spangler JB, et al. (2010) *Proc Natl Acad Sci USA* 107(30):13252-13257]). 일부 실시양태에서, 자가-가교결합 항체는 제2 "mAb"-유사 분자로서 기능하지만, 임의의 양립 가능한 메디토프-이용가능 항체와 짹을 이를 수 있는 유연성을 갖는다. 일부 측면에서, 이는 제2 치료학적 mAb를 확인 및 개발하는 비용을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 다가 메디토프 변이체 (예를 들어 원자가 및/또는 링커 기하학적 구조를 변경함으로써 제조됨)는 추가로 특이성 및 상승작용 효과를 향상시킨다.

[0606]

유사하게, 일부 실시양태에서, 2개의 자가-가교결합 메디토프-이용가능 항체, 동일한 세포의 표면상에 발현된 상이한 항원에 특이적으로 결합하는 각 항체는 2가 항체 대신에 사용된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포 표면상의 서로에 대한 2개의 항원의 밀도 또는 존재 비율과 관계없이 항상된 항원 (예를 들어, 수용체), 응집, 및/또는 특정 수준의 응집을 제공한다. 일부 측면에서, 상기 방법은 항원의 세포 표면 클러스터링 및/또는 공동-편재화를 향상시킨다. 일부 실시양태에서, 둘 이상의 자가-가교결합 항체는 다수의 상이한 항원을 인식하는 것과 함께 그러한 클러스터링을 달성하기 위해 사용된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 항체의 각 암이 이의 각 항원에 결합하는 경우에만 클러스터링이 발생하는 이중 특이성 항체와 비교하여, 그러한 구현예에서 클러스터링

은 항체 중 하나에 결합된 항원이 다른 결합된 항원과 비교하여 세포 표면에 훨씬 더 높은 밀도로 존재하는 경우에도 달성될 수 있다. 또한, 일부 실시양태에서, 두 개의 자가-가교결합 항체의 사용은 2개의 세포 표면 항원 사이의 거리가 이중 특이적 항체의 두 개의 암 사이의 거리를 초과하는 경우에도 효능을 향상시킬 수 있다. 그러한 구현예에서, 상기 링커 길이는 전술한 바와 같이, 세포 표면 항원 사이의 실제 또는 예상 거리를 수용하도록 변화될 수 있다.

[0607] 일부 실시양태에서, 상기 자가-가교결합 항체는 2가 항체를 능가하는 이점 및/또는 개선점을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 자가-가교결합 항체는, 이중 특이성 항체를 단독으로 사용하는 것에 비해, 예를 들어 두 개의 항원, 예를 들어, 세포 표면 항원의 응집을 향상시키기 위해 이중 특이적 항체의 상이한 암에 의해 결합된, 예를 들어, 친화도, 항체에 의해 유도된 신호절달, 효과기 기능, 및/또는 내재화를 향상시키기 위한 이중 특이성 메디토프-이용가능 항체이다. 따라서, 일부 측면에서, 상기 자가-가교결합 이중 특이성 메디토프-이용가능 항체는 이중 특이성 항체 단독과 비교하여 예를 들어, 클러스터링의 추가적인 수준을 야기함으로써 증가된 수준의 효능을 제공한다.

[0608] 제공된 항체 및 결합 화합물 (예를 들어, 메디토프)은 실질적인 용도를 가지며, 일부 실시양태에서 이용 가능한 mAb-기반 기술과 관련된 장애를 극복할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물과 방법은 예를 들어 항원성을 나타낼 수 있는 새로운 표면을 노출시키는, 비천연 시약으로부터 발생할 수 있는 항원성의 문제를 다루고/다루거나 그러한 분자의 제조에서 안정성 및 확작성과 관련된다 (문헌 [Nelson AL (2010) Antibody fragments: hope and hype. *Mabs* 2(1):77-83]). 세특시맙은 임상에서 성공적으로 사용되고 안정하며 규모에 따라 생산된다. 일부 실시양태에서, 메디토프 결합 부위에 정렬한 잔기의 고유한 조합은 서열이 떨어져 있으며 (즉, 웨타이드 T 세포 에피토프가 될 가능성이 없음) 깊은 공동 내에 위치한다 (즉, 표면 노출된 B 세포 에피토프가 될 가능성이 없음). 따라서, 일부 실시양태에서, 메디토프 결합 부위를 함유하는 mAbs는 면역원성이 아니다.

[0609] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프 결합 부위는 이용가능 방법에 의해 효과적인 ADC의 발달에 전형적으로 영향을 미치는 이종성 및 결합 효율의 문제를 회피하는데 유용한 결합의 특정 지점으로 사용된다. 일부 실시양태에서 독소를 포함하는 메디토프는 반응성 화학물질을 Fab 공동으로 전달할 수 있으며, 이는 특이성 및 단위 화학량론을 유리하게 한다.

[0610] 일부 측면에서, 보통 친화도의 메디토프 (예를 들어, cQFD 및 cQYN 메디토프)는 예를 들어 다가 접근법을 고려할 때와 같이 유리하며 (문헌 [Mammen M, Choi S, & Whitesides G (1998) Polyvalent interactions in biological systems: Implications for design and use of multivalent ligands and inhibitor. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng* 37:2755]), 일부 실시양태에서, 상이한 비천연 아미노산, 고리화 전략, 및/또는 스크리닝 방법을 이용하여 친화도 및/또는 약동학/약력학/독성을 향상시킨다. 본원에서 입증된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 메디토프에서 변화를 제공하는 메디토프 결합 부위를 조정하는 것도 마찬가지로 가능하다.

C. 치료학적 및 진단학적 용도와 약학적 조성물

[0612] 일부 실시양태에서, 자가-가교결합 항체는 치료제, 진단제 (예를 들어, 조영제), 또는 질병 또는 질환의 치료, 진단 (예를 들어, 영상화)을 위한 이의 조합을 전달하는데 사용된다. 자가-가교결합 항체-약물 접합체는 치료학적 항체에 의해 표적화될 수 있는 질환 또는 질병에서 세포의 특성 유형 또는 세포 집단에 치료를 유도하기 위한 방법에 사용될 수 있다. 그러한 치료의 방법은 치료학적으로 유효한 양의 약학적 조성물을 임의의 적합한 투여 경로를 통해 상기 질환 및 질병을 가진 개체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 상기 약학적 조성물은 자가-가교결합 항체 또는 이의 기능적 단편을 포함할 수 있다.

[0613] 일부 실시양태에서, 제공된 자가-가교결합 항체와 이의 복합체는 치료학적 항체를 이용하여 치료 또는 표적화될 수 있는 임의의 암, 질환 또는 기타 질병을 포함하는 질환 또는 질병의 치료, 진단 또는 영상화에 사용된다. 암은 면역계를 적극적으로 억제함으로써 면역감시를 회피한다. 이러한 면역억제에 대응하기 위해 고려되는 하나님의 방법은 종양 세포에 의해 독특하게 발현되거나 과발현되는 항원의 에피토프를 이용한 백신화를 통한 것이다. 예를 들어, 신호전달 경로를 차단하여 성장인자를 격리시키고/격리시키거나 면역 반응을 유도하는 자가-가교결합 항체가 암 및 기타 질환을 치료하기 위한 임상에서 성공적으로 시행되었다.

[0614] 따라서, 상기 질환 및 질병은 백혈병 및 림프종 (예를 들어, 알렙투주맙, 베크투모맙, 젯투주맙, 린투주맙, FBTA05, 이브리투모맙 튜세탄, 오파투무맙, 리툭시맙, 토시투모맙의 자가-가교결합 버전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 유방암 (예를 들어, 트라스투주맙, 아데카투무맙, 에르투막소맙의 자가-가교결합 버전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 전립선암 (예를 들어, 아데카투무맙, 카프로맙 펜데티드, 에타라시주맙의

자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 대장암 (예를 들어, 라베토주맙, 파니투무맙, 알투무맙 펜테테이트, 보투무맙의 자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 위장암 (예를 들어, 아르시투무맙, 카투막소맙의 자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 난소암 (예를 들어, 아바고보맙, 카투막소맙, 에타라시주맙, 이고보맙, 오레고보맙의 자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 폐암 (예를 들어, 아나투무맙 마페나톡스의 자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 췌장암 (예를 들어, 클리바투주맙 테트락세탄의 자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 신장암 (예를 들어, 지렌토시맙의 자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 흑색종암(예를 들어, 에타라시주맙, 이필리무맙, TRBS07의 자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 신경교종 (예를 들어, 니모투주맙의 자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 골전이(예를 들어, 데노수맙의 자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 두경부암 (예를 들어, 자루투무맙의 자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 심혈관계질환 (예를 들어, 암식시맙의 자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 자가면역질환 (예를 들어, 아달리무맙, 인플릭시맙의 자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 류마티스 관절염 (예를 들어, 아틀리주맙, 골리무맙, 인플릭시맙의 자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 이식거부 (예를 들어, 바실릭시맙, 다클리주맙, 무로모납-CD3의 자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 크론병 (예를 들어, 세르톨리주맙, 폰톨리주맙, 나탈리주맙, 인플릭시맙, 비실리주맙의 자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 헤모글로빈 요증 (에勠리주맙의 자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 건선 (예를 들어, 에팔리주맙, 인플릭시맙, 우스테키누맙의 자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 다발성 경화증 (예를 들어, 나탈리주맙, 우스테키누맙의 자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 천식 (예를 들어, 벤랄리주맙, 메폴리주맙, 오말리주맙의 자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) (예를 들어, 팔리비주맙의 자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 황반변성 (예를 들어, 라니비주맙의 자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 맹장염 (예를 들어, 파놀레소맙의 자가-가교결합 베전을 이용하여 치료 또는 영상화될 수 있음), 및 항체로 표적화 또는 치료될 수 있는 기타 다른 임의의 질병을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 임의의 암, 치료학적 모노클로날 항체 (mAbs)를 이용하여 표적화되는 것을 포함하는 다른 질환 및 질병을 포함한다. 상기 기재된 항체 및 관련 질환 또는 장애는 단지 예시일 뿐이며, 상기 플랫폼을 제한하지 않는다.

[0615]

특정 실시양태에서, 상기 메디토프-이용가능 자가-가교결합 항체는 하나 이상의 자유 메디토프, 메디토프 변이체, 다가 메티토프 테더링제 또는 다가 메디토프 변이체 테더링제에 의해 결합될 수 있다. 이러한 메디토프는 하나 이상의 조영제, 치료학적으로 유효한 양의 치료학적으로 유효한 제제 또는 화합물 또는 이 둘 다에 결합될 수 있다. 치료학적으로 유효한 화합물을 갖는 메디토프 또는 이의 변이체에 의해 결합된 메디토프-이용가능 자가-가교결합 항체의 투여는 질환 또는 질병의 치료, 예방, 진단 또는 모니터링을 할 수 있다. 그러한 높은 친화도의 접합체 및/또는 메디토프-이용가능 mAb에 결합된 다가 메디토프는 질환을 치료 및 검출하기 위한 mAb 기반 치료제 및 영상화 방법을 현저하게 개선하는 매우 다기능적인 플랫폼 기술을 제공한다.

[0616]

일부 실시양태에서, 제공된 방법 및 화합물은 항체 조작, 항체-약물 접합체(ADC), 항체-지시된 효소 전구 약물 요법(ADEPT: antibody-directed enzyme produg therapy), 면역계 관여(예를 들어, Fc 변형 (문헌 [Desjarlais JR & Lazar GA (2011) Modulation of antibody effector function. Exp Cell Res 317(9):1278-1285]), 케모카인 융합, 이중 특이적 T 세포 관여항체(engager) (문헌 [Wolf E, Hofmeister R, Kufer P, Schlereth B, & Baeuerle PA (2005) BiTEs: bispecific antibody constructs with unique anti-tumor activity. Drug Discov Today 10(18):1237-1244]) 및 질환 영상화 (예를 들어, 면역PET 및 예비 표적화 방사성 핵종 영상화 (문헌 [Goldenberg DM, et al. (2012) Pretargeted molecular imaging and radioimmunotherapy. Theranostics 2(5):523-540; Pagel JM, et al. (2006) Comparison of a tetravalent single-chain antibody-streptavidin fusion protein and an antibody-streptavidin chemical conjugate for pretargeted anti-CD20 radioimmunotherapy of B-cell lymphomas. Blood 108(1):328-336])에 유용하다.

[0617]

일부 측면에서, 제공된 방법 및 화합물은, 예를 들어 치료 및 영상화 적용에 유해한 바람직하지 않은 결과를 초래할 수 있는, 상기 이용가능한 방법, 예를 들어 유전자 서열의 번역 후 화학적 변형 또는 조작을 이용하는 방법에서 관찰되는 문제점을 극복한다. 예를 들어, 이용가능한 방법을 사용하여 질환 부위에 대한 세포독소를 표적화하는 ADC의 경우, 독소의 화학적 결합 (전형적으로 mAb 상의 라이신, 감소된 시스테인, 또는 당을 수반함)이 이중의 혼합물을 생성할 수 있고, 이는 mAb의 특이성 및 안정성에 악영향을 미칠 수 있으며, 이의 생체-분포

를 변화시킬 수 있다.

[0618] 다른 실시양태에서, 종양 또는 다른 조직을 영상화하는 방법이 제공된다. 이러한 방법에서, 조영제로 표지된 자가-가교결합 항체는 임의의 적합한 투여 경로를 통해 투여되고 표적 종양 또는 조직에 결합된 치료용 항체에 결합할 것이다. 조영제의 예로는 방사성 표지 (예를 들어, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{166}Ho , 및 ^{153}Sm), 금속 또는 자성 표지 (예를 들어, 금, 철, 가돌리늄), 비오틴, 퀼레이팅제 (예를 들어, 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-N,N',N'',N'''-테트라아세트산 ("DOTA")) 또는 전술한 임의의 제제를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일 실시양태에서, 본원에 기재된 방법과 함께 사용된 조영제는 DOTA이다.

[0619] 또 다른 양태로, 종양 침투를 촉진하고 이용가능한 방법을 사용하여 영상화를 향상시키기 위해, mAb의 크기를 Fab 단편 (예를 들어, 단일 사슬 Fab 가변 도메인 (scFvs))으로 감소시키는 것은 원자가를 감소시킬 수 있고 따라서 본래의 mAb에 비해 친화도 및 조직 특이성에 모두 영향을 미칠 수 있다. 다른 경우, 겹출을 개선하기 위한 예비-표적화된 영상화 프로토콜의 일부로서, 이용가능한 방법을 사용하여, 스트렙타비딘과 접합된 mAb 또는 스캐폴드를 통해 서로 묶인 (stiched) 다수의 Fab/scFv (예를 들어, "락 앤 도크(lock-and-dock)")는 혈청에서 면역원성을 가지며 불안정하고, 특히 임상의 용도에 필수적인 규모로 생산하기에 기술적으로 어렵고 비용이 많이 들 수 있다. 일부 실시양태에서 제공된 화합물 및 방법은 암 및 기타 질환 및 질병을 위한 대량적인 mAb 플랫폼 및 향상된 mAb-기반 전달 시스템을 제공함으로써 상기 어려움을 극복하는데 유용하다.

D. 자가-가교결합 항체의 효과 조절

[0620] 또한, 자유 메디토프를 갖는 자가-가교결합 항체의 효과를 변경하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 자유 메디토프는 메디토프 결합 부위에 결합하기 위한 자가-가교결합 항체에 융합된 메디토프와 경쟁할 수 있다. 일부 반적으로, 상기 방법은 메디토프-이용가능 항체의 메디토프 결합 부위를 자유 메디토프와 접촉하는 것을 포함한다. 상기 메디토프 결합 부위와 자유 메디토프 사이의 결합은 메디토프 결합 부위를 차지할 수 있게 함으로써, 상기 메디토프 결합 부위에 접촉하거나 결합하는 것으로부터 자가-가교결합 항체로부터의 메디토프를 억제, 감소, 또는 방지할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 자유 메디토프는 링커를 통해 자가-가교결합 항체에 융합된 메디토프를 대체하거나 방해할 수 있다. 메디토프와 메디토프 결합 부위 사이의 결합이 일반적으로 비공유적이기 때문에, 이러한 결합은 일시적이거나 가역적일 수 있다.

[0621] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 자가-가교결합 항체의 효과를 역전시키거나 감소시킨다. 이러한 효과는, 예를 들어, 자가-가교결합 항체가 세포 표면 항원의 분포, 공동-편재화, 또는 내재화를 변경하는 능력을 역전시키거나 감소시키는 것을 포함한다. 이러한 효과는 또한, 예를 들어, 자가-가교결합 항체가 항체 내재화의 속도, 항체 효능을 변화 또는 증가시키거나, 바람직한 치료학적 효과를 달성하는데 필요한 항체 요법의 투여량을 감소시키는 능력을 역전시키거나 감소시키는 것을 포함한다.

[0622] 예시적인 이점으로, 이러한 방법은 시간에 따른 측정 치료의 조절을 가능하게 할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 긴 반감기를 갖는 자가-가교결합 항체가 투여되지만, 상기 항체의 효과는 더 짧은 반감기를 갖는 자유 메디토프의 투여에 의해 조절된다. 일부 실시양태에서, 자유 메디토프의 더 짧은 반감기는 상기 자유 메디토프 수준이 분해 또는 제거로 인해 떨어질 때까지 항체 자가-가교결합의 일시적인 억제를 허용한다. 자유 메디토프 수준이 떨어지는 경우, 웨타이드는 자가-결합을 억제하는데 덜 효과적이며, 자가-가교결합이 재개될 수 있다. 그러한 반감기는 자유 메디토프의 구조와 그것이 사용되는 조건에 따라 수 분, 수 시간, 수 일, 또는 수 주가 될 수 있다.

[0623] 일부 실시양태에서, 자유 메디토프는 자가-가교결합 항체의 투여와 동시에, 직전에, 또는 직후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 자가-가교결합 항체와 자유 메디토프 둘 다를 포함하는 조성물, 또는 상기 자가-가교결합 항체를 포함하는 제1 조성물과 상기 자유 메디토프를 포함하는 제2 조성물을 이용하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 자유 메디토프는 자가-가교결합을 감소 또는 방지하고, 따라서 항체가 이의 동종 항원에 결합하기 전에 응집한다. 일부 실시양태에서, 이는 혈액에서 발생하는 자가-가교결합의 양을 감소시킬 수 있어, 모세혈관에 침착될 수 있는 자가-가교결합 항체의 양을 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 자가-가교결합 및 응집을 감소시키는 것은 신장 또는 간에 의해 제거된 항체의 양을 감소시킨다. 따라서, 예를 들어, 자가-가교결합 항체보다 더 짧은 반감기를 갖는 자유-메디토프 웨타이드를 포함하는 자유 메디토프를 갖는 자가-가교결합 항체의 투여는 자가-가교결합을 일시적으로 감소 또는 지연시킬 수 있다. 이러한 감소 또는 지연은 자가-가교결합 항체가 다른 항체와 자가-가교결합하기 전에 이의 동종 항원에 결합하도록 함으로써, 항체 표적으로서 의도되지 않은 혈관, 조직 또는 기관에서 자가-가교결합 또는 응집을 감소시킨다.

- [0625] 또 다른 하나의 예시적인 방법에서, 자유 메디토프는 자가-가교결합 항체를 이미 투여받은 개체에게 자가-가교 결합 항체의 효과를 역전, 감소, 또는 변경시키기 위해 투여될 수 있다.
- [0626] 이러한 방법은 자가-가교결합 항체에 의해 야기되는 치료학적 효과 또는 부작용을 감소시키는데 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이는 자가-가교결합을 일시적으로 제어하는데 유용할 수 있다. 전술한 바와 같이, 자가-가교결합 항체는 세포의 표면 상에서 항원의 분포를 변화시키거나 또는 항체 또는 항원 내재화의 속도를 증가시키는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이는 자가-가교결합을 감소 또는 억제함으로써 이들 효과를 제어 또는 감소시키는데 유리할 수 있다. 이러한 방법은 자유 메디토프의 투여를 포함할 수 있다.
- [0627] 일부 실시양태에서, 상기 자유 메디토프는 긴 반감기를 가짐으로써, 자가-가교결합을 영구적으로 또는 반-영구적으로 변화시킨다. 일부 실시양태에서, 자가-가교결합 항체의 반감기보다 짧은 반감기를 갖는 자유 메디토프가 투여된다. 일부 실시양태에서, 짧은 반감기를 갖는 자유 메디토프의 투여는 자가-가교결합의 일시적인 감소 또는 억제를 야기한다. 일부 실시양태에서, 개체는 다수의 자유 메디토프 투여를 받는다. 이러한 투여는 상기 자유 메디토프의 억제 또는 감소 효과를 연장하거나 확장하기 위한 "부스터 용량 (booster dose)"으로 전달될 수 있다. 대안적으로, 그러한 투여는 장시간에 걸쳐 전달될 수 있고, 그렇게 함으로써 항체의 자가-가교결합이 시간이 지남에 따라 억제 및 복원되도록 하게 한다. 그러한 실시양태에서, 높은 수준의 자유 메디토프는 자가-가교결합을 억제할 수 있다. 자유 메디토프가 제거 또는 분해됨에 따라, 자가-가교결합 항체의 메디토프 결합 부위를 덜 자치할 수 있게 되고, 그렇게 함으로써 항체 자가-가교결합이 복원된다. 추가적인 자유-메디토프 웨타이드의 후속 투여는 항체 자가-가교결합을 다시 한번 감소 또는 억제시킬 수 있다.
- [0628] 자가-가교결합의 억제 또는 감소 정도는 일부 실시양태에서 자유 메디토프를 보다 많은 용량 또는 보다 적은 용량으로 투여함으로써 조절된다. 일부 실시양태에서, 자유 메디토프의 보다 많은 용량의 투여는 보다 적은 용량 보다 더 큰 억제 효과를 나타낼 것이다. 이러한 투여량은, 예를 들어, 자가-가교결합 항체에 대한 자유 메디토프의 비율로서, 바람직한 시간 동안 치료학적 효과를 생성하기 위해 필요한 양으로서, 상대적 또는 절대적 IC_{50} 으로서, 또는 중량 또는 부피에 의해 계산되는 양으로서 계산될 수 있다.
- [0629] 일부 실시양태에서, 자가-가교결합의 억제 또는 감소의 정도는 메디토프 결합 부위에 특이적인 친화도를 갖는 자유 메디토프를 투여함으로써 조절될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 높은 친화도를 갖는 자유 메디토프는 낮은 친화도를 갖는 자유 메디토프보다 자가-가교결합을 억제 또는 감소시키는데 더 높고, 더 강력하고, 더 긴 효과를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 높은 친화도를 갖는 자유 메디토프는 낮은 친화도를 갖는 자유 메디토프보다 더 강하게 메디토프 결합 부위에 결합하거나 또는 더 긴 제거 속도(off-rate)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 항체 자가-가교결합은 동일한 효과를 달성하는데 필요한 낮은 친화도를 갖는 자유 메디토프의 양에 비해 높은 친화도를 갖는 자유 메디토프의 더 적은 양으로 감소 또는 억제될 수 있다.
- [0630] 일부 실시양태에서, 낮은 친화도를 갖는 자유 메디토프는 자가-가교결합에 더 적당하거나 일시적인 효과를 나타내는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 그러한 메디토프는 특정 항체 요법의 효능을 조정하는데 사용될 수 있다.
- [0631] 일부 실시양태에서, 상기 자유 메디토프는, 예를 들어, 선택적으로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상의 회수를 포함하는 복수의 회수로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 투여는 수분, 수시간, 수일, 수개월, 또는 수년의 기간 동안 일어난다. 일부 실시양태에서, 다수의 자유 메디토프가 투여되며, 상기 다수는 동일하거나 상이한 자유 메디토프를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 제1 자유 메디토프는 메디토프 결합 부위에 대해 제1 친화도를 포함할 수 있고, 제2 자유 메디토프는 상기 메디토프 결합 부위에 대해 제2 친화도를 포함할 수 있다. 상기 제1 및 제2 자유 메디토프는 반감기 또는 IC_{50} 이 상이할 수 있다. 제1 및/또는 제2 자유 메디토프를 투여하는 것은 메디토프 자가-가교결합을 변경하기 위한 추가의 메커니즘을 가능하게 할 수 있다.
- [0632] **IV. 투여 방법**
- [0633] 상기 제형은 항체로 치료되는 것이 요구되는 포유동물, 바람직하게는 인간에게, 정맥내 투여 (예를 들어, 환약 또는 일정 시간에 걸친 연속 투입), 근육내, 복강내, 뇌척수내, 피하, 관절내, 활막내, 척추 강내, 경구, 국소, 또는 흡입 경로와 같이 공지된 방법에 따라 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제형은 포유동물에게 정맥내 투여로 투여된다. 이를 위해, 상기 제형은 예를 들어, 주사기를 이용하여 또는 IV 라인을 통해 주입될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 제형은 포유동물에게 피하 투여에 의해 투여된다.
- [0634] 항체의 적절한 투여량 ("치료학적으로 유효한 양")은, 예를 들어, 치료되는 질병, 질병의 심각도 및 경과, 항체

가 예방 또는 치료 목적으로 투여되는지의 여부, 이전의 치료, 환자의 병력 및 항체에 대한 반응, 사용된 항체의 종류, 및 주치의의 재량에 따라 달라질 수 있다. 항체는 한번에 또는 일련의 치료 동안 환자에게 적합하게 투여되고 진단 이후부터 계속 임의의 시간에 환자에게 투여될 수 있다. 항체는 단독의 치료로서 또는 문제의 질병을 치료하는데 유용한 다른 약물 또는 치료법과 함께 투여될 수 있다.

[0635]

일반적인 제안으로, 인간에게 투여되는 항체의 치료학적으로 유효한 양은 하나 또는 그 이상의 투여에 관계없이 환자의 체중 kg 당 약 0.01 내지 약 50 mg/kg의 범위 내일 수 있다. 일부 실시양태에서, 사용되는 항체는 예를 들어 약 0.01 내지 약 45 mg/kg, 약 0.01 내지 약 40 mg/kg, 약 0.01 내지 약 35 mg/kg, 약 0.01 내지 약 30 mg/kg, 약 0.01 내지 약 25 mg/kg, 약 0.01 내지 약 20 mg/kg, 약 0.01 내지 약 15 mg/kg, 약 0.01 내지 약 10 mg/kg, 약 0.01 내지 약 5 mg/kg, 또는 약 0.01 내지 약 1 mg/kg으로 매일 투여된다. 일부 실시양태에서, 항체는 15 mg/kg으로 투여된다. 그러나, 다른 용량 요법이 유용할 수 있다. 일 실시양태에서, 본원에 기재된 자가-가교결합 항체는 21일 주기 중 1일에 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg 또는 약 1400 mg의 투여량으로 인간에게 투여된다. 상기 투여량은 주입과 같이 단일 투여 또는 다중 투여(예를 들어, 2 또는 3회 투여)로 투여될 수 있다. 치료와 함께 투여되는 항체의 용량은 단일 치료와 비교하여 감소될 수 있다. 이러한 치료법의 과정은 통상적인 기술로 용이하게 모니터링될 수 있다.

[0636]

일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 암이다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 국소적으로 진행되거나 전이성이다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 고형 종양, 혈액암, 방광암, 뇌암, 유방암, 대장암, 결장암, 위암, 신경교종, 두부암, 백혈병, 간암, 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암), 림프종, 골수종, 경부암, 난소암, 흑색종, 췌장암, 신장암, 타액암(salivary cancer), 위암, 흉선 상피암, 갑상선암 및 두경부의 평편상피세포암종으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다.

[0637]

일부 실시양태에서, 질병 또는 장애는 감염이다. 일부 실시양태에서, 상기 감염은 지속적인 감염이다. 일부 실시양태에서, 상기 감염은 바이러스 감염, 박테리아 감염, 진균 감염, 기생충 감염 또는 원충 감염이다. 일부 실시양태에서, 상기 바이러스 감염은 사이토메갈로바이러스 엡스타인-바 바이러스, B형 간염, C형 간염 바이러스, 헤르페스 바이러스, 홍역 바이러스, 인플루엔자, 인간 면역결핍 바이러스, 인간 T 림프친화 바이러스, 림프구성 맥락수막염 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 및/또는 리노바이러스로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 박테리아 감염은 헬리코박터 종 (*Helicobacter* spp.), 마이코박테리움 종 (*Mycobacterium* spp.), 포르피로모나스 종 (*Porphyromonas* spp.), 클라미디아 종 (*Chlamydia* spp.), 살모넬라 종 (*Salmonella* spp.), 리스테리아 종 (*Listeria* spp.), 스트렙토코커스 종 (*Streptococcus* spp.), 해모필루스 종 (*Haemophilus* spp.), 나이세리아 종 (*Neisseria* spp.), 클렙시엘라 종 (*Klebsiella* spp.), 보렐리아 종 (*Borrelia* spp.), 박테로이데스 종 (*Bacterioides* spp.), 및 트레포네마 종 (*Treponema* spp.)으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 원충 감염은 리슈마니아 종 (*Leishmania* spp.), 열대말라리아 원충 (*Plasmodium falciparum*), 주혈흡충 종 (*Schistosoma* spp.), 톡소플라스마 종 (*Toxoplasma* spp.), 트리파노소마 종 (*Trypanosoma* spp.), 및 테니아 종 (*Taenia* spp.)으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 진균 감염은 블라스토마이코시스, 코시디오이데스증 (coccidioidomycosis), 히스토플라즈마증, 칸디다증, 크립토콕쿠스증, 아스페르길루스증, 텔곰팡이증 및 뉴모시스티스증으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다.

[0638]

일부 실시양태에서, 상기 질환 또는 장애는 염증성 질환이다. 일부 실시양태에서, 상기 염증성 질환은 급성 과종성 뇌척수염, 에디슨병, 알츠하이머병, 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군, 죽상동맥경화증, 자가면역성 용혈성 빈혈, 자가면역성 간염, 관절염, 베체트병, 벼거씨병, 수포성 유사천포창, 셀리악병, 샤파스병, 담관염, 크론병, 피부근염, 제1 형 당뇨병, 사구체신염, 굿파스쳐증후군, 이식편대숙주병, 그레이브스병, 궤양-바레 증후군, 하시모토병, 두드러기, 고 IgE 증후군, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 홍반성 루푸스, 루푸스 콩팥염, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 기관 이식 거부 (organ transplant rejection), 파킨슨병, 천포창, 악성 빈혈, 다발성 근염, 원발성 담즙성 경변증, 건선, 레이노 증후군, 류마티스 관절염, 피부경화증, 쇼그렌 증후군, 측두동맥염, 갑상선염, 궤양성 대장염, 포도막염, 혈관염, 및 베게너 육아종증으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다.

[0639]

일부 실시양태에서, 상기 항체를 함유하는 제형은 또 다른 치료학적 제제와 함께 개체 또는 개인에게 질환 또는 장애를 치료하기 위해 투여될 수 있다. 예를 들어, 암을 치료하기 위해, 본원에 기재된 자가-가교결합 항체 제형이 다른 하나의 항암 치료(예를 들어, 화학요법 또는 상이한 항체 치료)와 함께 투여될 수 있다.

[0640]

V. 제조 물품 또는 키트

[0641]

본원에 기재된 실시양태 중 임의의 수용성 약학적 제형을 보유하는 용기를 포함하는 제조 물품 또는 키트가 본원에서 또한 제공되고 이의 사용을 위한 설명서를 선택적으로 제공한다. 적합한 용기는, 예를 들어, 병, 바이알, 백(bag) 및 주사기를 포함한다. 상기 용기는 유리, 플라스틱 (예를 들어, 폴리비닐 클로라이드 또는 폴리올레핀), 또는 금속 합금 (예를 들어, 스테인리스 스틸 또는 하스텔로이)과 같은 다양한 물질로부터 형성될 수 있다. 예시적인 용기는 300 cc 금속 합금 용기 (예를 들어, -20°C에서 저장하기 위한)이다. 다른 하나의 예시적인 용기는 10-50 cc 유리 바이알 (예를 들어, 2-8°C에서 저장하기 위한)일 수 있다. 예를 들어, 상기 용기는 10 cc, 15 cc, 20 cc, 또는 50 cc 유리 바이알일 수 있다. 상기 용기는 제형을 보유하며, 용기 상에, 또는 용기와 결합된 라벨은 사용을 위한 지시를 나타낼 수 있다. 상기 제조 물품은 다른 버퍼, 희석제, 필터, 바늘, 주사기, 및 사용을 위한 지시사항이 있는 포장 삽입물을 포함하여, 상업적 및 사용자 입장에서 바람직한 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 제조 물품은 하나 이상의 다른 제제 (예를 들어, 화학요법제, 및 항-신생물제)를 추가로 포함한다. 하나 이상의 제제를 위한 적합한 용기는, 예를 들어, 병, 바이알, 백 및 주사기를 포함한다.

[0642]

실시양태 및 실례가 되는 예와 관련하여 본 발명을 설명하였지만, 당업자는 명세서에 개시된 본 발명의 취지 및 범위를 벗어나지 않는, 기재되고 설명된 본 발명의 변형을 인식할 수 있다. 실시예는 본 발명을 이해를 돋고자 개시하며 어떤 방법으로든 그 범위를 제한하고자 한 것이 아니며 그렇게 해석되어서는 안 된다. 실시예는 통상적인 방법에 대해 상세한 설명을 포함하지 않는다. 이러한 방법은 당업자에게 잘 알려져 있으며 여러 출판물에도 기재되어 있다. 게다가, 상기 및 하기 실시예에서 인용된 모든 참고문헌은 본원에서 완전히 개시된 것과 마찬가지로 그 전문이 참고로 포함된다.

[0643]

다음의 문서는 모든 목적을 위해 그 전문이 참고로 포함된다: 2012년 2월 10일에 출원된 미국 출원 제 61/597,708호; 2011년 10월 10일에 출원된 미국 출원 제13/270,207호, 현재 미국 특허 제8,658,774호; 2011년 10월 10일에 출원된 국제 출원 PCT/US2011/055656호; 2012년 4월 10일에 출원된 국제 출원 PCT/US12/32938; 2012년 4월 10일에 출원된 미국 출원 제13/443,804호, 현재 미국 특허 제8,962,804호; 2012년 2월 10일에 출원된 미국 출원 61/749,830호, 및 2013년 2월 11일에 출원된 13/764,762호.

[0644]

VI. 정의

[0645]

본원에 사용된 "항체"는 항원 또는 에피토프에 특이적으로 결합하거나, 또는 면역학적으로 반응하는 면역글로불린 분자를 의미하며, 단편 항원 결합 (Fab) 단편, $F(ab')_2$ 단편, Fab' 단편, Fv 단편, 재조합 IgG (rIgG) 단편, 단일 사슬 가변 단편 (scFv) 및 단일 도메인 항체 (예를 들어, sdAb, sdFv, 나노바디) 단편을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아닌 기능적 항체 단편뿐만 아니라 폴리클로날 및 모노클로날 항체 모두를 포함한다. 상기 용어 "항체"는 인트라바디, 웨티바디, 키메릭 항체, 완전 인간 항체, 인간화 항체, 메디토프-이용가능한 항체 및 이종결합 (heteroconjugate) 항체 (예를 들어, 이중 특이성 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 텐덤 디-scFv, 텐덤 트리-scFv)와 같은 면역글로불린의 유전자 조작된 형태, 또는 다른 방법으로 변형된 형태를 포함한다. 다르게 설명되지 않는 한, 상기 용어 "항체"는 그의 기능적 항체 단편을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0646]

용어 "상보성 결정 영역 (complementarity determining region)", 및 "CDR"은 항원 특이성 및 결합 친화도를 부여하는 항체 가변 영역 내 아미노산의 비-인접 서열을 지칭하는 것으로 당해 기술분야에 공지되어 있다. 일반적으로, 각 중쇄 가변 영역에 3 종의 CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3)이 있고 각 경쇄 가변 영역에 3 종의 CDR (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3)이 있다. "프레임워크 영역" 및 "FR"은 당해 기술분야에 중쇄 및 경쇄의 가변 영역의 비-CDR 부분을 지칭하는 것으로 공지되어 있다. 일반적으로, 각 중쇄 가변 영역에 4종의 FR (FR-H1, FR-H2, FR-H3, and FR-H4)이 있고, 각 경쇄 가변 영역에 4 종의 FR (FR-L1, FR-L2, FR-L3, and FR-L4)이 있다.

[0647]

주어진 CDR 또는 FR의 정확한 아미노산 서열 경계는 하기 문헌에 의해 기재된 것을 포함하여, 잘 알려져 있는 다수의 체계 중 하나를 사용하여 쉽게 결정될 수 있다 (Kabat et al. (1991), "Sequences of Protein of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD ("카밧" 넘버링 체계), Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948 ("코티아(Chothia)" 넘버링 체계), MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), "Antibody-antigen interactions: Contact Analysis and binding site topography," J. Mol. Biol. 262, 732-745. ("콘택트(Contact)" 넘버링 체계), Lefranc MP et al., "IMGT unique numbering for immunoglobuline and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," Dev Comp Immunol, 2003 Jan;27(1):55-77 ("IMGT" 넘버링 체계), and Honegger

A and Pluckthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool," J Mol Biol, 2001 Jun 8;309(3):657-70, (AHO 넘버링 체계)).

[0648] 주어진 CDR 또는 FR의 경계는 확인에 사용되는 체계에 따라 변할 수 있다. 예를 들어, 카밧 체계는 구조적 정렬을 기본으로 하는 반면, 코티아 체계는 구조적 정보를 기본으로 한다. 카밧 및 코티아 체계 두 가지 넘버링은 가장 통상적인 항체 영역 서열 길이를 기본으로 하며, 일부 항체에서 나타나는 삽입 문자, 예를 들어, "30a"로 제공되는 삽입과 삭제 부분을 갖는다. 상기 두 체계는 상이한 위치에 특정 삽입과 결실("삽입 결실(indel)")을 배치하기 때문에 결과적으로 넘버링이 차이난다. 콘택트 체계는 복합 결정 구조의 분석을 기본으로 하며 코티아 넘버링 체계와 많은 면에서 유사하다.

[0649] 하기 [표 4]는 각각, 카밧, 코티아 및 콘택트 체계에 의해 확인되는 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 및 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3의 위치를 열거한다. CDR-H1 경우, 잔기 넘버링은 카밧 및 코티아 넘버링 체계 둘 다를 사용하여 열거된다. 카밧 넘버링 체계는 H35A와 H35B에 삽입을 배치하기 때문에, 카밧 넘버링 규정을 사용하여 넘버링될 때 코티아 CDR-H1 루프의 말단이 루프의 길이에 따라서 H32와 H34 사이에서 변한다는 것에 주의한다.

[표 4]

CDR	카밧	코티아	콘택트
CDR-L1	L24--L34	L24--L34	L30--L36
CDR-L2	L50--L56	L50--L56	L46--L55
CDR-L3	L89--L97	L89--L97	L89--L96
CDR-H1 (카밧 넘버링 ¹⁾	H31--H35B	H26-- H32..34	H30-- H35B
CDR-H1 (코티아 넘버링 ²⁾	H31--H35	H26--H32	H30--H35
CDR-H2	H50--H65	H52--H56	H47--H58
CDR-H3	H95--H102	H95--H102	H93-- H101

1 - 문헌(Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD)

2 - 문헌(Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948)

[0651] [0652] 따라서, 달리 명시되지 않는다면, 주어진 항체 또는 이의 영역, 예를 들어 이의 가변 영역의 "CDR" 또는 "상보성 결정 영역", 또는 각각의 명시된 CDR(예를 들어, "CDR-H1, CDR-H2")은 공지된 임의의 체계에 의해 정의된 하나의(또는 특정) 상보성 결정 영역을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 마찬가지로, 달리 명시되지 않는다면, 주어진 항체 또는 이의 영역, 예를 들어 이의 가변 영역의 "FR" 또는 "골격 영역", 또는 각각의 명시된 FR(예를 들어, "FR-H1, FR-H2")은 공지된 임의의 체계에 의해 정의된 하나의(또는 특정) 골격 영역을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 경우에, 카밧, 코티아, 또는 콘택트 방법에 의해 정의된 CDR과 같이, 특정의 CDR, FR, 또는 FR들 또는 CDR들의 확인을 위한 체계가 명시된다. 다른 경우에, CDR 또는 FR의 특정의 아미노산 서열이 주어진다.

[0653] 용어 "메디토프-이용가능(meditope-enabled)" 항체 및 "메디토프 이용가능 항체 (meditope enabled antibody)" 및 "메디토프 이용가능 항체"는 메디토프 결합 부위를 통해 메디토프에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 기능적 단편을 의미한다. 메디토프-이용가능 항체의 예는 세토시맙 및 본원에 기재된 다른 항체를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. "메디토프 결합 부위"는 결합된 메디토프와 상호작용하는 아미노산 잔기를 함유하는 메디토프 이용 가능 항체의 영역으로, 이를 잔기는 중쇄 및 경쇄의 골격 영역(FR) 잔기를 포함한다. 항체의 Fab 단편 또는 Fab 부분과 관련하여, 메디토프 결합 부위는 Fab 단편 또는 일부의 중심 공동 내에 위치한다.

[0654] Fab의 3차원 구조에 대한 "중심 공동"은 중쇄 및 경쇄 가변과 불변 영역의 부분에 의해 줄지어 있는, Fab의 내부 공동을 의미한다. 따라서 상기 중심 공동은 VH, VL, CH1, 및 CL 영역의 잔기에 의해 정렬되지만 항원 결합 부위를 포함하지 않는다.

[0655] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프 결합 부위는 Kabat 넘버링에 따라 메디토프-이용가능한 항체의 경쇄의 잔기 40, 41, 83, 및 85를 포함하고/포함하거나 kabat 넘버링에 따라 상기 메디토프-이용가능한 항체의 중쇄의 잔기 39, 89, 105, 및 108을 포함한다.

[0656] 일부 실시양태에서, 상기 메디토프 결합 부위는 Kabat 넘버링에 따른, 항체의 경쇄의 잔기 8, 9, 10, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 142, 162, 163, 164,

165, 166, 167, 168, 및 173, 그리고 항체의 중쇄의 잔기 6, 9, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 111, 110, 147, 150, 151, 152, 173, 174, 175, 176, 177, 185, 186, 및 187에 의해 형성된 공동 내 위치한다.

[0657] 메디토프-이용가능 항체의 Fab 부분에 대해, 상기 메디토프 결합 부위는 중심 공동 내 잔기를 포함한다. 상기 메디토프 결합 부위는 전형적으로 불변 영역 잔기를 추가로 포함한다.

[0658] 본원에 사용된 "치료학적 제제"는 질환 또는 질병의 치료에 유용한 원자, 분자, 또는 화합물이다.

[0659] "치료학적으로 유효한 양", "치료학적으로 유효한 농도" 또는 "치료학적으로 유효한 투여량"은 표적 질병을 예방 또는 치료하거나, 상기 질병과 관련된 증상을 완화시키거나, 바람직한 생리학적 효과를 생성시키거나, 또는 질환 또는 질병의 치료를 유도하는 상태의 영상화 또는 진단을 가능하게 하는 것과 같이, 개체에서 바람직한 치료학적 효과를 생성하는 화합물의 양이다. 정확한 치료학적 유효량은 주어진 개체에서 치료의 효능 측면에서 가장 효과적인 결과를 야기하게 되는 조성물의 양이다. 이러한 양은 치료학적 화합물의 특성 (활성, 약동학, 약력학, 및 생체이용률을 포함함), 개체의 생리학적 상태 (나이, 성별, 질환 유형과 단계, 일반적인 물리적 상태, 주어진 투여량에 대한 반응성, 및 약물의 유형을 포함함), 제형 내에서 약학적으로 허용가능한 담체 또는 담체들의 특성, 및 투여 경로를 포함하지만, 이로 한정되지 않는 다양한 요인에 따라 달라진다.

[0660] 임상 및 약리학 분야의 숙련된 기술자는 통상적인 실험을 통해, 즉 화합물 투여에 대한 개체의 반응을 모니터링하고 이에 따라 투여량을 조절함으로써 치료학적으로 유효한 양을 결정할 수 있을 것이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 항체의 치료학적으로 유효한 양은 약 1 내지 약 1000 mg/m², 또는 다르게는 1 내지 약 1000 mg/m², 1 내지 약 1000 mg/m², 1 내지 약 1000 mg/m², 10 내지 약 900 mg/m², 20 내지 약 800 mg/m², 30 내지 약 700 mg/m², 40 내지 약 600 mg/m², 50 내지 약 500 mg/m², 100 내지 약 400 mg/m², 1 내지 약 500 mg/m², 10 내지 약 400 mg/m², 50 내지 약 300 mg/m², 100 내지 약 1000 mg/m², 150 내지 약 900 mg/m², 200 내지 약 800 mg/m², 250 내지 약 700 mg/m²이다. 추가 안내는 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st Edition, Univ. of Sciences in Philadelphia (USIP), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2005]를 참고한다.

[0661] "약학적으로 허용가능한 담체"는 관심있는 화합물을 하나의 조직, 기관 또는 신체의 일부에서 다른 조직, 기관, 또는 신체의 일부로 운반 또는 전송하는 것과 관련된 약학적으로 허용가능한 물질, 조성물, 또는 비허클을 의미한다. 예를 들어, 상기 담체는 액체 또는 고체 충진제, 희석제, 부형제, 용매, 또는 캡슐화 물질, 또는 이들의 일부 조합일 수 있다. 담체의 각 성분은 제형의 다른 성분과 양립가능한 것이어야 한다는 점에서 "약학적으로 허용가능한" 것이어야 한다. 또한, 마주칠 수 있는 임의의 조직, 기관 또는 신체의 일부와 접촉하는데 적합해야 하고, 이는 독성, 자극, 알러지 반응, 면역원성, 또는 치료학적 이점을 능가하는 임의의 다른 합병증의 위험이 따르지 않아야함을 의미한다.

[0662] "투여 경로"는 당해 기술분야에 공지된 임의의 투여 경로를 의미할 수 있고, 에어로졸, 장, 코, 안구, 경구, 비경구, 직장, 경피, 또는 절을 포함하지만 이로 한정되는 것은 아니다. "경피" 투여는 국소 크림 또는 연고를 사용하거나 경피 패치를 사용하여 이루어질 수 있다. "비경구적"은 일반적으로 주입과 관련된 투여 경로를 의미하며, 안와하 (infraorbital), 주입 (infusion), 동맥내, 피막내, 심장내, 피내, 근육내, 복강내, 폐내, 척수내, 흉골내 (intrasternal), 척추강내, 자궁내, 정맥내, 지주막하, 피막하, 피하, 점막경유, 또는 기관경유를 포함한다.

[0663] 본원에서 다수의 제제, 치료제 또는 치료와 관련하여 사용되는 "조합된" 또는 "와 조합된"은 동일한 질환 또는 병태를 치료하는 과정에서 두 가지 이상의 제제, 약물, 치료 요법, 치료 양식 또는 이들의 조합(예를 들어, 메디토프와 조합된 항체 또는 메디토프)을 임의의 순서로 피험체에게 투여하는 것을 의미한다. 이는 동시 투여(또는 "공동투여"), 제2 제제의 투여 전 또는 후뿐만 아니라 며칠까지 떨어진 일시적으로 간격이 있는 순서의, 제1 제제의 투여를 포함한다. 이러한 병용 치료는 또한 임의의 하나 이상의 제제, 약물, 치료 요법 또는 치료 양식의 단일 투여 이상을 포함할 수 있다. 또한, 두 가지 이상의 제제, 약물, 치료 요법, 치료 양식 또는 이들의 조합의 투여는 동일하거나 상이한 투여 경로에 의할 수 있다.

[0664] "치료학적 항체"는 암, 자가면역질환, 이식 거부, 심혈관 질환 또는 본원에 기재된 것과 같은 다른 질환 또는 질병을 치료하는데 사용되는 임의의 항체 또는 이의 기능적 단편을 의미할 수 있다. 본원에 기재된 실시양태에 따라 사용될 수 있는 치료학적 항체의 예는 뮤린 항체, 뮤린화 또는 인간화 키메라 항체, 또는 에르비톡스 (세특시맙), 리오프로 (암식시맙), 시뮬렉트 (바실릭시맙), 레미케이드 (인플럭시맙); 오르쏘클론 OKT3 (무로모냅-

CD3); 리툭산 (리툭시맙), 베사 (토시투모맙), 휴미라 (아달리무맙), 캄파스 (알렙투주맙), 시뮬렉트 (바실릭시맙), 아바스틴 (베바시주맙), 심지아 (세르톨리주맙 폐골), 제나팍스 (다클리주맙), 솔리리스 (에콜리주맙), 랩티바 (에팔리주맙), 마이로타그 (젬투주맙), 린투주맙, 제발린 (이브리투모맙 튜세탄), 타이사브리 (나탈리주맙), 졸레어 (오말리주맙), 시나지스 (팔리비주맙), 베티빅스 (파니투무맙), 루센티스 (라니비주맙), 및 허셉틴 (트拉斯투주맙)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 인간 항체를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0665] 질병을 "치료하는" 또는 질병의 "치료"는 질병의 예방, 병태의 발병 또는 발전의 속도의 지연, 질병의 발생 위험의 감소, 질병 관련 증상 발생의 예방 또는 지연, 질병 관련 증상의 감소 또는 종료, 질병의 완전 또는 부분 퇴행, 또는 이들의 일부 조합을 언급할 수 있다.

[0666] 본원에 사용된 용어 "포괄하는 (including)", "함유하는 (containing)", 및 "포함하는 (comprising)"은 이들의 개방적이고, 비제한적인 의미로 사용된다.

[0667] 본원에 사용된 단수 형태 "a", "an", 및 "the"는 문맥상 명확하게 다르게 지시하지 않는한 복수의 대상을 포함한다.

[0668] 보다 간결한 설명을 제공하기 위해, 본원에 제시된 일부 정량적인 표현은 "약"이라는 용어로 자격이 부여되지 않는다. 용어 "약"이 명시적으로 사용되는지의 여부에 관계없이, 본원에 주어진 모든 수량은 실제 주어진 값은 의미하는 것으로 이해되며, 또한 실험 및/또는 측정 조건으로 인해 주어진 값에 대한 등가물 및 근사값을 포함하는 당해 기술분야의 통상적 지식을 바탕으로 합리적으로 유추될 수 있는 그러한 주어진 값에 대한 근사값을 의미하기도 한다.

[0669] 본원에서 사용된 "알킬"은 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 포화된, 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 의미한다. 대표적인 알킬기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 2-메틸-1프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, 부틸, 이소부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실 등, 그리고 햅틸, 옥틸 등과 같이 더 긴 알킬기를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 용어 " C_{x-y} 알킬"은 x-y개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 의미하고, 여기서 x와 y는 정수이다.

[0670] 본원에 사용된 "알켄닐 (alkenyl)"은 하나 이상의 이중 결합을 가지며 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 의미한다. 예시적인 알케닐기는 에틸렌닐 (ethylenyl), 비닐, 알릴, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 부타디에닐 (butadienyl), 펜타디에닐, 헥사디에닐, 2-에틸헥세닐, 2-프로필-2-부테닐, 4-(2-메틸-3-부텐)-펜테닐 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 용어 " C_{x-y} 알케닐"은 x-y개의 탄소 원자를 갖는 알케닐을 의미하고, 여기서 x와 y는 정수이다.

[0671] 용어 "알킬렌일 (alkylenyl)" 또는 "알킬렌"은 2가의 알킬기를 의미한다. 용어 "알케닐렌" 또는 "알케닐렌"은 2가의 알케닐기를 의미한다.

[0672] 본원에 사용된 "알키닐 (alkynyl)"은 하나 이상의 삼중 결합을 가지며 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 의미한다. 예시적인 알키닐기는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 메틸프로피닐, 4-메틸-1-부티닐, 4-프로필-2-펜티닐, 4-부틸-2-헥시닐 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0673] 그 자체로 또는 다른 용어와 조합하여 용어 "헤테로알킬"은, 달리 언급되지 않는다면, 적어도 하나의 탄소 원자와 O, N, P, Si, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하며, 여기서 상기 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 4차화될 수 있는 것을 포함하는 안정한 직쇄 또는 분지쇄, 또는 이의 조합을 의미한다. 헤테로 원자(들) O, N, P, S, 및 Si는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치 또는 알킬기가 문자의 나머지 부분에 결합되는 위치에 배치될 수 있다. 예는 다음을 포함하지만 이로 한정되지 않는다: $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2$, $-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2-CH_3$, 및 $-CN$. 예를 들어, $-CH_2-NH-OCH_3$ 및 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 와 같이 최대 2개 또는 3개의 헤테로원자가 연속될 수 있다.

[0674] 유사하게, 그 자체 또는 또 다른 치환기의 일부로서, 용어 "헤테로알킬렌"은, 달리 언급되지 않는다면, 헤테로 일킬로부터 유리한 2가 라디칼을 의미하며, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 및 $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ 로 예시될 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 헤테로알킬렌기의 경우, 헤테로원자는 또한 사슬 말단의 한쪽 또는 양쪽을 차지할 수 있

다 (예를 들어, 알킬렌옥시, 알킬렌디옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노 등). 또한, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결기 (linking group)의 경우, 연결기의 배향이 연결기의 화학식이 기재된 방향을 의미하지 않는다. 예를 들어, 화학식 $-C(O)_2R'$ 는 $-C(O)_2R'$ 및 $-R'C(O)_2-$ 둘 다를 나타낸다. 상기에 기재된 바와 같이, 본원에서 사용되는 헤테로알킬기는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 결합되는 기, 예를 들어, $-C(O)R'$, $-C(O)NR'$, $-NR'R''$, $-OR'$, $-SR'$, 및/또는 $-SO_2R'$ 을 포함한다. "헤테로알킬"이 열거되고, 이어서 $-NR'R''$ 등과 같은 특정 헤테로알킬기가 열거될 경우, 용어 헤테로알킬 및 $-NR'R''$ 는 중복되거나 상호 배타적이지 않다는 것으로 이해될 것이다. 오히려, 특정 헤테로알킬기는 명확히 하기 위해 열거된다. 따라서, 용어 "헤테로알킬"은 본원에서 $-NR'R''$ 등과 같은 특정 헤테로알킬기를 배제하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0675] 용어 "사이클로알킬" 및 "헤테로사이클로알킬"은 그 자체로 또는 다른 용어와 함께, 달리 언급되지 않는다면, 각각 "알킬" 및 "헤테로알킬"의 환형이다. 추가로, 헤테로사이클로알킬의 경우, 헤테로원자는 헤테로사이클이 분자의 나머지 부분에 결합되는 위치를 차지할 수 있다. 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1-사이클로헥세닐, 3-사이클로헥세닐, 사이클로헵틸 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 헤테로사이클로알킬의 예는 1-(1,2,5,6-테트라하이드로페리딜), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라하이드로푸란-2-일, 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로티엔-2-일, 테트라하이드로티엔-3-일, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "사이클로알킬렌" 및 "헤테로사이클로알킬렌"은 단독 또는 또 다른 치환기의 일부로서, 각각 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 유도된 2가 라디칼을 의미한다.

[0676] 용어 "아릴"은, 달리 언급되지 않는다면, 단일 고리 또는 서로 융합되거나 (즉, 융합된 고리형 아릴) 또는 공유 결합된 다수의 고리 (바람직하게는 1 내지 3개의 고리)일 수 있는 다불포화 방향족 탄화수소 치환기를 의미한다. 융합된 고리형 아릴은 적어도 하나의 융합된 고리가 아릴 고리인, 서로 융합된 다수의 고리를 지칭한다. 용어 "헤테로아릴"은 N, O, 또는 S와 같은 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 아릴기 (또는 아릴 고리)를 지칭하며, 여기서 상기 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화되고, 상기 질소 원자(들)은 선택적으로 4차화된다. 따라서, 용어 "헤테로아릴"은 융합된 고리형 헤테로아릴기 (즉, 적어도 하나의 융합된 고리가 헤테로 방향족 고리인 서로 융합된 다수의 고리)를 포함한다. 5,6-융합된 고리형 헤테로아릴렌은 두 개의 고리가 서로 융합된 것을 의미하며, 여기서 하나의 고리는 5원의 고리이고 다른 고리는 6원의 고리이다. 유사하게, 6,6-융합된 고리형 헤테로아릴렌은 두 개의 고리가 서로 융합된 것을 의미하며, 여기서 하나의 고리는 6원의 고리이고 다른 고리는 6원의 고리이며, 이때 적어도 하나의 고리가 헤테로아릴 고리이다. 6,5-융합된 고리형 헤테로아릴렌은 두 개의 고리가 서로 융합된 것을 의미하며, 여기서 하나의 고리는 6원의 고리이고 다른 고리는 5원의 고리이며, 이때 적어도 하나의 고리가 헤테로아릴 고리이다. 헤테로아릴기는 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 결합될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴기의 비제한적인 예는 폐닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-비페닐, 1-피롤일, 2-피롤일, 3-피롤일, 3-페라졸일, 2-이미다졸일, 4-이미다졸일, 페라진일, 2-옥사졸일, 4-옥사졸일, 2-페닐-4-옥사졸일, 5-옥사졸일, 3-이소옥사졸릴, 4-이소옥사졸릴, 5-이소옥사졸릴, 2-티아졸일, 4-티아졸일, 5-티아졸일, 2-푸릴(furyl), 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-벤조티아졸일, 퓨리닐(purinyl), 2-벤즈이미다졸일, 5-인돌일, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹살린일, 5-퀴녹살린일, 3-퀴놀릴, 및 6-퀴놀릴을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 상기에 나타낸 아릴 및 헤테로아릴 고리계 각각에 대한 치환기는 하기에 기재된 허용가능한 치환기의 군으로부터 선택된다. "아릴렌(arylene)" 및 "헤테로아릴렌,"은, 단독 또는 또 다른 치환기의 일부로서, 각각 아릴 및 헤테로아릴로부터 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 헤테로아릴기의 비제한적인 예는 피리딘일, 피리미딘일, 티오페닐, 푸라닐(furanyl), 인돌일, 벤즈옥사디아졸일, 벤조디옥솔일(benzodioxolyl), 벤조디옥사닐, 티아나프탄일, 피롤로피리딘일, 인다졸일, 퀴놀린일, 퀴녹살린일, 피리도피라진일, 퀴나졸리논일(quinazolinonyl), 벤조이소옥사졸일, 이미다조피리딘일, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 폐닐, 나프틸, 비페닐, 피롤일, 피라졸일, 이미다졸일, 피라진일, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸일, 푸릴티에닐, 피리딜, 피리미딜, 벤조티아졸일, 퓨리닐, 벤즈이미다졸일, 이소퀴놀릴, 티아디아졸일, 옥사디아졸일, 피롤일, 디아졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 벤조트리아디아졸일, 이소티아졸일, 피라졸로피리미딘일, 피롤로피리미딘일, 벤조트리아졸일, 벤조옥사졸릴, 또는 퀴놀릴을 포함한다. 상기 예는 치환 또는 비치환될 수 있고, 상기 각 헤테로아릴 예시의 2가 라디칼은 헤테로아릴렌의 비제한적인 예이다.

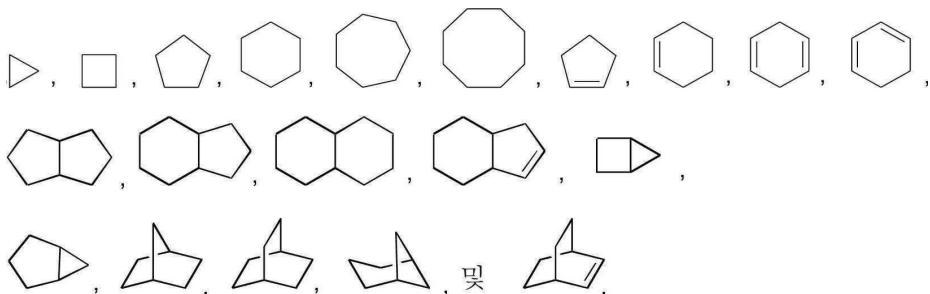
[0677] 용어 "보론산 에스테르 (boronic ester)"는 치환기 $-B(OR)_2$ 를 지칭하는 것으로, 여기서 각 R기는 독립적으로 C_{1-4} 알킬기이거나, 2개의 R기는 함께 C_{2-6} 알킬렌을 형성한다.

[0678] 용어 "아세탈"은 $-CH(OR)_2$ 기를 지칭하며, 여기서 각 R기는 독립적으로 C_{1-4} 알킬이거나, 2개의 R기는 함께 C_{2-6} 알킬렌을 형성한다. 예시적인 아세탈기는 디메틸아세탈 또는 디에틸아세탈, 또는 사이클릭 아세탈을 포함한다. 용어 "케탈"은 $-C(OR)_2$ -기를 지칭하는 것으로, 여기서 각 R기는 독립적으로 C_{1-4} 알킬이거나, 2개의 R기는 함께 C_{2-6} 알킬렌을 형성한다. 예시적인 케탈은 디메틸케탈 또는 디에틸케탈, 또는 사이클릭 케탈을 포함한다.

[0679] 용어 "할로"는 클로로, 플루오로, 브로모, 또는 아이오도를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 할로는 클로로, 플루오로, 또는 브로모이다. 본원에서 사용된 용어 "할로겐"은 플루오린, 염소, 브로민, 또는 아이오딘을 지칭한다. 용어 "오르쏘 에스테르"는 $-C(OR)_3$ 기를 지칭하며, 여기서 각 R기는 독립적으로 C_{1-4} 알킬이거나, R기들 중 2개는 함께 C_{2-6} 알킬렌을 형성한다. 용어 "옥소"는 $=O$ 기를 의미하며 탄소 원자 또는 황 원자에 결합될 수 있다. 용어 "포스포네이트 에스테르"는 $-P(O)(OR)_2$ 기를 지칭하며, 여기서 각 R기는 독립적으로 C_{1-4} 알킬이거나, 2개의 R기는 함께 C_{2-6} 알킬렌을 형성한다.

[0680] 본원에 사용되는 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 15개의 고리 탄소 원자를 갖는, 포화된 또는 부분적으로 포화된, 모노사이클릭, 융합된 폴리사이클릭, 가교된 폴리사이클릭, 또는 스피로 폴리사이클릭 카보사이클을 지칭한다. 사이클로알킬기의 비제한적인 카테고리는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는, 포화된 또는 부분적으로 포화된, 모노사이클릭 카보사이클이다.

[0681] 사이클로알킬기의 실례는 하기 모이어티(moiety)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다:



[0682]

[0683] 본원에서 사용되는 용어 "5원 헤테로아릴"은 탄소, 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 5개의 고리 원자를 갖는 모노사이클릭, 방향족 헤테로사이클을 지칭한다. 5원 헤테로아릴기의 예는 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸라닐, 티에닐, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 및 티아디아졸릴을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 5원 헤테로아릴의 특정 예는 아지드와 프로파르길기 사이의 후이겐 반응과 같은 1,3-고리화 첨가반응에 의해 형성될 수 있는 것을 포함한다.

[0684] 본원에서 사용되는 용어 "치환된"은 특정된 기 또는 모이어티가 하나 이상의 적합한 치환기를 포함한다는 것을 의미한다. 본원에 사용되는 용어 "비치환된"은 특정된 기가 치환기를 포함하지 않는다는 것을 의미한다. 본원에 사용되는 용어 "선택적으로 치환된"은 특정된 기가 비치환되거나 특정된 개수의 치환기로 치환되는 것을 의미한다. 용어 "치환된"이 구조 시스템을 설명하기 위해 사용되는 경우, 치환은 시스템 상의 원자가가 허용되는 임의의 위치에서 발생하는 것을 의미한다. 본원에 사용되는 표현 "하나 이상의 치환기"는 상기 시스템 상의 원자가가 허용되는 임의의 위치에서 발생할 수 있는 1 내지 가능한 최대의 치환기 개수를 나타낸다. 특정 실시양태에서, "하나 이상의 치환기"는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기를 의미한다. 또 다른 일 실시양태에서, 하나 이상의 치환기는 1, 2, 또는 3개의 치환기를 의미한다.

[0685] 본원에서 사용되는 "치환기 (substituent group)" 또는 "치환체 (substituent group)"은 다음의 모이어티로부터 선택된 기를 의미한다:

[0686] (A) 옥소, 할로겐, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤테로아릴, 및

[0687] (B) 하기로부터 선택된 적어도 하나의 치환기로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴:

- [0688] i. 옥소, 할로겐, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O) NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤�테로아릴, 및
- [0689] ii. 하기로부터 선택된 적어도 하나의 치환기로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤�테로아릴:
- [0690] 1. 옥소, 할로겐, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O) NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 비치환된 알킬, 비치환된 헤�테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤�테로아릴, 및
- [0691] 2. 옥소, 할로겐, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O) NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, 비치환된 알킬, 비치환된 헤�테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 및 비치환된 헤�테로아릴로부터 선택된 적어도 하나의 치환기로 치환된 알킬, 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤�테로아릴.
- [0692] 본원에서 사용되는 "크기 제한 치환체" 또는 "크기 제한 치환기"는 "치환기"에 대해 상기 기재된 모든 치환체로부터 선택된 기를 의미하며, 여기서 각 치환된 또는 비치환된 알킬은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬이고, 각 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬은 치환된 또는 비치환된 2 내지 20원 헤�테로알킬이며, 각 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬이고, 각 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원의 헤�테로사이클로알킬이며, 각 치환된 또는 비치환된 아릴은 치환된 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴이고, 각 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴은 5 내지 10원의 헤�테로아릴이다. 본원에서 사용되는 "저급 치환체" 또는 "저급 치환기"는 "치환기"에 대해 상기 기재된 모든 치환체로부터 선택된 기를 의미하며, 여기서 각 치환된 또는 비치환된 알킬은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬이고, 각 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬은 치환된 또는 비치환된 2 내지 8원의 헤�테로알킬이며, 각 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 C_3-C_7 사이클로알킬이고, 각 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 3 내지 7원의 헤�테로사이클로알킬이며, 각 치환된 또는 비치환된 아릴은 치환된 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴이고, 각 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴은 치환된 또는 비치환된 5 내지 9원의 헤�테로아릴이다.
- [0693] 일부 실시양태에서, 본원의 화합물에 기재된 각 치환된 기는 적어도 하나의 치환기로 치환된다. 보다 구체적으로, 일부 실시양태에서, 본원의 화합물에 기재된 각 치환된 알킬, 치환된 헤�테로알킬, 치환된 사이클로알킬, 치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 헤�테로아릴, 치환된 알킬렌, 치환된 헤�테로알킬렌, 치환된 사이클로알킬렌, 치환된 헤�테로사이클로알킬렌, 치환된 아릴렌, 및/또는 치환된 헤�테로아릴렌은 적어도 하나의 치환기로 치환된다. 다른 실시양태에서, 적어도 하나 또는 모든 이러한 기는 적어도 하나의 크기 제한 치환기로 치환된다. 다른 실시양태에서, 적어도 하나 또는 모든 이러한 기는 적어도 하나의 저급 치환기로 치환된다.
- [0694] 본원의 다른 실시양태에서, 각 치환된 또는 비치환된 알킬은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬일 수 있고, 각 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬은 치환된 또는 비치환된 2 내지 20원의 헤�테로알킬이며, 각 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬이고, 각 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원의 헤�테로사이클로알킬이며, 각 치환된 또는 비치환된 아릴은 치환된 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴이고, 그리고/또는 각 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴은 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원의 헤�테로아릴이다. 본원의 화합물의 일부 실시양태에서, 각 치환된 또는 비치환된 알킬렌은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬렌이고, 각 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬렌은 치환된 또는 비치환된 2 내지 20원의 헤�테로알킬렌이며, 각 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬렌은 치환된 또는 비치환된 C_3-C_8 사이클로알킬렌이고, 각 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬렌은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원의 헤�테로사이클로알킬렌이며, 각 치환된 또는 비치환된 아릴렌은 치환된 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴렌이고, 그리고/또는 각 치환된 또는

비치환된 헤테로아릴렌은 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원의 헤�테로아릴렌이다.

[0695] 일부 실시양태에서, 각 치환된 또는 비치환된 알킬은 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬이고, 각 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환된 또는 비치환된 2 내지 8원의 헤�테로알킬이며, 각 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 C₃-C₇ 사이클로알킬이고, 각 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 3 내지 7원의 헤�테로사이클로알킬이며, 각 치환된 또는 비치환된 아릴은 치환된 또는 비치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고, 그리고/또는 각 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴은 치환된 또는 비치환된 5 내지 9원의 헤�테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 각 치환된 또는 비치환된 알킬렌은 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬렌이고, 각 치환된 또는 비치환된 헤�테로알킬렌은 치환된 또는 비치환된 2 내지 8원의 헤�테로알킬렌이며, 각 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬렌은 치환된 또는 비치환된 C₃-C₇ 사이클로알킬렌이고, 각 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬렌은 치환된 또는 비치환된 3 내지 7원의 헤�테로사이클로알킬렌이며, 각 치환된 또는 비치환된 아릴렌은 치환된 또는 비치환된 C₆-C₁₀ 아릴렌이고, 그리고/또는 각 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴렌은 치환된 또는 비치환된 5 내지 9원의 헤�테로아릴렌이다.

[0696] 불충족된 원자가를 갖는 본원에 나타낸 임의의 원자는 원자의 원자가를 충족시키기에 충분한 개수의 수소 원자를 갖는 것으로 추정된다. 알킬, R₃, 또는 R₅와 같은 임의의 변수가 임의의 화학식 또는 본원에 제공된 설명에 하나 이상의 위치에서 나타날 경우, 각 경우의 변수의 정의는 모든 다른 경우의 이의 정의와는 독립적이다. 본원에서 사용되는 수의 범위는 연속되는 전체 수를 포함고자 한다. 예를 들어, "0 내지 4" 또는 "0-4"와 같이 표현된 범위는 0, 1, 2, 3 및 4를 포함한다. 다작용성 모이어티를 나타내는 경우, 중심부에 부착 지점은 선 또는 하이픈(hyphen)으로 나타낸다. 예를 들어, -OH는 산소 원자가 분자의 나머지 부분에 히드록실 기를 부착하는 지점인 모이어티를 나타낸다.

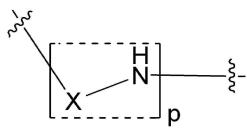
[0697] 본원에 주어진 임의의 화학식은 구조식으로 도식되는 구조를 갖는 화합물 뿐만 아니라 특정의 변이 또는 형태를 나타내고자 한다. 예를 들어, 본원에서 임의의 화학식의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 가질 수 있어서, 상이한 입체이성체 형태로 존재할 수 있다. 일반식의 화합물의 광학이성체, 거울상 이성체, 및 부분입체이성체를 포함한, 모든 입체이성체, 및 이의 혼합물은 그 화학식의 범위 내에 속하는 것으로 간주된다. 또한, 특정 구조는 기하학적 이성체로서(즉, 시스 및 트랜스 이성체), 호변이성체로서, 또는 아트로프이성체(atropisomer)로서 존재할 수 있다. 상기 모든 이성체 형태, 및 이의 혼합물은 본원에서 본 발명의 일부로 고려된다. 따라서, 본원에 주어진 임의의 화학식은 라세미체, 하나 이상의 거울상 이성체 형태, 하나 이상의 부분입체이성체 형태, 하나 이상의 호변이성체 또는 아트로프이성체 형태, 및 이들의 혼합물을 나타내고자 한다.

[0698] 부분입체이성체 혼합물은 이들의 물리화학적 차이를 기본으로 하여 당업자에게 잘 알려져 있는 방법, 예를 들어, 크로마토그래피 및/또는 분별 결정에 의해 이들 각각의 부분입체이성체로 분리될 수 있다. 거울상 이성체는 적절한 광학 활성 화합물(예를 들어, 키랄 알코올 또는 모셔(Mosher)의 산 클로라이드와 같은 키랄 보조제, 또는 부분입체이성체 염의 혼합물의 형성)과의 반응에 의해 거울상 이성체 혼합물을 부분입체이성체 혼합물로 전환하고, 상기 부분입체이성체를 분리하여 각각의 부분입체이성체를 상응하는 순수한 거울상 이성체로 전환(예를 들어, 가수분해 또는 탈염)시킴으로써 분리될 수 있다. 또한, 거울상 이성체는 키랄 HPLC 컬럼을 사용하여 분리시킬 수 있다. 본 발명의 화합물의 키랄 중심은 IUPAC 1974 권고사항에 의해 정의되는 "R" 또는 "S"로, 또는 펩타이드 문헌과 일치하는 "D" 또는 "L"로 지정할 수 있다.

[0699] 본원에서 사용되는 바와 같이, 아래 첨자와 함께 도시된 구조의 일부분에 둘러진 박스는 박스 내에 나타나는 구조적 단편이 첨자에 따라 반복되는 것을 나타낸다. 예를 들어, 하위구조 (여기서 x는 0, 1, 또는 2임)는 단편이 구조에 존재하지 않거나 -단편- 또는 -단편-단편인 것을 나타낸다:



[0701] 예를 들어, 식 VII 내에서, 하기 하위구조 (여기서 p는 0 또는 1임)는 박스 내의 X-NH-기가 구조에 존재하지 않거나 (p는 0임), 한번 존재하는 것(p는 1임)을 의미한다:



[0702]

[0703] 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수 있으며, 이 또한 본 발명의 범위 내에 있다. "약학적으로 허용 가능한 염"이란 비독성이고, 생리학적으로 내성을 가질 수 있으며, 제제화되는 약학 조성물과 적합성이고, 그 외 제제 및/또는 피복체에 대한 투여에 적합한 본원에 기재된 화합물의 유리산 또는 유리 염기의 염을 의미한다. 본원에서 화합물의 언급은 달리 명시되지 않는 한 상기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염의 언급도 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0704]

화합물 염은 무기 및/또는 유기산으로 형성된 산성 염, 뿐만 아니라 무기 및/또는 유기 염기로 형성된 염기성 염을 포함한다. 또한, 주어진 화합물은 염기성 모이어티, 예를 들어, 비제한적으로, 피리딘 또는 이미다졸, 및 산성 잔기, 예를 들어, 비제한적으로, 카복실산을 둘 다 함유하는 경우, 당 업자는 상기 화합물이 양쪽성 이온 ("내부 염")으로 존재할 수 있다는 것을 인식할 될 것이며; 상기 염은 본원에 사용되는 용어 "염"에 포함된다. 본 발명의 화합물의 염은 염이 침전되는 것과 같은 매질 또는 수성 매질에서 예를 들어, 화합물을 등가량과 같은 양의 적합한 산 또는 염기와, 반응시킨 다음 동결건조시켜 제조할 수 있다.

[0705]

대표적인 염은 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 염소, 브롬, 요오드, 니트레이트, 비설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레아이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레아이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트 ("메실레이트"), 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 및 파모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스(2-히드록시-3-나프토에이트))염을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 약학적으로 허용 가능한 염은 아세테이트 이온, 숙시네이트 이온 또는 다른 카운터 이온과 같은 또 다른 분자의 포집(inclusion)을 수반할 수 있다. 카운터 이온은 모체 화합물 상에서 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 모이어티일 수 있다. 또한, 약학적으로 허용 가능한 염은 이의 구조 내에 하전된 하나 이상의 원자를 가질 수 있다. 다수의 하전된 원자가 약학적으로 허용 가능한 염의 일부일 경우 다수의 카운터 이온을 가질 수 있다. 따라서, 약학적으로 허용 가능한 염은 하나 이상의 하전된 원자 및/또는 하나 이상의 카운터 이온을 가질 수 있다.

[0706]

대표적인 산부가염은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 락테이트, 말레아이트, 메탄설포네이트, 나프탈렌설포네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 포스페이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르타레이트, 티오시아네이트, 톨루엔설포네이트(토실레이트로도 알려져 있음) 등을 포함한다.

[0707]

대표적인 염기성 염은 암모늄 염, 알칼리 금속염, 예를 들어 나트륨, 리튬, 및 칼륨염, 알칼리 토금속염, 예를 들어 칼슘 및 마그네슘염, 유기 염기 (예를 들어, 유기 아민)와의 염, 예를 들어 디시클로헥실아민, t-부틸 아민, 및 아르기닌, 리신 등과 같은 아미노산과의 염을 포함한다. 염기성 질소-함유 기는 저급 알킬 할라이드(예를 들어, 메틸, 에틸, 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 디알킬 설페이트(예를 들어, 디메틸, 디에틸, 및 디부틸 설페이트), 장쇄 할라이드 (예를 들어, 데실, 라우릴, 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 아르알킬 할라이드(예를 들어, 벤질 및 펜에틸 브로마이드), 및 기타의 것들과 같은 제제와 4차화 될 수 있다.

[0708]

일반적으로 약학 화합물로부터 약학적으로 유용한 염의 형성은 적합하다고 고려되는 산 및 염기는 예를 들어 문현(P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; and in The Orange Book (Food & Drug Administration, MD, FDA로부터 이용가능함))에서 논의된다. 이를 개시내용은 본원에서 참고로 포함된다.

[0709]

또한, 본원에 기재된 임의의 화합물은 형태가 명백하게 게시되지 않는다 하더라도 임의의 비용매화된 형태, 또는 수화물, 용매화물, 또는 상기 화합물의 다형체, 및 이들의 혼합물을 언급하고자 한다. "용매화물"은 본 발명의 화합물과 하나 이상의 용매 분자와 물리적 결합을 의미한다. 이런 물리적 결합은 수소 결합을 포함한, 이온성 및 공유결합의 정도 변화를 수반한다. 특정 경우에, 예를 들어, 하나 이상의 용매 분자가 결정성 고체의 결

정격자에 용매화물에 편입될 때, 용매화물은 분리될 수 있다. "용매화물"은 용액 상태 및 분리 가능한 용매화물 둘 다를 포함한다. 적합한 용매화물은 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매와 형성되는 것들이다. 일부 실시양태로, 용매는 물이며 용매화물은 수화물이다.

[0710] 또한, 본원에 주어진 임의의 화학식은 비표지된 형태 뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태의 화합물을 나타내고자 한다. 동위원소 표지된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택된 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 것을 제외하고는 본원에 주어진 화학식으로 도시되는 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물에 포함될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소, 및 요오드의 동위원소, 예를 들어 각각 2H, 3H, 11C, 13C, 14C, 15N, 18O, 17O, 31P, 32P, 35S, 18F, 36Cl, 및 125I를 포함한다. 상기 동위원소 표지된 화합물은 대사연구(예를 들어, 14C를 사용), 반응 동역학 연구(예를 들어, 2H, 또는 3H를 사용), 약물 또는 기질 조직 분포 분석법을 포함하여 검출 또는 영상화 기술[예를 들어 양전자방출 단층촬영술(PET) 또는 단일광자방출 단층촬영술(SPECT)], 또는 환자의 방사선 치료에 유용하다. 특히, 18F 또는 11C 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 특히 적합할 수 있다. 또한, 중수소(즉, 2H)와 같이 중동위원소로 치환은 더 커진 대사 안정성 예를 들어, 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여량 요건으로 인한 특정의 치료적 장점을 얻을 수 있다. 본 발명의 동위원소 표지된 화합물과 이들의 전구 약물은 일반적으로 동위원소로 표지되지 않은 시약을 쉽게 이용 가능한 동위원소 표지된 시약으로 치환하여 하기에 기재된 반응 개요에 또는 실시예 및 제조에 개시되어 있는 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

VII. 실시예

[0711] 하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다.

실시예 1: 메디토프 Fc 결합

[0714] 메디토프-Fc 구조물은 메디토프를 Fc 도메인의 N-말단에 폴리-글리신-세린 링커를 통해 융합하여 생성하였다. 상기 메디토프-Fc 구조물의 유전자는 DNA2.0(인간 IgG 감마 중쇄 3(승인번호# AAW65947) 잔기 22-241에 37-잔기 링커를 통해 연결된 cQFD 메디토프)에 의해 제작하고, pAcGP67A 백터(BD Biosciences)에 클로닝하고 Sf9 세포에서 생산하였다. 단백질은 단백질 A 및 크기 배제 크로마토그래피를 이용하여 정제하였다. 메디토프-Fc는 서열번호 57에 개시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 포함하였다(위치 1에 선도서열("G"), 메디토프는 볼드체, 링커는 이탤릭체, Fc 부분은 일반 텍스트로 하기 나타냄).

[0715] GCQFDLSTRRLRCGGSRSGGTSGGGSPGSGSSSTSGSGKSSEGSGQASTHTCPPCPAPELLGGPSVLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 57).

[0716] 상기 구조물을 이용하여, 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 세특시맙 Fab, EGFRdIII과 메디토프가 복합체를 형성한다는 것을 증명하였다. 메디토프-Fc 구조물을 EGFRdIII과 세특시맙 Fab의 화학양론적 복합체에 첨가하고 Fab-EGFRdIII 복합체보다 훨씬 일찍 용리되는 새로운 피크를 관찰하였으며, 이는 유체역학적 질량의 증가와 일치한다. 상기 새로운 피크는 세 가지 단백질 모두가 존재한다는 것을 보였다. 또한, 본 연구는 메디토프가 항원 인식을 크게 방해하지 않았다는 것을 확인하였다.

실시예 2: 메디토프-이용가능 트라스투주맙의 생성

[0718] 메디토프 결합 부위는 인간 mAb 골격에 이식하여 메디토프 이용 가능 항체(메디토프 이용 가능 항체), 특히, 메디토프-이용가능 항체 트라스투주맙을 생성하였다. 세특시맙과 트라스투주맙의 서열을 정렬하여 서열 동일성을 트라스투주맙의 원자 모델에 맵핑하였다(1N8Z, 문현(Cho et al., Nature 421, 756-760(2003)) 참조). cQFD-세특시맙과 트라스투주맙 구조의 상기 맵핑 및 중첩을 기초로 하여, 13개 잔기가 세특시맙과 트라스투주맙 사이에 차이가 있으며, 그 측쇄는 메디토프와 직접 접촉하거나 메디토프 결합에 간접적으로 영향을 줄 수 있다는 것을 확인하였다. 상기 잔기는 다음과 같다: 경쇄에서 Thr40, Asn41, Asp85(상기 참조), 결합되지 않은 인산 기를 배위 결합하고, 일부 실시예에서, 경쇄의 Thr40 및 Asn41를 포함하는 루프를 안정화시키는 경쇄에서 Arg39, 및 Arg45, 메디토프 내 Leu10의 측쇄 가까이 얇은 소수성 표면을 형성하는데 관여하는 Val19 및 Ile10, 경쇄에서 Gly42, Ser43, Ile83 및 Ala100, 게다가 중쇄에서 Ser40 및 Ile89. 메디토프-이용가능 항체의 경쇄 서열은 서열번호 303에 개시되어 있고, 중쇄는 서열번호 304에 개시되어 있다(메디토프 웹타이드 서열과 링커 서열은 포함하지 않음).

[0719] 트라스투주맙 서열에서 등가 위치를 변이시키고(카밧 넘버링을 기준으로 경쇄에서 Thr40, Asn41, Asp85, Arg39, Arg45, Ile9, Leu10, Gly42, Ser43, Ile83 및 Ala100, 및 중쇄에서 Ser40 및 Ile89로), 단백질을 생산하고 정

제하였다. SPR을 이용하여, cQFD 메디토프가 이식된 트라스투주맙 Fab에 세툭시맙과 유사한 친화도($KD = 1.2 \mu M$)로 결합한다는 것을 보였다. 또한, 메디토프 이용 가능 트라스투주맙 Fab가 가용성 HER2에 시판되는 것으로부터 단백질 A와 유사한 친화도로 결합한다는 것을 관찰하였으며, 이는 돌연변이가 항원 결합에 해로운 영향을 주지 않는다는 것을 확인해 주었다. 메디토프 이용 가능 트라스투주맙, sHER2, 및 메디토프-Fc가 동시에 용리되었다는 것을 크기 배제 크로마토그래피에 의해 증명하였다.

[0720] 점 돌연변이가 Fab의 전체 구조를 크게 방해하지 않는다는 것을 추가로 확인하기 위하여, 트라스투주맙 메디토프-이용가능 항체의 Fab를 cQFD 메디토프와 함께 또는 없이 결정화하였다. 잘 회절하는 결정은 결정화를 돋는 단백질 A 및 단백질 L의 존재하에서 얻었다. 아포(apo)-메디토프 이용가능 항체 트라스투주맙 및 메디토프-포함 복합체의 구조는 각각 1.95와 2.0 Å에서 해석하였다. 또한, 단백질 A 및 단백질 L에 결합된 부모 트라스투주맙 Fab를 결정화하여 2.08 Å 해상도로 해석하였다. "아포"-메디토프 이용가능 항체 트라스투주맙에 아포-부모 트라스투주맙 Fab 또는 HER2-결합된 부모 트라스투주맙 Fab(22)의 중첩은 전체 구조에서 약간의 변화만을 밝혔다 (433 및 431 Cα 원자에 대해 각각 RMSD = 0.22 Å 및 0.56 Å). "아포"-와 메디토프-리간드화된 메디토프 이용가능 항체 트라스투주맙의 중첩은 메디토프 점유가 세툭시맙에 대해 관찰된 것과 유사하게 개방 입체구조 내 중쇄 루프(잔기 39-44)를 안정화시킨다는 것을 보였으며, 약간 더 높은 RMSD를 부분적으로 설명해 주었다. 더 중요하게도, "아포"-와 메디토프-리간드화된 메디토프 이용가능 항체의 서열 맵핑에 의해 확인된 잔기(Thr40, Asn41 및 Asp85)는 세툭시맙에서 이들의 대응물과 동일한 위치에 필수적이었으며 메디토프와 유사한 상호작용을 형성하였다. 또한, 메디토프의 중요한 측쇄 회전 이성체는 이들이 cQFD-세툭시맙 구조에 존재하는 것과 본질적으로 동일하였다. 세툭시맙과 관련하여, CDR 루프 내 유의한 변경은 관찰되지 않았다.

[0721] 상기 데이터는 항원 결합에 유의하게 영향을 주지 않으면서 인간 Fab 골격에 메디토프 결합부위를 성공적으로 이식하였음을 증명해준다. 게다가, 메디토프 부위의 성공적인 이식은 회절 데이터 및 상호작용의 특이성을 통해 얻은 초기 세툭시맙-메디토프를 입증한다. 데이터는 또한 결합활성을 통해 메디토프 결합 친화도를 향상시킬 실행 가능성도 확인하고, 2가 메디토프가 항원을 과발현하는 세포에 특이적이며 높은 친화도로, 그러나 동족 메디토프 이용가능 항체의 존재 하에서만 결합한다는 것을 보여준다.

실시예 3: 메디토프 융합 항체 가교 결합을 이용한 항체 내재화의 증가

[0723] SnAP-바디(링커를 통해 중쇄의 N 말단에 융합된 메디토프를 포함하는 메디토프 이용가능 항체)가 표적 항원을 발현하는 세포에 의해 내재화 될 수 있는 능력을 평가하였다.

A. 항체 생산

[0725] 세 가지 다른 종류를 포유류 발현 시스템에서 생산하였다. 각각의 항체는 서열번호 254의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 메디토프-이용가능 젯투주맙 를 포함하였다. SnAP-바디 변이체 1은 링커(서열번호 255)를 통해 메디토프에 융합된 메디토프-이용가능 젯투주맙 IgG1 중쇄 서열을 포함하는 중쇄를 가진다. SnAP-바디 변이체 2는 링커(서열번호 256)을 통해 메디토프에 융합된 메디토프 이용가능 젯투주맙 IgG1 중쇄 서열을 포함하는 중쇄를 가진다. 대조군 항체는 메디토프가 활성화된 젯투주맙 IgG1 중쇄 아미노산 서열(서열번호 257)을 가지지만 메디토프 또는 N-터미너스에 융합된 링커는 없다.

[0726] 서열번호 254-257을 코딩하는 핵산을 EBV 복제 기점에 함유하는 CMV-기재 pCEP4 발현 벡터(Invitrogen)에 클로닝 하였다. 발현 벡터를 폴리에틸렌 이민 형질 전환제 (FuGENE® HD, Promega)를 사용하여 1 μg 내 독소가 없는 DNA/ 10^6 세포에서 엠스타인-바 바이러스(EBV)를 포함하는 인간 배아 신장 293세포주(HEK-293)에 형질 감염시켰다. 세포를 25 μg/ml Hygromycin B (Thermo Fischer Scientific) 및 0.1 % Pluronic® F68(Thermo Fischer Scientific)이 보충된 FREESTYLE™ 293 발현 배지(Invitrogen, Carlsbad, CA)에서 6-7 일 동안 배양 하였다. 세포 배양 상등액을 0.22 μM 필터를 사용하여 멀균하고 정제 할 때까지 4 °C에서 보관했다.

[0727] 항체는 단백질 A 칼럼과 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 칼럼으로 순도를 정제하여 순도 95 %, 내 독소 농도 ≤ 1EU/mg을 산출했다. 항체를 최종 농도 5 mg/ml의 20 mM 히스티딘 및 5 % 수크로오스를 함유하는 멸균 완충액에 제형화 하였다. 농도는 분광 광도계 (Nanodrop 2000c; Thermo Fisher)로 측정 하였다. 손상되지 않은 항체의 생산은 표준 단백질 젤에서의 시각화에 의해 확인되었다.

B. 항체 표지

[0729] SnAP- 바디 변이체 1, SnAP- 바디 변이체 2 및 대조군 항체는 pHrodo™ Red SE(ThermoFisher Scientific, Waltham, MA)로 제조사의 지시에 따라 표지하였다. pHrodo™ 염료는 pH에 민감하다; 이의 형광도는 pH가 감소하

면서 증가한다. 따라서, pHrodo™-표지된 항체의 형광도의 정량은 항체 엔도시토시스의 비율을 나타낸다. 간략하게, pHrodo™을 2-5 μM 의 염료의 최종 농도를 달성하도록 건조 디메틸실록시드(DMSO)(Invitrogen) 중에 제조하였다. 2mg의 항체를 2mL의 인산 완충 식염수(PBS), pH 9에 용해하였다. 그 후, 형광 프로브를 4번의 50 μl 증가량으로 항체 용액에 서서히 첨가하고 실온에서 흔들어주면서 각 첨가물과 15분간 인큐베이션하였다.

[0730] C. 형광 현미경법

[0731] CD33을 발현하는 HL-60 세포를 항체를 첨가하기 전에 얼음으로 배양 하였다. SnAP 바디 변형 1, SnAP 바디 변형 2, 또는 컨트롤 항체를 형광 현미경법을 위해 염색하여 pHrodo™-표지된 항체의 수용체 매개 엔도시토시스 속도를 결정하였다. 표지 된 세포를 37 °C의 수조에서 15 분 동안 배양 하였다. 세포를 빙냉 완충액(1 % BSA가 보충된 PBS)으로 세척하고, 완충액 100 μl 에 재현탁시키고 4 % 파라 포름 알데히드 100 μl 를 가하여 고정시켰다. 그런 다음 세포를 Nunc® Lab-Tek® II 챔버 슬라이드 시스템에 슬라이드 당 8 개의 웰 (0.7 cm² / 웰)을 사용하여 영상화 하였다. 이어서, 슬라이드를 플루오로마운트(Fluoromount) G (Southern Biotechnology, Birmingham, AL)에 고정하였다.

[0732] 도 7a에 나타낸 바와 같이, 세포를 pHrodo™-표지된 항체에 적합한 과정 설정을 이용하여 공초점 현미경으로 영상화하였다. Z 절편은 내재화된 물질의 가시화를 허용하고 모든 정량적 측정은 정해진 동일한 절편 높이에서 이루어졌다. 30 개 이상의 세포가 각 영상화에 대해 3 개의 초점 필드로 각 시점에서 영상화되고 정량화되었다. 영상화된 세포(n=9)의 각 염색의 총 형광도를 이미지J 분석을 이용하여 계산하고, 각 조건에 대해 평균을 취하여 대조군에 대해 표준화하였다. SnAP- 바디 변이체 1의 총 염색은 대조군보다 2.5 배 이상 높았다. 도 7b에 나타낸 바와 같이, SnAP-바디 변이체 2에 대한 총 염색은 대조군보다 2.0 배 이상 크다. 결과는 HL-60 세포가 비가교결합 항체의 2 배 이상의 속도로 자가-가교결합 SnAP 개체를 내재화하였다는 것을 나타낸다.

[0733] 실시예 4. 메디토프 융합 항체 가교결합을 사용하여 항체 내재화 증가

[0734] CD33을 발현하는 HL-60 세포를 항체를 첨가하기 전에 얼음으로 배양 하였다. 항체의 수용체 매개-엔도시토시스 비율을 결정하기 위해, 실시예 1에 기술 된 바와 같이, pHrodo™-표지된 SnAP-바디 변이체 1, SnAP- 바디 변이체 2 또는 대조군 항체를 사용하여 유동 세포 계측 분석을 위해 세포를 염색 하였다. 표지된 세포를 37 °C의 수조에서 15 분 동안 배양 하였다. 세포를 빙냉 완충액 (1 % BSA가 보충 된 PBS)으로 세척하고 100 μl 완충액에 재현탁시켰다.

[0735] CytoFLEX 유동 세포 계측기(Becton Dickinson)를 사용하여 세포를 분석하고 FloJo, 버전 9를 사용하여 히스토그램으로 분석 하였다. 자가-가교결합 항체(SnAP 바디 변이체 1 및 2)에 대한 데이터는 대조군과 비교하여 증가된 강도를 갖는 추가 피크를 나타내며, 이는 HL-60 세포가 대조군에 비해 증가된 속도로 자가-가교결합 항체를 내재화한다는 것을 나타낸다(도 8).

[0736] 실시예 5. 메디토프-항체 융합체를 이용한 항체 가교결합의 증가

[0737] 포유류 발현 시스템에서 4 가지 항체를 생산하였다. 각각의 항체는 서열번호 254로 개시되는 아미노산 서열을 포함하는 메디토프-이용가능 쟈투주맙 경쇄를 포함한다. 실시예 1에 개시된 바와 같이 SnAP-바디 변이체 1 및 2를 제조 하였다. SnAP-바디 변이체 3은 링커(서열번호 279)를 통해 메디토프에 연결되는 메디토프-이용가능 쟈투주맙 IgG1 중쇄 서열을 포함하는 중쇄를 갖는다. 대조군 항체는 메디토프-이용가능 쟈투주맙 IgG1 중쇄 아미노산 서열 (서열 번호 : 257)을 가지지만 메디토프 또는 N-터미너스에 융합된 링커는 없다. 서열은 발현 벡터로 클로닝되고 실시예 1에 개시된 바와 같이 발현된다.

[0738] 이어서 항체를 정제하고 Sepax 기술의 SRT-10C SEC 컬럼을 사용하여 크기 배제 크로마토그래피로 분석했다. 컬럼은 친수성 및 중성 나노미터 두께의 필름으로 코팅된 5-10 μm 실리카 입자를 함유하고 있다. 입자는 또한 100A의 기공을 함유하고 있다. 컬럼을 먼저 히스티딘 - 수크로오스 완충액 (히스티딘 20mM pH6, 수크로스 5 %)로 평형화시켰다. 샘플을 로드하고 동일 완충액에서 1 $\text{ml}/\text{분}$ 으로 용출시켰다. 크로마토그램은 UV 검출기를 280nm으로 설정하여 기록 하였다.

[0739] 데이터는 쟈투주맙 대조군 항체가 단일 단량체 피크로서 용출(도 9A)되는 반면, 자가-가교결합 SnAP-바디 변이체 1, 2 및 3은 작은 초기 피크에 의해 입증되는 바와 같이 이량체 및 다량체를 형성 할 수 있음을 보여준다(각각도 9b-9d).

[0740] 실시예 6. 항체 자가-가교결합은 농도 의존적일 수 있다.

[0741] 실시예 1의 SnAP-바디 변이체 1, SnAP-바디 변이체 2 및 대조군 챔투주맙 항체는 각각 인산염 완충 식염수 용액에서 1nM 및 100nM 샘플로 제조 하였다. PBS는 137 nM의 NaCl, 2.7 mM의 KCl, 10 mM의 Na₂HPO₄ 및 1.8 mM의 KH₂PO₄를 함유 하였다. 각각의 샘플을 62.5 mM TrisHCl, pH 6.8, 25 % 글리세롤 및 1 % 브로모 폐놀 블루로 제조된 2x 샘플 버퍼와 혼합 하였다. 샘플을 실행 버퍼 (50 mM BisTris, 50 mM Tricine, pH 6.8)가 들어있는 겔 전기영동 챔버에서 폴리아크릴아마이드 겔(3-12 % 폴리아크릴아마이드 그래디언트 네이티브페이지(® 비스-트리스 겔 (Thermo Fisher))에 넣었다. 겔은 일정한 150V에서 90-115 분 동안 작동시켰다. 겔을 제조자의 지시에 따라 Thermo Scientific (cat # 24612)의 피어스 실버 스테이닝 키트로 염색 하였다.

[0742] 그 결과 자가-가교결합 항체는 농도 의존적으로 이량체, 삼량체 및 사량체를 포함하는 다량체를 형성함을 보였다(도 10). 대조군 챔투주맙 항체는 단지 단량체를 형성하고 자가-가교결합을 일으키지 않았다.

실시예 7. 항체 자가-가교결합은 자유-메디토프 웹타이드에 의해 조절 될 수 있다.

[0743] [0744] 실시예 1 및 3의 SnAP-바디 변이체 1, SnAP-바디 변이체 2, SnAP-바디 변이체 3 및 대조군 챔투주맙 항체 각각을 100nM 샘플로 인산 완충 식염수 용액으로 제조 하였다. 다음으로, 자유 메디토프(cQFD, 서열 번호 1)를 1 μM의 최종 농도로 샘플 중 하나에 첨가하고 30 분 동안 배양했다. 각각의 샘플을 62.5 mM TrisHCl, pH 6.8, 25 % 글리세롤 및 1 % 브로모페놀 블루로 제조된 2x 샘플 버퍼와 혼합 하였다. 샘플을 실행 버퍼 (50 mM BisTris, 50 mM Tricine, pH 6.8)가 들어있는 겔 전기 영동 챔버에서 폴리아크릴아마이드 겔 (3-12 % polyacrylamide gradient NativePAGE® Bis-Tris Gels (Thermo Fisher))에 넣었다. 겔은 일정한 150V에서 90-115 분 동안 작동시켰다. 겔을 제조자의 지시에 따라 Thermo Scientific (cat # 24612)의 Pierce silver staining kit로 염색 하였다.

[0745] 그 결과는 자유 메디토프가 자가-가교결합 항체의 자가-가교결합 능력을 방해할 수 있음을 보여준다. SnAP- 바디 변이체 1, 2 및 3 각각은 자유 메디토프의 부재하에 이량체, 삼량체 및 사량체를 형성하는 능력을 나타낸다 (도 11). 그러나, 자유 메디토프가 과량 추가되었을 때는 검출할 수 있는 다량체가 거의 또는 전혀 존재하지 않는다.

실시예 8. 누드 마우스의 난소 이종 이식 모델에서 SnAP-바디의 효능

[0746] [0747] 본 실시예는 생물 발광 영상과 전통적인 종양 캘리퍼스 측정을 사용하여 HER2 발현 SK-OV-3-Luc 난소 이식편 피하 모델에 대한 ADC 구조의 효능을 평가하기 위해 수행하였다. 생후 4 주령의 흥선이 제거된 누드 마우스 (athymic nudes)를 찰스 리버 (Charles River)에서 65마리 구입하였다. SK-OV-3-Luc 세포는 표준 조직 배양 기술을 사용하여 확장시켰다. 이식 당일에, 30 % 마트리글 (matrigel)을 갖는 불완전 배지에서 2.5×10^6 세포를 각 마우스의 우측 하부(right lower flank)에 이식 하였다. 동물을 10 일 째에 총 플럭스 (Perkin Elmer IVIS Lumina XRMS II)에 기초한 치료를 위해 8 마리의 마우스를 7 개 그룹으로 계층화 하였다. 종양 측정과 함께 주 2 회 동물의 무게를 측정했다. Bioluminescent 영상은 일주일에 한 번 수행하였다. 종양 질량은 다음 공식을 사용하여 계산되었다:

$$\text{질량}(\text{mg}) = \text{종양 부피}(\text{mm}^3) = d^2 \times D / 2, \text{ 여기에서 } d \text{와 } D \text{는 각각 가장 짧은 직경과 가장 긴 직경 } (\text{mm}) \text{이다.}$$

[0748] [0749] 동물을 하기 표에 따라 처리 하였다(BIW: 주2회, QW: 주 1 회, DM1: 메르탄신, MMAD : 모노메틸 아우리스타틴 (Monomethyl auristatin) D, ADC : 항체 약물 접합체(antibody-drug conjugate)).

그룹	제제	도스 (mg/kg)	마우스 수	스케줄	루트
1: Vehicle	살린	n/a	8	BIW x 8w	ip
2: mAb 단독	트라스투주맙(Trast)	9	8	BIW x 6w	ip
3: Trast-DM1	Kadcyla	3	8	BIW x 8w	ip
4: MBI Trast-DM1	MBI HER2 ADC (DM1)	3	8	BIW x 8w	ip
5: MBI Snap mAb	MBI HER2 Snapbody (no toxin)	3	8	BIW x 8w	ip
6: MBI Trast-MMAD	MBI HER2 ADC (MMAD)	5	8	BIW x 6w	ip
7: chemotherapeutic	파클리탁셀	20	8	BIW x 3w	ip

[0750]

[0751] MBI Her2 Snap바디의 서열은 서열번호 303 및 304로 제공된다. MBI Her2 항체의 경쇄 및 중쇄는 Snap바디와 동일하지만 Her2 항체는 메디토프 및 링커 서열을 포함하지 않는다(실시예 2의 설명 참조). 결과를 도 1에 나타내

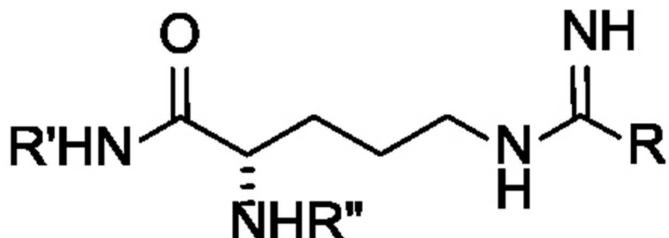
었다. 종양은 10 일 째에 생체 발광 (bioluminescence)에 의해 검출 가능 하였다. 비히클 군의 종양 양은 연구가 끝날 때까지 계속 증가했다. 66 일 pi에서 비히클 군과 비교했을 때, 2 군(G2, 트라스트주맙 9mg/kg으로 치료)의 HER2 발현 종양은 완전한 회귀를 보였다. 캐싸일라(maytansinoid 독소에 접합된 트라스투주맙)는 3 mg/kg에서 효능을 보였다. 모든 ADC 및 Snap-바디 치료 그룹은 종양 성장 감소 또는 억제를 나타냈다. 종양은 초기에 파클리탁셀 (20 mg/kg)에 반응하였으나, 전반적으로 최소 (2.80 % TGI, 52 일 pi) 저해를 보였다. 대부분의 동물은 연구 전반에 걸쳐 각 치료에 악영향을 주지 않았으며 모든 그룹의 체중은 연구가 끝날 때까지 계속 증가했다 (도 13).

[0752] 이 연구는 HER2 발현 난소 이종이식 피하 모델에 대한 ADC 구조의 효능을 증명한다. 개별 항체 및 ADC는 예상된 효능을 나타내었다. 모든 MBI ADC 및 Snap-바디 치료 그룹은 종양성장 감소 또는 억제를 나타냈다. 캐싸일라(전통적인 ADC 접합)와 MBI DM1 접합 ADC는 SnAP-바디 기술이 항체의 활성을 유지한다는 것을 입증하는 유사한 결과를 나타냈다.

[0753] 본 발명은 예를 들어 본 발명의 다양한 양태를 설명하기 위해 제공되는 특정 개시된 실시예에 대한 범위를 제한하려는 의도는 아니다. 기술된 조성물 및 방법에 대한 다양한 변형은 본원의 설명 및 교시로부터 명백해질 것이다. 이러한 변형은 본 개시물의 진정한 범위 및 사상을 벗어나지 않고 실시 될 수 있고 본 개시물의 범위 내에 포함되도록 의도된다.

도면

도면1

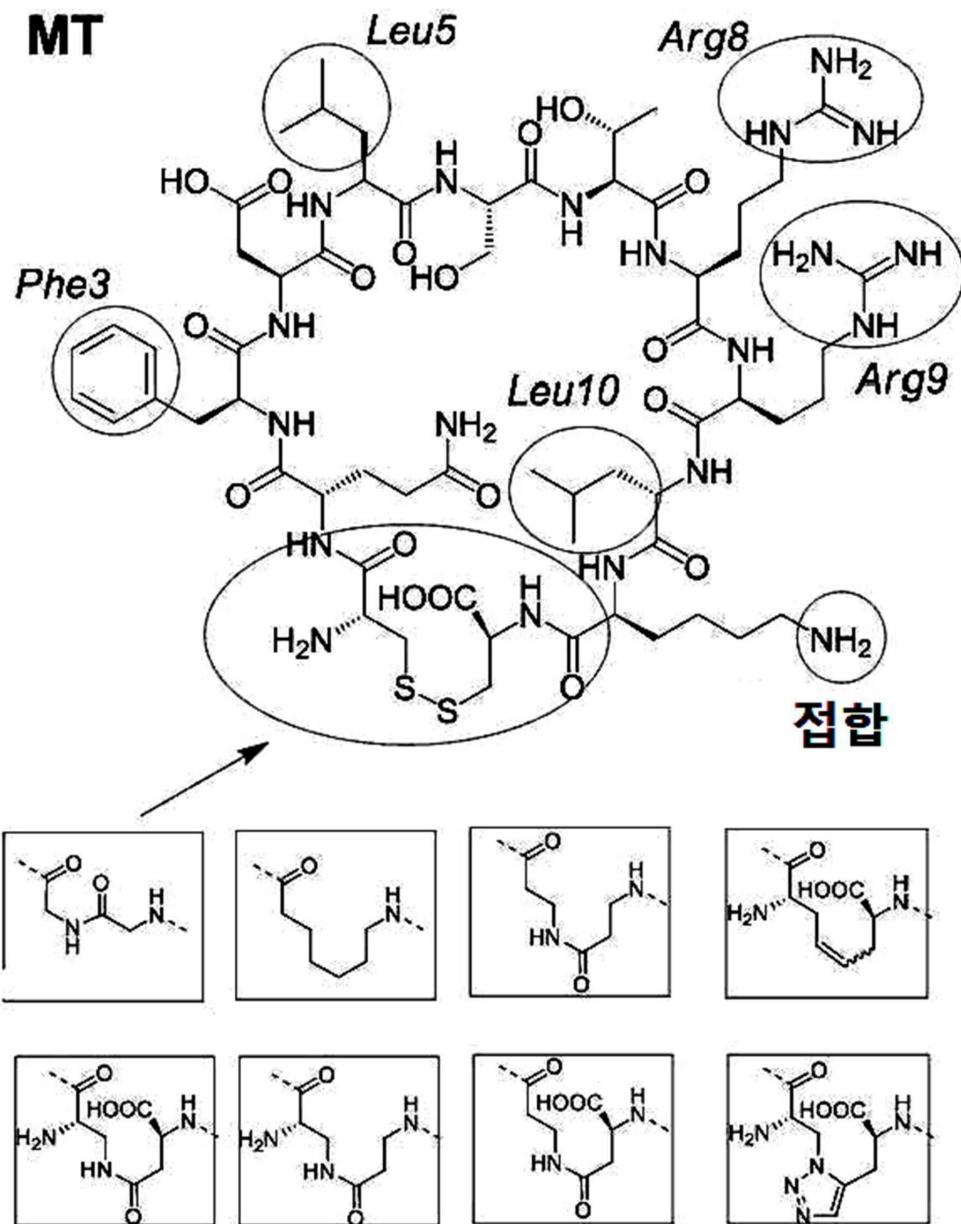


변형된 Arg8

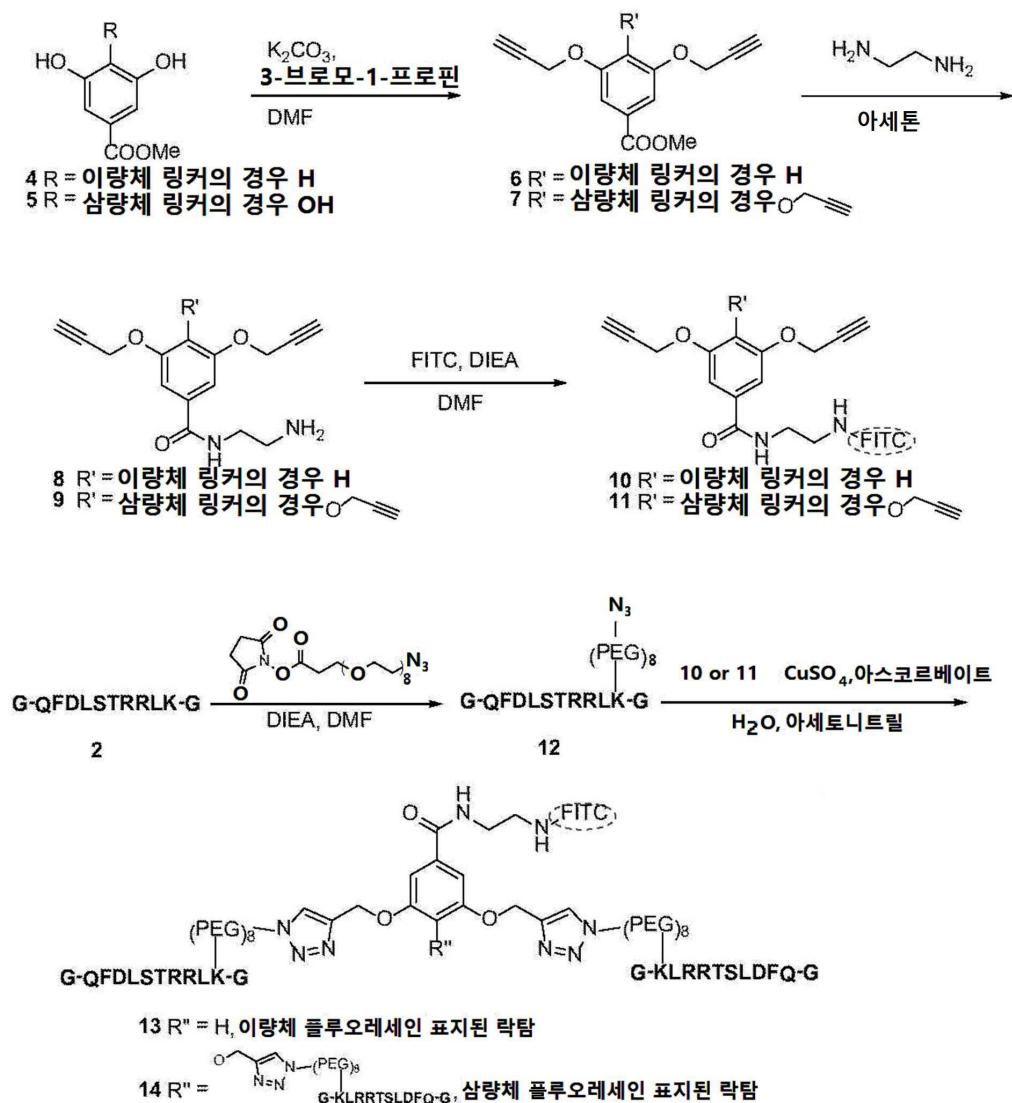
R = 알킬, 치환된 알킬, 방향족 or NHR'''

여기서 R''' = 알킬, 치환된 알킬, 방향족

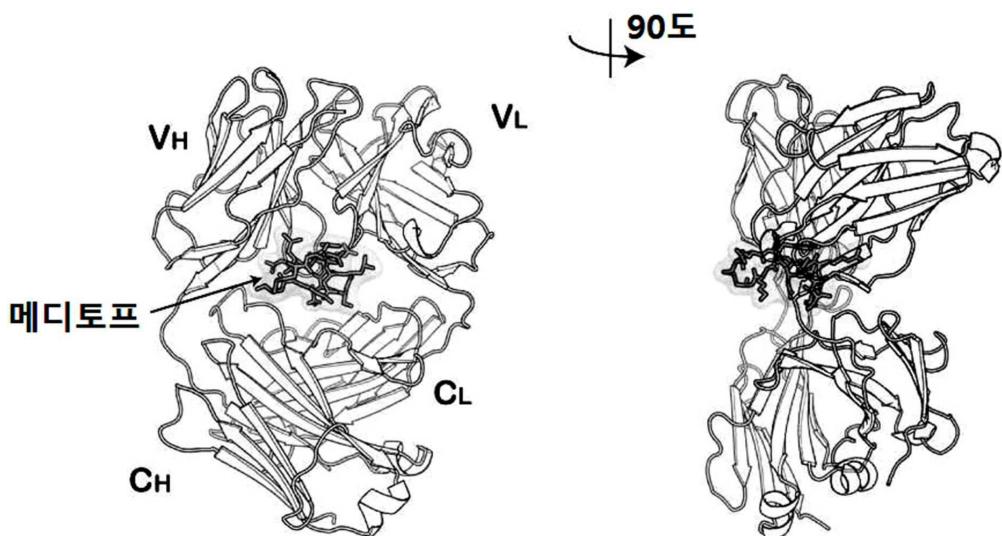
도면2



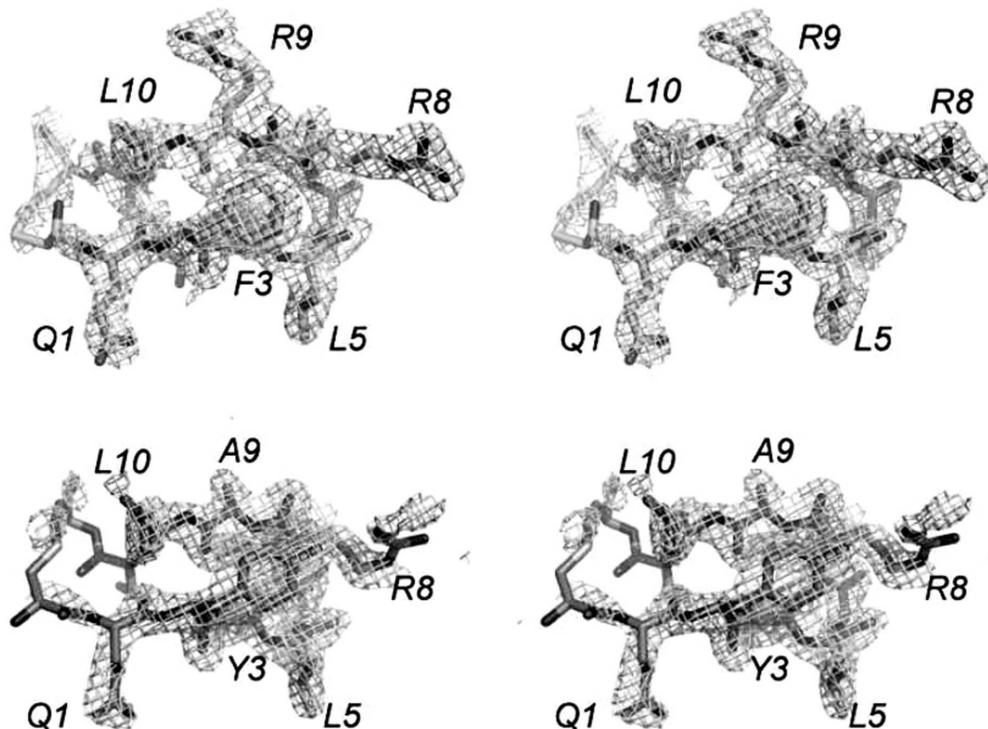
도면3



도면4a



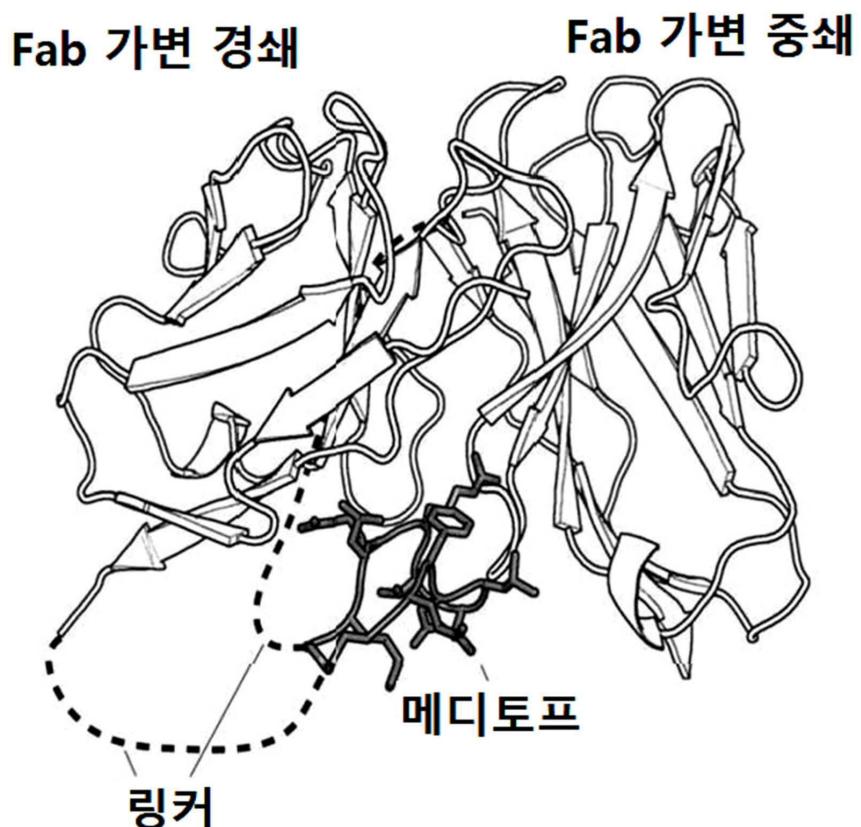
도면4b



도면5



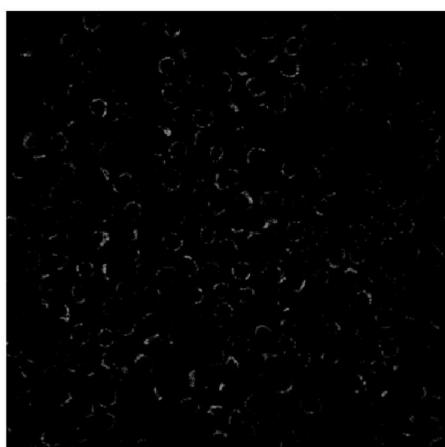
도면6



도면7a



대조군 항체



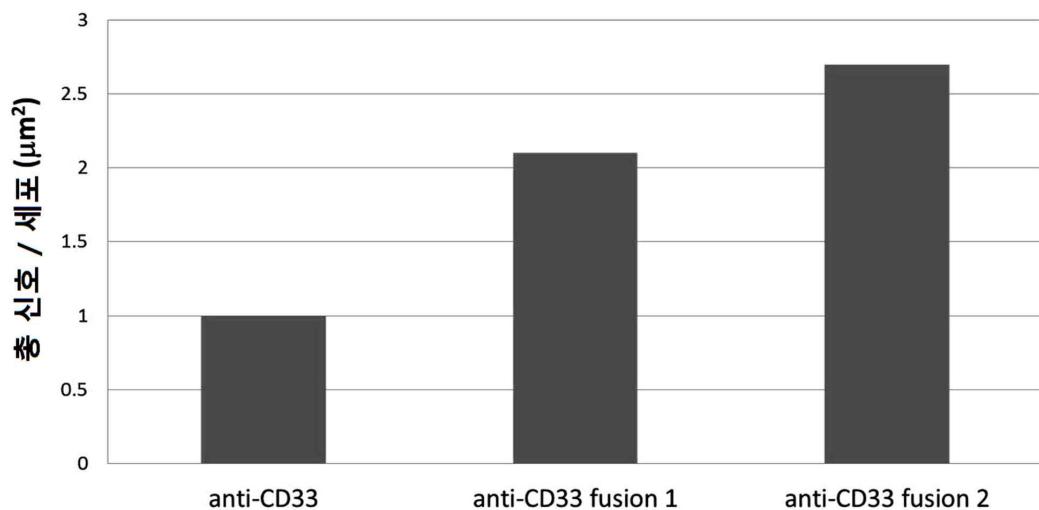
SnAP-body Variant 1



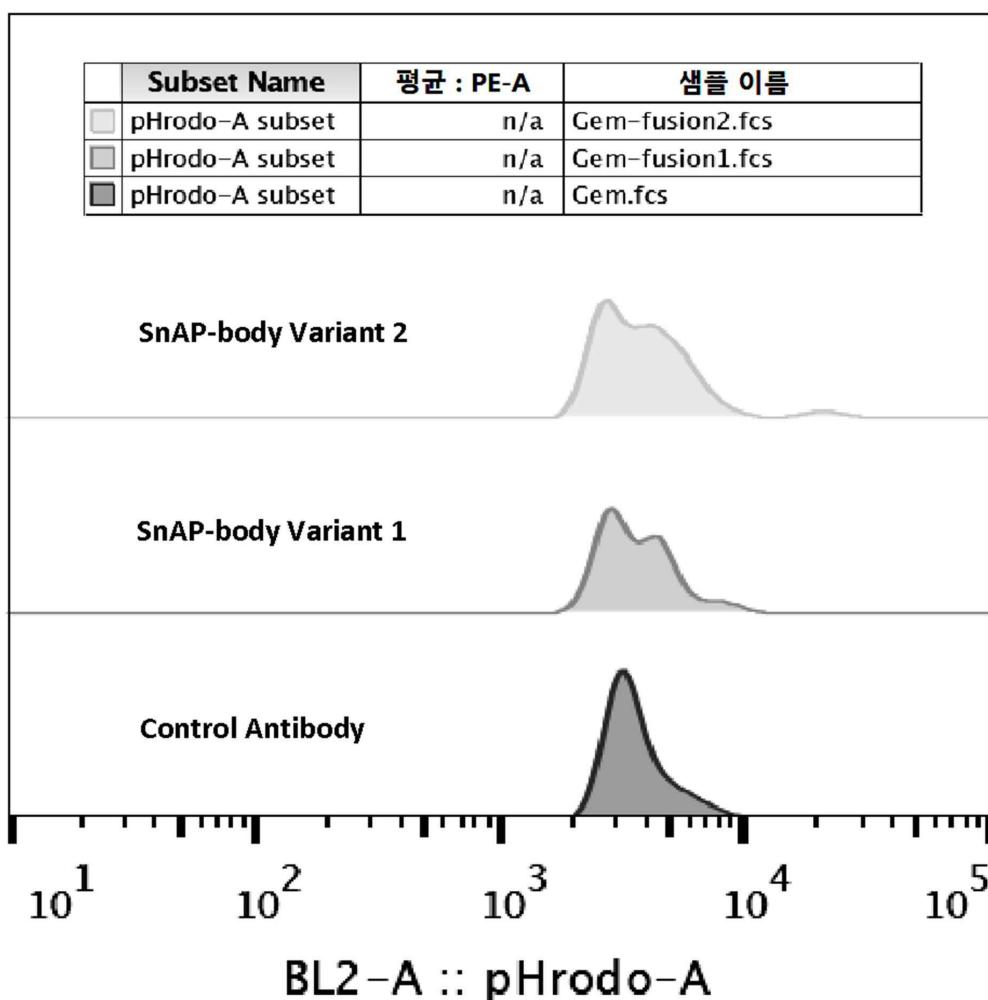
SnAP-body Variant 2

도면7b

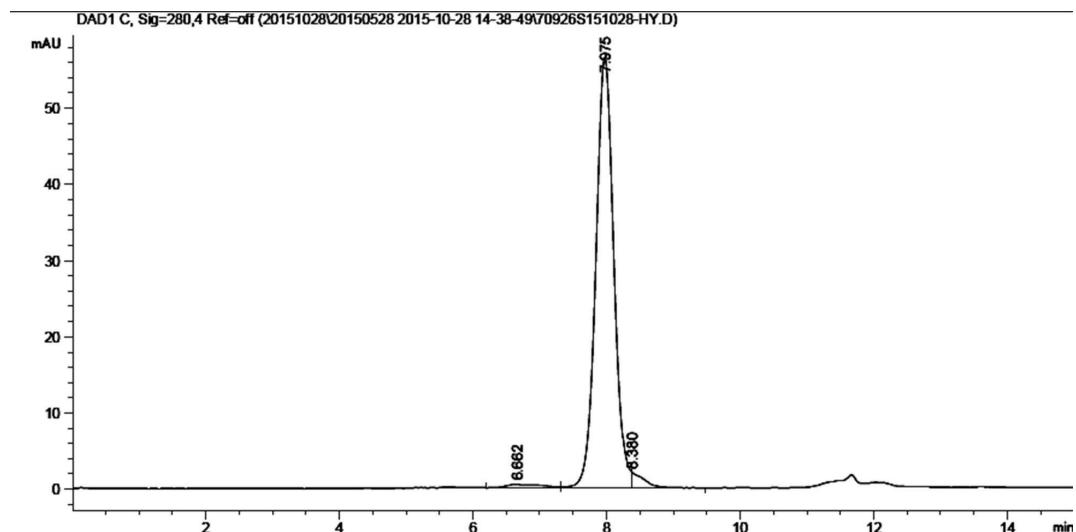
내재화 신호 / 세포



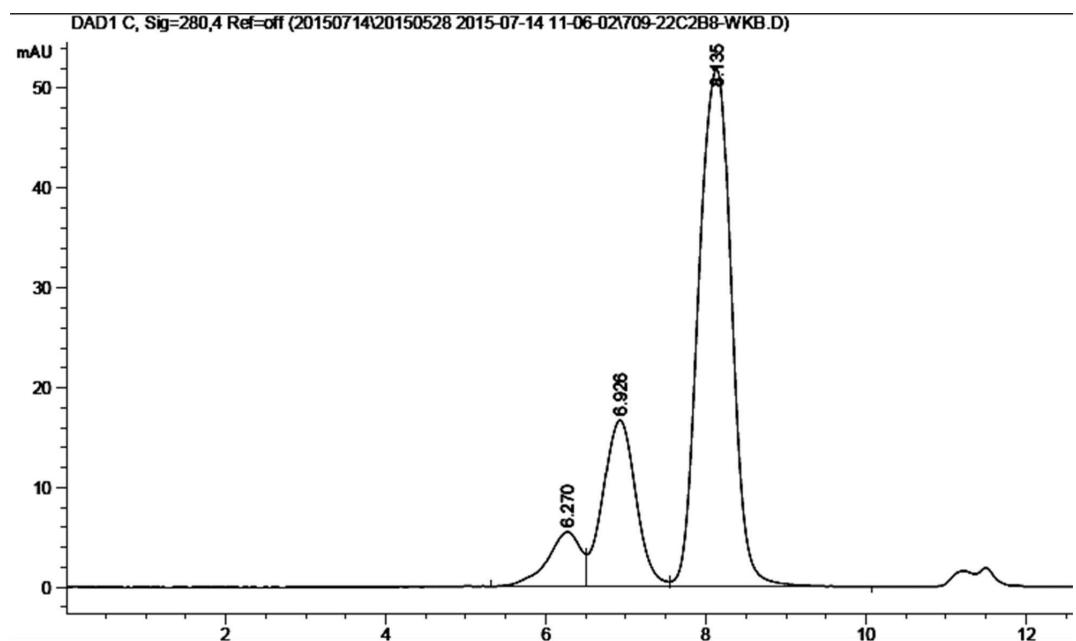
도면8



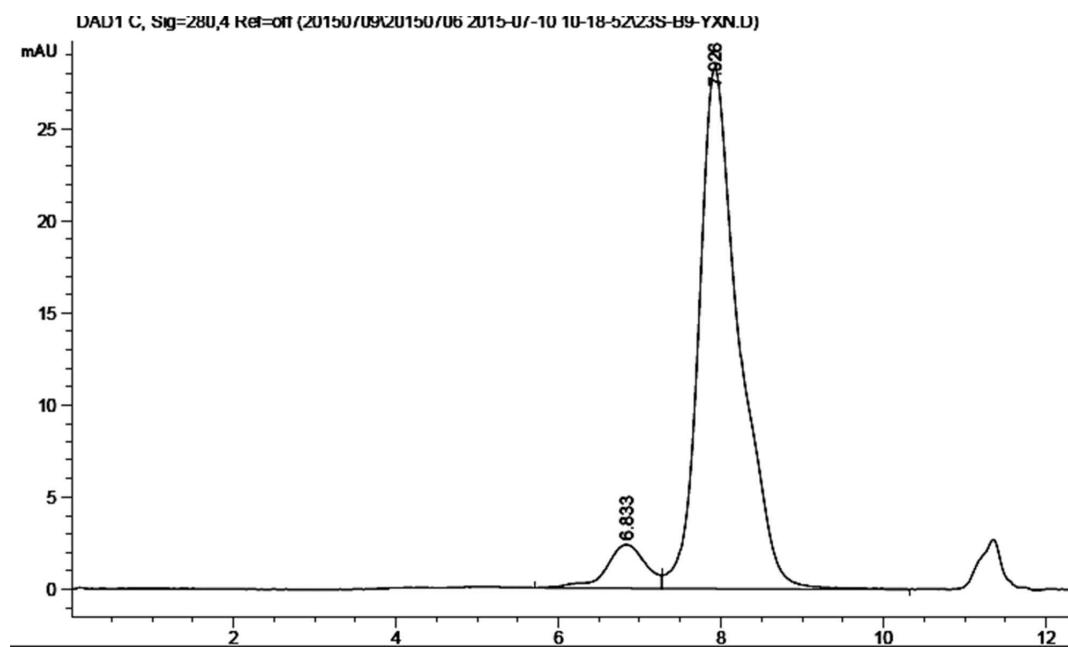
도면9a



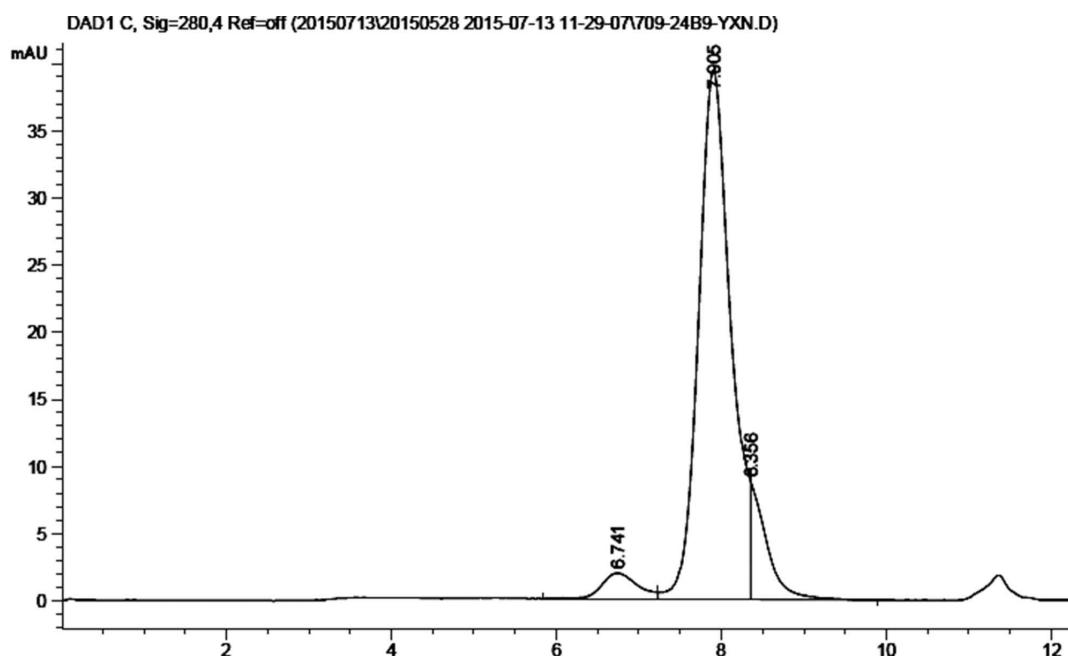
도면9b



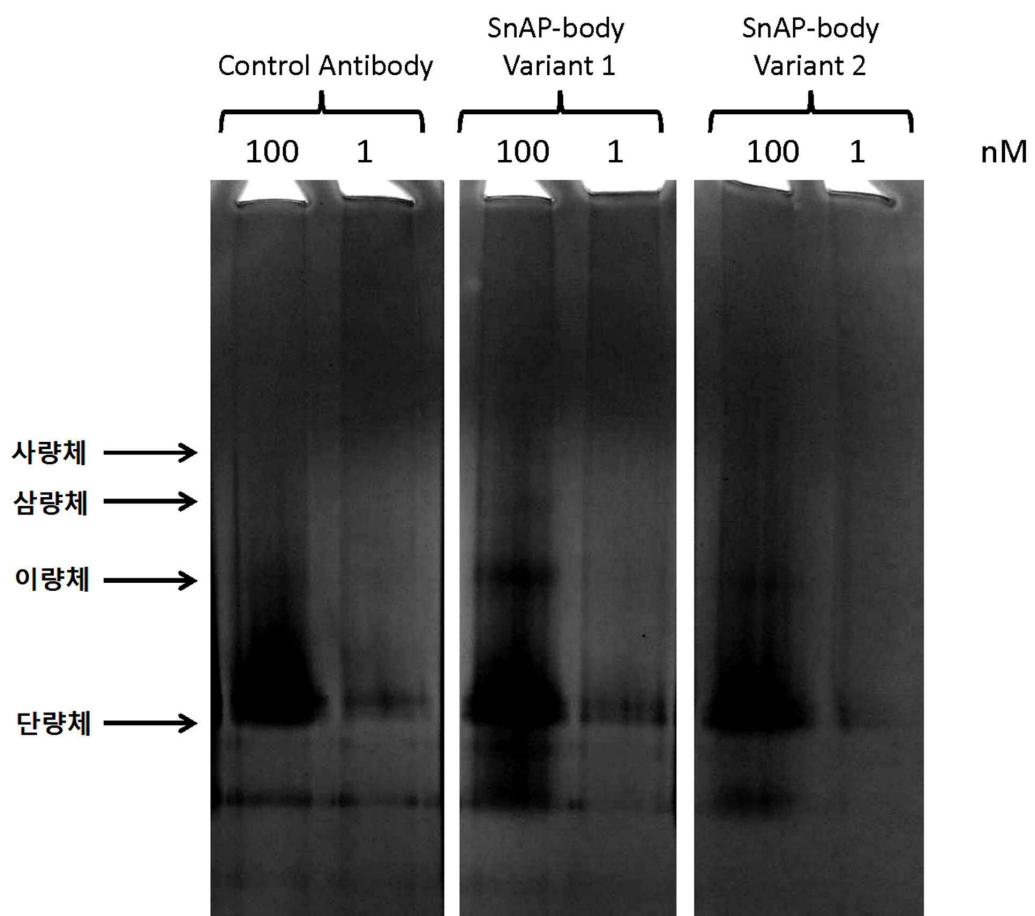
도면9c



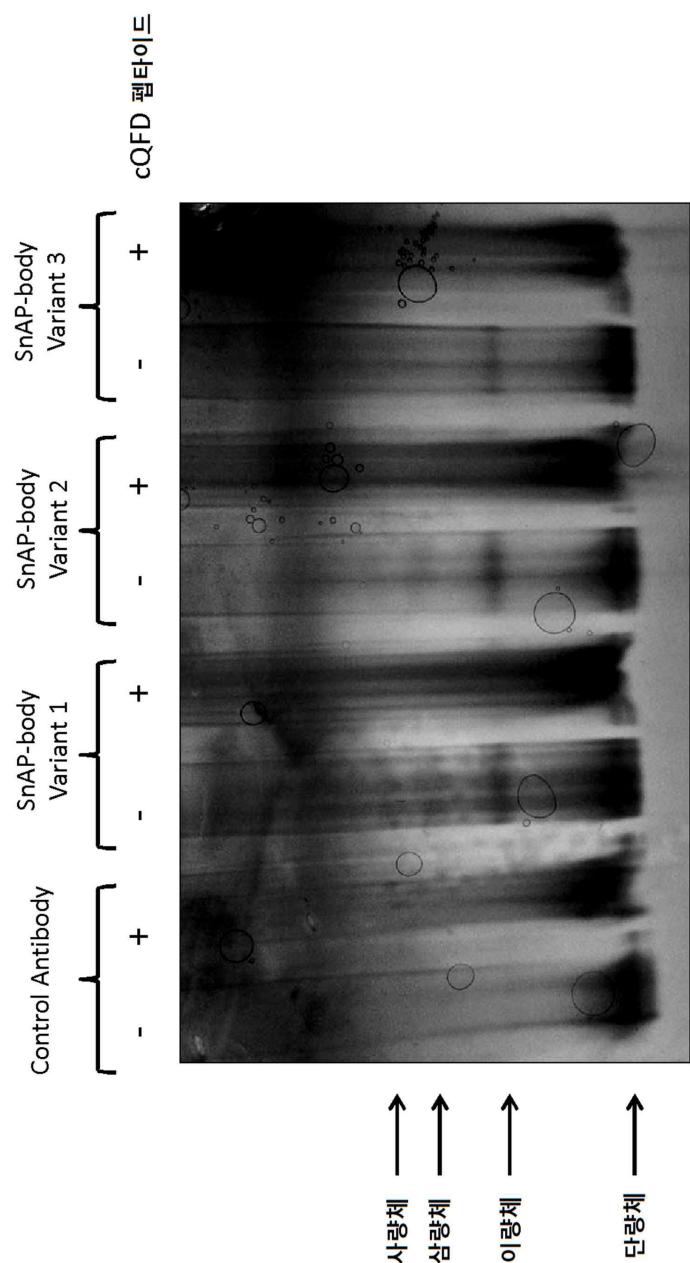
도면9d



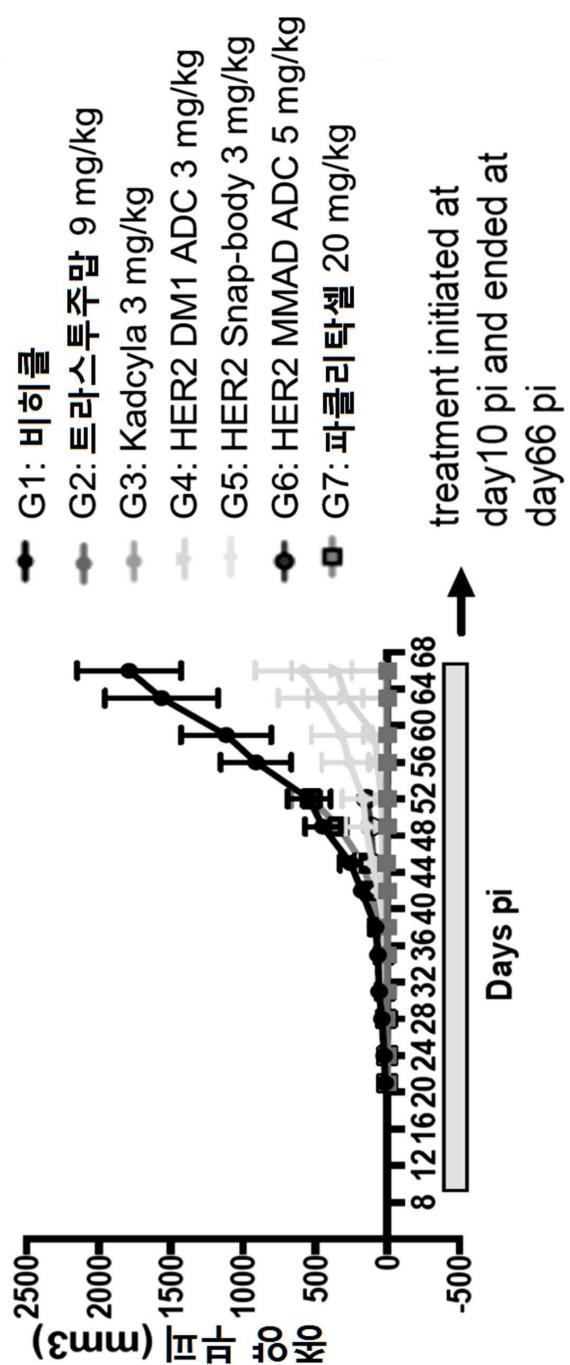
도면10



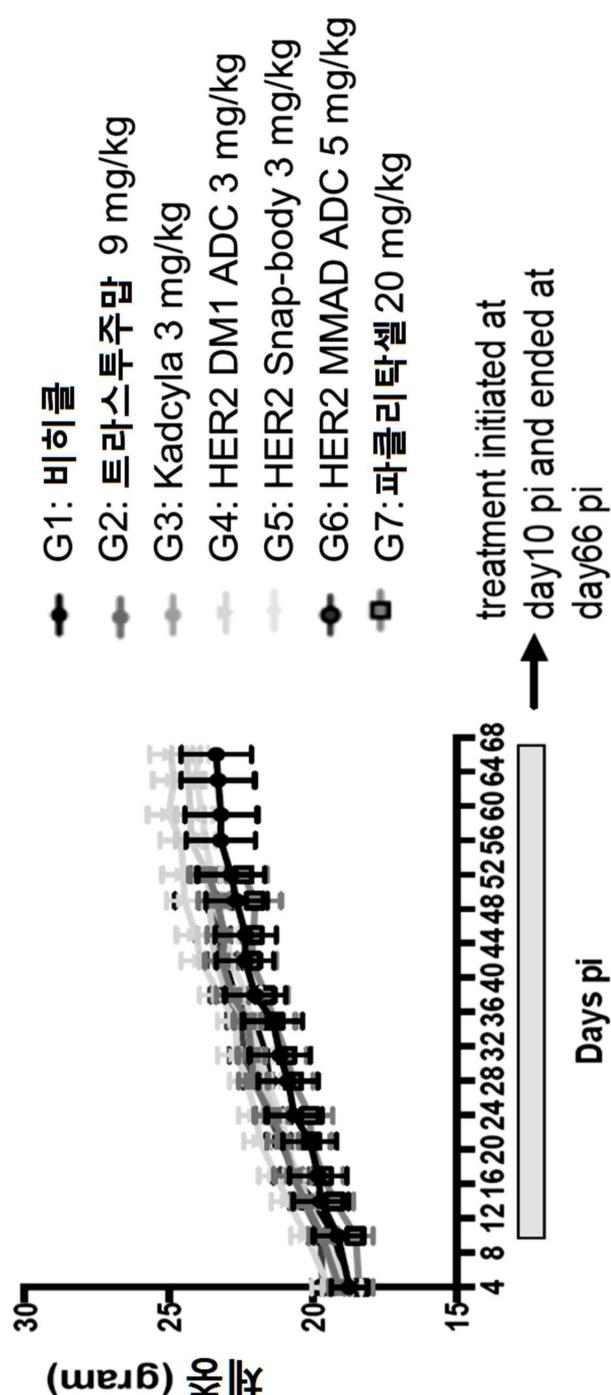
도면11



도면12



도면13



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> MEDITOPE BIOSCIENCES, INC.

<120> SELF-CROSSLINKING ANTIBODIES

<130> 49JV-227262-WO

<150> 62/276,803

<151> 2016-01-08

<150> 62/317,342

<151> 2016-04-01

<160> 306

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 1

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

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

<210> 2

<211> 12

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 2

Cys Gln Tyr Asn Leu Ser Ser Arg Ala Leu Lys Cys

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

<210> 3

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic polynucleotide for peptide-Fc fusion protein

<400> 3

tgccagttt acctgtcaac tcggcgactg aaatgcggtg ggggctccgg ttcaggctcg	60
--	----

ggcggttcat cgggaggagg gggagggaa cctaagtcat gcgataagac gcacacctgt	120
--	-----

cctccatgcc cagccccga gttgcttggt gggccctcag tattccctt ccctccaaaa	180
---	-----

cccaaagaca ctttgatgat ttccgcacg ccgaaagtca cgtgtgttgt cgtggatgtg	240
--	-----

agccatgagg atcccgaggt gaagttaat tggtacgtgg atggagtaga ggtacacaac	300
gcgaaaacga agcccaggaa ggaacagtac aattccacat atcgctgggt gtccgtgctt	360
actgtgttgc atcaagactg gctgaatggg aaggagtata agtgcaaagt atcaaacaag	420
gcgctgcctg ctccaatcga aaagaccatc tcgaaggcga aaggacaacc cagagaaccc	480
caagtctaca cgcttcgcctc tgcggggat gagctcacca aaaaccaggt atccctca	540

tgtttggtaa aaggattcta cccgtcgac attgcagtgc agtgggagtc gaatggcag	600
ccggaaaaca actacaaaac aacaccgccc gtcttgact ccgatggtc gtttttc	660
tattcgaagc tcaccgtaga caagtgcagg tggcagcagg gcaacgttt ttctgtctca	720
gtgtatgcattt aggccttca caatcactat acgcagaaaa gcctgagcct gtcaccgggg	780
aagttaa	786

<210> 4

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 4

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15
Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly Glu Pro Lys

Ser-Cys-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Cys-Pro-Pro-Cys-Pro-Ala-Pro-Glu-Lys

35 40 45

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

50 55 60

69 70 75 80

Ser HIS Glu ASP Pro Glu Val Lys Phe Asn Ile Tyr Val Asp Gly Val

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

100 105 110

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

130	135	140
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
145	150	155
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln		
165	170	175
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
180	185	190
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
195	200	205
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu		
210	215	220
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		
225	230	235
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		
245	250	255
Leu Ser Pro Gly Lys		
260		

<210

> 5

<211> 1410

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

atgaaatgct cgtgggtgat cttttcctt atggcgtag taaccggagt aaactccgag	60
gtccagctcg tcgaatccgg tggcggcttg gtgcagccgg gtgggtcggt gcgactgtcg	120
tgcgcagcgt cgggttaa catcaaagac acctataatcc actgggtgag gcaatcgccc	180
ggaaaggggc tcgaatgggt agccagaatc taccctacga atggttatac tcgatatgcg	240
gactccgtga aaggaagatt caccatcagc gcagatacgt caaaaaacac tgcatacac	300
cagatgaata gcattcgggc ggaggacacg gcatctact actgtagccg gtgggtgg	360

gacgggttct atgcgatgga ctactgggaa cagggacgc ttgttaacggc cagctcgcc	420
tcaacaaagg gacctacgt gttcccttg gtcctcat cgaatcaac gtccgggtgg	480

acggcggcat tgggtgtct tgtcaaggac tatttccccg agcccggtac agtctcggtgg	540
aactcgggtg cccttacaag cggcgtacat acgtttcccg ccgtgcgtcca atcatccgga	600
ctgtattccc ttcatccgt cgtgactgtg ccgtccgt cactcgaaac gcaaacttac	660
atttgaatg tcaaccacaa accgtcaaat acaaaggctcg ataagaaggt cgagccaaag	720
tcgtgtgata agacccacac atgccctccc tgtccagcgc cggagctgtt gggagggcct	780

tcaagtgttcc tcttccgccc caaacccaag gacaccctga tgattagccg cacacccgag	840
gtgacgtgtg tcgtcgctga tgtctcacat gaggaccgg aggttaagtt caactggtag	900
gtggatggag tcgaagtgca caacgcaaaa acaaaacctc ggaaagagca gtacaatagc	960
acgtacagag tagtcagcgt gctcaccgtg ctgcaccagg attggctcaa tgaaaaggag	1020
tacaagtgtta aagtgtcgaa taaggcgctg cctgccccca tcgaaaagac aattccaaa	1080
gctaaaggc aaccccgcgaa gccgcaagta tacaccctcc caccctcgcg cgatgaactg	1140
accaagaacc aggtgtcatt gacgtgtctc gtcaaggct tctatccgag cgacattgca	1200

gtagaatggg aaagcaacgg acagccggaa aacaactaca agactacacc gcctgtcctt	1260
gattcggatg gttccttctt tctttactca aaacctacag tcgacaaaatc gaggtggcag	1320
caggaaatg tggggatcgatg cagcgtgatg cacgaggcct tgcataatca ctatacacag	1380
aagtcggtt cactgtcgcc gggaaagttaa	1410

<210> 6

<211> 184

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180

<210> 7

<211> 184

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180

<210> 8

<211> 705

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

atggagacag acacgcttt gcttgggtg ttgttgttgg gggcccccgg ttcgacgggg 60

gatattcaga tgaccaggc accgatcctt ctctggcga gcgtggggga tagagtaacg 120

atcacgtgta gagcgtccca agacgtcaac acagctgtcg cgtggtatca gcagcggaca 180

aatggatcgc cgaggctcct gatctacagc gcatcatttc tctattcggg agtccccctcc 240

cgtttccg gatcgccgcag cggtaactgac ttcaccctca cgatttcctc cttcaaccg 300

gaagatatacg ctgattacta ctgtcagcag cactatacaa caccccccac tttcggagca 360

gggacaaaag tggagattaa gcgcactgta gcagccccct cggctttat cttccctcct 420

agcgcacgaac aattgaagtc agggaccgc tcggtggtat gcctgcttaa caactttac 480

ccacgggaag ccaaagtaca gtggaagggtg gataatgcgc tccagagcgg aaactccaa 540

gagagcgtga cagaacagga ctcgaaggat tcgacgtact cactcagctc aacgctgacc 600

ctgtcgaag cggactatga gaaacacaag gtctacgcgt gcggatgtac ccatcaggc 660

ctgagctccc ccgttaactaa gtcattcaac cgggtgaat gctaa 705

<210> 9

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 10

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 11

<211> 1440

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

tcactatagg ggaagcttgc cgccaccatg aaatgctcgt gggtgatctt tttccttatg	60
gcggtagtaa ccggagttaa ctccgaggtc cagctcgatcg aatccggtgg cggcttggtg	120
cagccgggtg ggtcggttgcg actgtcgatcg gcagcgtcg ggtttaacat caaagacacc	180
tataatccact gggtgaggca agcgcggga aaggggctcg aatgggtacg cagaatctac	240
cctacgaatg ttatactcg atatgcggac tccgtgaaag gaagattcac catcagcgca	300

gataacgtcca aaaacactgc atacctccag atgaatagcc ttccggcgaa ggacacggcg	360
gtctactact gtacgggtg ggggtgggac gggttctatg ccatggacta ctggggacag	420
gggacgcttg taacggtcag ctggcttagc acaaaggac cttagcgtttt tcccttgct	480
ccctccatcga aatcaacgatc cgggtggacg gcggcattgg ggtgttttcaaggactat	540
ttcccccggc ecgtgacagt ctctgttggac tcgggtgccctt tacaagcgg cgtacatacg	600
tttcccgccg tgctccaatc atccggactg tattccctt catccgtgt gactgtgccg	660
tcctcgac tcgaaacgca aacttacatt tgcaatgtca accacaaaacc gtcaaataca	720

aaggtcgata agaaggctcg gccaaagtgc tgtgataaga cccacacatg ccctccctgt	780
ccagcgcgg agctgttggg agggccttca gtgttctct tcccgccaa acccaaggac	840
accctgtatga ttacccgcac acccgagggt acgtgtgtcg tctgtatgt ctcacatgag	900
gaccggagg taaagttcaa ctggtagtgc gatggagtcg aagtgcacaa cgcaaaaaca	960
aaacctcgaa aagaggacta caatagcagc tacagatgtac tcaacgtgtt caccgtgtt	1020
caccaggatt ggctcaatgg aaaggactac aagtgtaaag tgtcaataa ggcgtgcct	1080
ccccccatcg aaaaacaaat ttccaaagct aaaggcaac cccgcggcc gcaagtatac	1140

accctccac ctcgcgcga tgaactgacc aagaaccagg tgcatttgc gtgtctcgatc	1200
aagggttctt atccgagcga cattgcagta gaatggaaa gcaacggaca gccggaaaac	1260
aactacaaga ctacaccgc tgccttgc tggatgtt ctttttttctt ttactcaaaa	1320
cttacagtgc acaaattcgag gtggcagcag ggaaatgtgt tttcgtgcag cgtatgcac	1380
gaggccttgc ataattacta tacacagaag tgcgtgtcac tgcgcggg aaagtaatga	1440

<210> 12

<211> 477

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Ser Leu Gly Lys Leu Ala Ala Thr Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe

1 5 10 15

Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Val

20 25 30

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

35 40 45

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly

115 120 125

Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

225	230	235	240
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys			
245	250	255	
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu			
260	265	270	
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu			
275	280	285	
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys			
290	295	300	
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys			
305	310	315	320
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu			
325	330	335	
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys			
340	345	350	
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys			
355	360	365	
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser			
370	375	380	
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys			
385	390	395	400
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln			
405	410	415	
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly			
420	425	430	
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln			
435	440	445	
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn			
450	455	460	
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
465	470	475	

<210> 13

<211> 730

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 13

ataggggaag ctgccgcca ccatggagac agacacgctt ttgcttggt tggttgtt	60
gtgggtcccc gttcgaccg gtgatattca gatgaccagg tcaccgtcat cccttcggc	120
gagcgtgggg gatagagtaa cgatcacgtg tagagcgtcc caagacgtca acacagctgt	180
cgcgtggtat cagcagaagc caggaaaagc gccgaagctc ctgatctaca gcgcattcatt	240

tcttattcg ggagtcccct cccgattttc cggatcgccg agcggtactg acttcacct	300
cacgatttcc tcccttcaac cggaaagattt tgctacttac tactgtcage agcaactatac	360
aacacccccc actttcgac aggggacaaa agtggagatt aagcggaccg tagcagcccc	420
ctcgtcttt atcttccctc ctagcgtacga acaattgaag tcagggaccg cctcggtgg	480
atgcctgctt aacaactttt acccacggga agccaaagta cagtggagg tggataatgc	540
gctccagagc ggaaactccc aagagagcgt gacagaacag gactcgaagg attcgacgta	600
ctcaactcagc tcaacgctga ccctgtcgaa agcggactat gagaaacaca aggtctacgc	660

gtgcgagggtg acccatcagg gcctgagctc ccccgtaact aagtattca accggggta	720
atgctaatga	730

<210> 14

<211> 240

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Gly Lys Leu Ala Ala Thr Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu

65	70	75	80
Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp			
85	90	95	
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr			
100	105	110	
Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr			
115	120	125	
Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe			
130	135	140	
Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys			
145	150	155	160
Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val			
165	170	175	
Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln			
180	185	190	
Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser			
195	200	205	
Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His			
210	215	220	
Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
225	230	235	240
<210> 15			
<211> 12			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic polypeptide			
<220><221> misc_feature			
<223> Residue at position 2 is D-glutamine			
<400> 15			
Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys			
1	5	10	
<210> 16			

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 16

Cys Gln Tyr Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

1 5 10

<210> 17

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is beta-beta-di-phenyl-Ala

<400> 17

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

1 5 10

<210> 18

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is beta-beta-di-phenyl-Ala

<400> 18

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

1 5 10

<210> 19

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is citrulline

<400> 19

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

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

<210> 20

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 20

Cys Gln Phe Asp Phe Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

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

<210> 21

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 21

Cys Gln Phe Asp Glu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

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

<210> 22

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 22

Cys Gln Phe Asp Tyr Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

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

<210> 23

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 23

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Gln Lys Cys

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

<210> 24

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 24

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Gln Leu Lys Cys

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

<210> 25

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 25

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

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

<210> 26

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 26

Cys Gln Ala Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

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

<210> 27

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 27

Cys Gln Phe Asp Ala Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

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

<210> 28

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 28

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Ala Arg Leu Lys Cys

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

<210> 29

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 29

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Ala Lys Cys

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

<210> 30

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 30

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Glu Lys Cys

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

<210> 31

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Acetylation

<400> 31

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys Gly Gly Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 32

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 32

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

1 5 10

<210> 33

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 33

Gly Gln His Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Gly

1 5 10

<210> 34

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 34

Gly Gln Asn Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Gly

1 5 10

<210> 35

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 35

Gly Gln Gln Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Gly

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

<210> 36

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is 2-bromo-L-phenylalanine

<400> 36

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

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

<210> 37

<211> 12

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is 3-bromo-L-phenylalanine

<400> 37

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

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

<210> 38

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is 4-bromo-L-phenylalanine

<400> 38

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

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

<210> 39

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is citrulline

<400> 39

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

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

<210> 40

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(9)

<223> Xaa is citrulline

<400> 40

Gly Gln Phe Asp Leu Ser Thr Xaa Xaa Leu Lys Gly

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

<210> 41

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is citrulline

<400> 41

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

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

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is 7-aminoheptanoic acid

<400> 42

Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Xaa

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

<210> 43

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(12)

<223> Xaa is is beta-alanine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> bAla

<400> 43

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

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

<210> 44

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dpr

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is iso-aspartic acid

<400> 44

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

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

<210> 45

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> bAla

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is iso-aspartic acid

<400>

> 45

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

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

<210> 46

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dpr

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is bAla

<400> 46

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

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

<210> 47

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 47

Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys

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

<210> 48

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 48

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

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

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is 7-aminoheptanoic acid

<400> 49

Gln Tyr Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Xaa

1 5 10

<210> 50

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is beta-azidoalanine

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is propargylglycine

<400> 50

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

1 5 10

<210> 51

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is beta-beta-di-phenyl-Ala

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is 7-aminoheptanoic acid

<400> 51

Gln Xaa Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Xaa

1 5 10

<210> 52

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> misc_feature

<223> Residue is D-glutamine

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is 7-aminoheptanoic acid

<400> 52

Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Xaa

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

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(4)

<223> Xaa is beta-beta-di-phenyl-Ala

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is 7-aminoheptanoic acid

<400> 53

Gln Xaa Asp Xaa Ser Thr Arg Arg Leu Lys Xaa

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

<210> 54

<211> 11

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is n-butyl-arginine

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is 7-aminoheptanoic acid

<400> 54

Gln Phe Asp Leu Ser Thr Xaa Arg Leu Lys Xaa

1 5 10

<210> 55

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 55

Ser Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Ser

1 5 10

<210> 56

<211> 594

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 56

catcatcatc atcatcacag cagcggcctg gtgccgcgcg gcagccatat ggcttagatg	60
tccggactcag aagtcaatca agaagctaag ccagaggtaa agccagaagt caaggcttag	120
actcacatca atttaaaggt gtccgatgga tcttcagaga tcttcttcaa gatcaaaaag	180
accacacttt taagaaggct gatggaagcg ttgcataaaa gacaggtaa ggaatggac	240
tccttaagat tcttgatcga cggattttaga attcaagctg atcagacccc tgaagatgg	300
gacatggagg ataacgatata tattgaggct cacagagaac agattggatgg atcctgccag	360

tttgcgttgc gcacccgccc tctgaaatgc ggtggcggtg gatccgaagt taccatcaa	420
gtcaacctga ttttcgcaga cggcaaaatc cagacggctg aatttaagg cacgttcgaa	480
gaagctacgg cgaaagcata tcgttacgctg gccctgtgg cgaaagtgaa cggcgaatac	540
acggcagacc tggaaagacgg cggcaatcac atgaacatca aattcgctgg cttaa	594

<210> 57

<211> 275

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 57

Gly Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys Gly Gly Ser

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

Arg Ser Gly Gly Thr Ser Gly Gly Ser Val Pro Gly Ser Gly Ser

20	25	30
----	----	----

Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser Glu Gly Ser Gly Gln

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

65	70	75	80
----	----	----	----

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

85	90	95
----	----	----

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

100	105	110
-----	-----	-----

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

115	120	125
-----	-----	-----

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

130	135	140
-----	-----	-----

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

165	170	175
-----	-----	-----

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

180	185	190
-----	-----	-----

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

195	200	205
-----	-----	-----

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

210	215	220
-----	-----	-----

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

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

245 250 255

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 260 265 270

Pro Gly Lys

275

<210> 58

<211> 320

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> misc_feature

<223> tetravalent-meditope-Fc

<400> 58

Gly Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys Gly Gly Ser

1 5 10 15

Arg Ser Gly Gly Thr Ser Gly Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Ser

20 25 30

Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser Glu Gly Ser Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

85 90 95

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

100 105 110

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

115 120 125

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

130 135 140

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

145	150	155	160
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
165	170	175	
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln			
180	185	190	
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
195	200	205	
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr			
210	215	220	
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu			
225	230	235	240
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser			
245	250	255	
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser			
260	265	270	
Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Arg Ser Gly Gly Thr Ser Ser Ser			
275	280	285	
Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly			
290	295	300	
Ser Ser Gly Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys Gly			
305	310	315	320
<210> 59			
<211> 210			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic polypeptide			
<400> 59			
Gly Pro Gly Gly Ser Asp Pro Gly Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg			
1	5	10	15
Arg Leu Arg Cys Gly Gly Ser Arg Ser Gly Gly Thr Ser Gly Thr Gly			
20	25	30	

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys

35 40 45

Ser Ser Glu Gly Ser Gly Gln Ala Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

85 90 95

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

145 150 155 160

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Arg Ser Gly Gly Thr Ser

165 170 175

Ser Ser Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly

180 185 190

Ser Gly Ser Ser Gly Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg

195 200 205

Cys Gly

210

<210> 60

<211> 726

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 60

aagcttgcgg ccaccatgga gacagacacg ctttgcttt gggtgttgtt gtttgtggtc 60

cccggttcga ccggtaaccgg tgacatcttg ttgacgcagt cccccgtcat tctgagcgtg 120

tccccggag	agcgggtatc	gtttcctgc	c _g agec _c tcgc	aagatataa	cactgcatt	180
gcatggtac	aacagcgac	aaacgggtcg	ccgagactgc	tcatctactc	agcctcg _{tc}	240
cttatagcg	gtgtgcctc	gagg _{tt} ctcg	ggatcacggt	caggaacgga	tttacactc	300
agcatcaatt	ccgtggaatc	agaggacatt	gcggactact	attgtcagca	gcactacacc	360

acaccaccga	c _c ttcggcgc	tg _{gg} gacgaaa	gtcgaaatca	agcggaccgt	agcagcccc	420
tcgg _{gt} ttta	tctccctcc	tagcgacgaa	caattgaagt	cagg _{gg} accgc	ctcggtggta	480
tgcctgctta	acaactttta	cccacggaa	gccaaagtac	agtggaaaggt	ggataatgcg	540
ctccagagcg	gaaactccca	agagagcgtg	acagaacagg	actcgaagga	ttcgacgtac	600
tcactcagct	caacgctgac	cctgtcgaaa	gcggactatg	agaaacacaa	ggtctacgcg	660
tgcgagg _{gt} ta	cccatcaggg	cctgagctcc	cccgttaacta	agt _{catt} caa	ccggggtgaa	720
tgctaa						726

<210> 61

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 61

Lys Leu Ala Ala Thr Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu

1 5 10 15

Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Thr Gly Asp Ile Leu Leu Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp

100 105 110

Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly
 115 120 125
 Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
 130 135 140
 Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
 145 150 155 160
 Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
 165 170 175
 Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
 180 185 190
 Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
 195 200 205
 Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
 210 215 220
 His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 225 230 235 240
 Cys

<210> 62

<211> 1425

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 62

aagcttgcgg ccaccatgaa atgctcggtt gttatctttt tccttatggc ggttagtaacc	60
ggaggtaact cccaagtaca gcttaagcag tcgggtccgg ggctggtgca gccatcgac	120
tctgtgtcaa tcacatgcac ggtgtcggtt ttcaacattt aagacaccta tatccactgg	180
gtccgacaat cccctggtaa agggctggag tggctcggtc ggatctaccc cacgaacgg	240
tacaccaggt ataacacgccc cttaacatcg agactttcaa ttaacgcggta taatagcaag	300

aatcagggtt tcttcaagat gaatagcctc cagtcaaattt acactgcaat ctactactgt	360
gccccgtggg gagggatgg cttttatgctt atggactatt gggggcaggaa aactttggtc	420
acagtaagct ccgttagcac aaaggacact agcgtgtttc cttggctcc ctcataaaaa	480

tcaacgtccg gtgggacggc ggcattgggg tgtttgtca aggactattt ccccgagccc	540
gtgacagtct cgtggaaactc gggtgccctt acaagcggcg tacatacgtt tcccgccgtg	600
ctccaaatcat ccggactgta ttcccttca tccgtcgta ctgtgccgtc ctcgtcactc	660
ggaacgcaa ctacatttgc caatgtcaac cacaaaccgt caaatacaaa ggtcgataag	720

aaggtcgagc caaagtctgt tgataagacc cacacatgcc ctccctgtcc agcggccggag	780
ctgttggag ggccttcagt gttccctttc cgcggccaaac ccaaggacac cctgtatgatt	840
agccgcacac ccgaggtgac gtgtgtcgac gtcgtatgtcacatgagga cccggaggtt	900
aagttaact ggtacgtgaa tggagtcgaa gtgcacaacg caaaaacaaa acctcggaa	960
gagcagtaca atagcacgtt cagagtagtc agcgtgtca ccgtgtcgca ccaggatgg	1020
ctcaatggaa aggagtacaa gtgtaaagtgc tcgataagg cgctgcctgc cccatcgaa	1080
aagacaattt ccaaagctaa agggcaaccc cgcgagccgc aagtatacac cctccaccc	1140

tcgcgcgatg aactgaccaa gaaccagggtg tcattgacgt gtctcgtaa gggcttctat	1200
ccgagcaca ttgcagtaga atggaaagc aacggacagc cgaaaaacaa ctacaagact	1260
acaccgcctg tccttgattt ggttgttcc ttcttcttt actcaaaact tacagtgcac	1320
aaatcgaggt ggcagcaggg aaatgtgttt tcgtgcagcg tgcgtgcacga ggccttgcatt	1380
aatcactata cacagaagtc gttgtcactg tcgccccggaa agtaa	1425

<210> 63

<211> 460

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 63

Lys Leu Ala Ala Thr Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly

65	70	75	80
Tyr Thr Arg Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Ala			
85	90	95	
Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser			
100	105	110	
Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe			
115	120	125	
Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
130	135	140	
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys			
145	150	155	160
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
165	170	175	
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
180	185	190	
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
195	200	205	
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
210	215	220	
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
225	230	235	240
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
245	250	255	
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
260	265	270	
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
275	280	285	
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
290	295	300	
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
305	310	315	320

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

325 330 335

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

340 345 350

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

355 360 365

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

405 410 415

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

420 425 430

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

435 440 445

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

450 455 460

<210> 64

<211> 167

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 64

Gly Pro Gly Gly Ser Asp Pro Gly Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg

1 5 10 15

Arg Leu Arg Cys Gly Gly Ser Arg Ser Gly Gly Thr Ser Gly Thr Gly

20 25 30

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys

35 40 45

Ser Ser Glu Gly Ser Gly Gln Ala Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

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

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

<210> 65
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide
<220><221> misc_feature
<223> Moxetumomab light chain variable (VL) region sequence
<400> 65
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr 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 Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Ile 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 Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp			
85		90	
Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100		105	
<210> 66			
<211> 476			

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> misc_feature

<223> Moxetumomab heavy chain sequence

<400> 66

Met	Glu	Val	Gln
Leu	Va	l	Leu
	Gl	U	Va
	Ser		l
	Gly		Y
	Gly		Leu
	Gly		Val
	Lys		Y
			Pro
			Gly

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

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

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

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

115	120	125	
Gly Pro Glu Gly Gly Ser Leu Ala Ala Leu Thr Ala His Gln Ala Cys			
130		135	
His Leu Pro Leu Glu Thr Phe Thr Arg His Arg Gln Pro Arg Gly Trp			

145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Leu Ala Ala Arg Leu Ser Trp Asn Gln Val Asp Gln Val Ile Arg

180 185 190

Asn Ala Leu Ala Ser Pro Gly Ser Gly Gly Asp Leu Gly Glu Ala Ile

195 200 205

Arg Glu Gln Pro Glu Gln Ala Arg Leu Ala Leu Thr Leu Ala Ala Ala

210 215 220

Glu Ser Glu Arg Phe Val Arg Gln Gly Thr Gly Asn Asp Glu Ala Gly

225 230 235 240

Ala Ala Asn Gly Pro Ala Asp Ser Gly Asp Ala Leu Leu Glu Arg Asn

245 250 255

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

260 265 270

Ser Thr Arg Gly Thr Gln Asn Trp Thr Val Glu Arg Leu Leu Gln Ala

275 280 285

His Arg Gln Leu Glu Glu Arg Gly Tyr Val Phe Val Gly Tyr His Gly

290 295 300

Thr Phe Leu Glu Ala Ala Gln Ser Ile Val Phe Gly Gly Val Arg Ala

305 310 315 320

Arg Ser Gln Asp Leu Asp Ala Ile Trp Arg Gly Phe Tyr Ile Ala Gly

325 330 335

Asp Pro Ala Leu Ala Tyr Gly Tyr Ala Gln Asp Gln Glu Pro Asp Ala

340 345 350

Arg Gly Arg Ile Arg Asn Gly Ala Leu Leu Arg Val Tyr Val Pro Arg

355 360 365

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

370 375 380

Glu Ala Ala Gly Glu Val Glu Arg Leu Ile Gly His Pro Leu Pro Leu

385 390 395 400

Arg Leu Asp Ala Ile Thr Gly Pro Glu Glu Glu Gly Arg Leu Glu
 405 410 415
 Thr Ile Leu Gly Trp Pro Leu Ala Glu Arg Thr Val Val Ile Pro Ser
 420 425 430

Ala Ile Pro Thr Asp Pro Arg Asn Val Gly Gly Asp Leu Asp Pro Ser
 435 440 445

Ser Ile Pro Asp Lys Glu Gln Ala Ile Ser Ala Leu Pro Asp Tyr Ala
 450 455 460

Ser Gln Pro Gly Lys Pro Pro Arg Glu Asp Leu Lys
 465 470 475

<210> 67

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> misc_feature

<223> Moxetumomab heavy chain variable (VH) region sequence

<400> 67

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

1 5 10 15

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ile

20 25 30

Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Cys Leu Glu Trp

35 40 45

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

50 55 60

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

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

Cys Ala Arg His Ser Gly Tyr Gly Thr His Trp Gly Val Leu Phe Ala
 100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115 120
 <210> 68
 <
 211> 238
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <400> 68
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser
 20 25 30
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Gly Glu Ser
 35 40 45
 Val Asp Ile Phe Gly Val Gly Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Thr
 50 55 60
 Asn Gly Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 65 70 75 80
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys
 100 105 110
 Gln Gln Thr Asn Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 115 120 125
 Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 130 135 140
 Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Ala Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
 145 150 155 160
 Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
 165 170 175
 Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser

180	185	190
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala		
195	200	205
Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly		
210	215	220
Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
225	230	235
<210> 69		
<211> 238		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		

<220><223> Synthetic polypeptide		
<400> 69		
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro		
1	5	10
Gly Ser Thr Gly Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser		
20	25	30
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Gly Glu Ser		
35	40	45
Val Asp Ile Phe Gly Val Gly Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro		

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

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly

210 215 220

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

225 230 235

<210> 70

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 70

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Pro Phe Gly Tyr Tyr Val Ser Asp Tyr Ala Met Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

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

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

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

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 71

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 71

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Ala

210

<210> 72

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 72

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr

50 55 60

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

65	70	75	80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala			
85	90	95	
Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly			
100	105	110	
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe			
115	120	125	
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu			
130	135	140	
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp			
145	150	155	160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu			
165	170	175	
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser			
180	185	190	
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro			
195	200	205	
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Pro Lys Ser			
210	215	220	
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu			
225	230	235	240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu			
245	250	255	
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser			
260	265	270	
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
275	280	285	
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr			
290	295	300	
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn			
305	310	315	320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Gly Lys

450

<210> 73

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 73

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50	55	60
Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65	70	75
Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro		80
	85	90
		95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
	100	105
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro		110
	115	120

<210> 74

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 74

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

<210> 75

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 75

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Val Gly Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Asn Gly Ser Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val

<210> 76

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 76

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

100 105 110

<210> 77

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 77

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 78

<211> 443

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(165)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (176)..(176)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (180)..(180)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (183)..(183)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (216)..(216)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (227)..(227)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (238)..(238)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (247)..(247)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (249)..(249)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (251)..(251)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
<222> (262)..(262)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> misc_feature
<222> (302)..(302)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> misc_feature
<222> (304)..(304)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> misc_feature
<222> (310)..(310)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
<222> (328)..(328)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> misc_feature
<222> (332)..(332)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> misc_feature
<222> (347)..(347)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> misc_feature
<222> (361)..(361)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> misc_feature
<222> (365)..(365)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
<222> (373)..(373)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> misc_feature
<222> (393)..(393)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (406)..(406)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (424)..(424)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (428)..(428)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (437)..(437)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 78

Gln Val Gln Xaa Gln Gln Ser Gly Ala Glu Xaa Ala Arg Pro Gly Ala

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

Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20	25	30
----	----	----

Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Xaa Asp Trp Xaa

35	40	45
----	----	----

Gly Ala Xaa Tyr Pro Gly Asp Gly Asn Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe

50	55	60
----	----	----

Lys Gly Lys Ala Thr Xaa Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65	70	75	80
----	----	----	----

Met Gln Xaa Ser Ser Xaa Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85	90	95
----	----	----

Ala Arg Gly Glu Gly Asn Tyr Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100	105	110
-----	-----	-----

Thr Xaa Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr

115	120	125
-----	-----	-----

Pro Xaa Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Xaa

130	135	140
-----	-----	-----

Gly Cys Xaa Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ser Xaa Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Xaa

165 170 175

Gln Ser Asp Xaa Tyr Thr Xaa Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser

195 200 205

Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Xaa Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys

210 215 220

Pro Cys Xaa Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Xaa Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Val Xaa Thr Xaa Thr Xaa Thr Pro Lys Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Xaa Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser

260 265 270

Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Xaa Pro Xaa

290 295 300

Met His Gln Asp Trp Xaa Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn

305 310 315 320

Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Xaa Glu Lys Thr Xaa Ser Lys Thr Lys

325 330 335

Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Xaa Pro Pro Pro Lys Glu

340 345 350

Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Xaa Thr Cys Asn Xaa Thr Asp Phe

355 360 365

Phe Pro Glu Asp Xaa Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala

370 375 380

Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Xaa Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr

385 390 395 400

Phe Val Tyr Ser Lys Xaa Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly
 405 410 415
 Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Xaa His Glu Gly Xaa His Asn His His
 420 425 430

Thr Glu Lys Ser Xaa Ser His Ser Pro Gly Lys

435 440

<210> 79

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 79

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser

180 185 190

Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser

195 200 205

Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

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

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

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

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 80

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 80

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser

180 185 190

Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser

195 200 205

Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

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

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

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

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 81

<211> 451

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130	135	140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		
145	150	155
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		
165	170	175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val		
180	185	190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His		
195	200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
210	215	220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
225	230	235
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
290	295	300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
305	310	315
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
325	330	335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
340	345	350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
355	360	365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
370	375	380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 82

<211> 451

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe
 20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Phe Ile Arg Asp Lys Ala Lys Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Asn Pro
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Val Thr Met Leu Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln

65 70 75 80

Phe Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Glu Gly His Thr Ala Ala Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

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

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

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

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

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

370	375	380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
385	390	395
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
405	410	415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
420	425	430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
435	440	445
Pro Gly Lys		
450		
<210> 83		
<211> 442		
<212> PRT		
<213> Mus musculus		
<400> 83		
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr		
20	25	30
Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu		
35	40	45
Gly Phe Ile Gly Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Glu Tyr Ser Ala		
50	55	60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ser Gln Ser Ile		
65	70	75
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala Thr Tyr		
85	90	95
Tyr Cys Thr Arg Asp Arg Gly Leu Arg Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly		
100	105	110
Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser		

115	120	125
-----	-----	-----

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val

130	135	140
-----	-----	-----

Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165	170	175
-----	-----	-----

Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro

180	185	190
-----	-----	-----

Ser Ser Pro Arg Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro

195	200	205
-----	-----	-----

Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Pro

210	215	220
-----	-----	-----

Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro

245	250	255
-----	-----	-----

Ile Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val

260	265	270
-----	-----	-----

Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr

275	280	285
-----	-----	-----

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

290	295	300
-----	-----	-----

Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser

325	330	335
-----	-----	-----

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

340	345	350
-----	-----	-----

Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val

355	360	365
-----	-----	-----

Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly
 370 375 380

Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp
 405 410 415
 Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His
 420 425 430
 Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg
 435 440

<210> 84

<211> 442

<212>

PRT

<213> Mus musculus

<400> 84

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ser Gln Ser Ile
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala Thr Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Thr Arg Asp Arg Gly Leu Arg Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
 115 120 125

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
 130 135 140
 Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
 180 185 190

 Ser Ser Pro Arg Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 195 200 205
 Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro
 245 250 255

 Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val
 260 265 270
 Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr
 275 280 285
 Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala
 290 295 300
 Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys
 305 310 315 320

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

370	375	380														
Lys	Thr	Glu	Leu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Glu	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	
385		390		395		400										
Gly	Ser	Tyr	Phe	Met	Tyr	Ser	Lys	Leu	Arg	Val	Glu	Lys	Lys	Asn	Trp	
405		410		415												
Val	Glu	Arg	Asn	Ser	Tyr	Ser	Cys	Ser	Val	Val	His	Glu	Gly	Leu	His	
420		425		430												
Asn	His	His	Thr	Thr	Lys	Ser	Phe	Ser	Arg							
435		440														
<210>	85															
<211>	453															
<212>																
PRT																
<213>	Homo sapiens															
<400>	85															
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
1		5		10		15										
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	
20		25		30												
Gly	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
35		40		45												
Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Ala	Asp	Phe	
50		55		60												
Lys	Arg	Arg	Phe	Thr	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Tyr	
65		70		75		80										
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
85		90		95												
Ala	Lys	Tyr	Pro	His	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Ser	His	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	
100		105		110												
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	
115		120		125												
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	

130	135	140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val		
145	150	155
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe		
165	170	175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val		
180	185	190
Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val		
195	200	205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys		
210	215	220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu		
225	230	235
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr		
245	250	255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val		
260	265	270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val		
275	280	285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		
290	295	300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		
305	310	315
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		
325	330	335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
340	345	350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln		
355	360	365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
370	375	380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Thr Thr
 385 390 395 400
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 86

<211> 448

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Asp Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Leu Arg Thr Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130	135	140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn		
145	150	155
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln		
165	170	175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser		
180	185	190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser		
195	200	205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr		
210	215	220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser		
225	230	235
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
245	250	255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro		
260	265	270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
275	280	285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
290	295	300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Glu Tyr		
305	310	315
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr		
325	330	335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
340	345	350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
355	360	365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
370	375	380

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 87

<211> 229

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

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

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

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

35 40 45

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

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

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

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

100 105 110

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

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210 215 220

His Thr Cys Ala Ala

225

<210

> 88

<211> 449

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Gln Tyr Asn Lys Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115	120	125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu		
130	135	140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
145	150	155
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro		
195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Ser Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Glu Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
355	360	365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
385	390	395
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
405	410	415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Asn His Glu		
420	425	430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
435	440	445
Lys		

<210>	89		
<211>	446		
<212>	PRT		
<213>	Homo sapiens		
<400>	89		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
20	25	30	
Arg Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	

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

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

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

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

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

355

360

365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370

375

380

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

385 390 395 400

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

405

410

415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420

425

430

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

435

440

445

<210> 90

<211> 448

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

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

1 5 10 15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

Ala Lys Asp Pro Gly Thr Thr Val Ile Met Ser Trp Phe Asp Pro Trp

100

105

110

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

115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr		
130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
145	150	155
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
165	170	175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
180	185	190
Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys		
210	215	220
Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser		
225	230	235
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
245	250	255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro		
260	265	270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
275	280	285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val		
290	295	300
Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
305	310	315
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr		
325	330	335
Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
340	345	350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
355	360	365

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

420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 91

<211> 448

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 91

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Ser Asn Tyr

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

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe
 50 55 60
 Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95
 Ala Arg Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110

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

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

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

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

 340 345 350
 Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

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

405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

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

435 440 445

<210> 92

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 92

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Ile Tyr Phe Tyr Gly Thr Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115

120

125

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

130

135

140

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

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165

170

175

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

180

185

190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195

200

205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210

215

220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245

250

255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260

265

270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275

280

285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290

295

300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325

330

335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340

345

350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355

360

365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450
 <210> 93
 <211> 447

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <400> 93
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Ser
 20 25 30
 Trp Ile Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Ser Asp Gly Glu Val His Tyr Asn Gln Asp Phe

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

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

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

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

340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

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

435 440 445

<210> 94

<211> 449

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 94

Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Lys Leu Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Leu Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Leu Phe Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115	120	125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu		
130	135	140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
145	150	155
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro		
195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
355	360	365

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

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 95
 <211> 443
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 95

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

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

100 105 110
 Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu

115	120	125
Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys		
130	135	140
Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser		
145	150	155
Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser		
165	170	175
Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp		
180	185	190
Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr		
195	200	205
Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys		
210	215	220
Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val		
225	230	235
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser		
245	250	255
Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp		
260	265	270
Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln		
275	280	285
Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser		
290	295	300
Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys		
305	310	315
Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile		
325	330	335
Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro		
340	345	350
Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met		
355	360	365

Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn

370 375 380

Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn

405 410 415

Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu

420 425 430

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg

435 440

<210> 96

<211> 443

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 96

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu

115 120 125

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

130	135	140
Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser		
145	150	155
Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser		
165	170	175
Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp		
180	185	190
Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr		
195	200	205
Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys		
210	215	220
Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val		
225	230	235
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser		
245	250	255
Pro Ile Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp		
260	265	270
Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln		
275	280	285
Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser		
290	295	300
Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys		
305	310	315
Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile		
325	330	335
Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro		
340	345	350
Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met		
355	360	365
Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn		
370	375	380

Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn
 405 410 415
 Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
 420 425 430
 His Asn His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg
 435 440
<210> 97
<211> 448
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 97
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145	150	155	160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln			
165	170	175	
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser			
180	185	190	
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser			
195	200	205	
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr			
210	215	220	
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser			
225	230	235	240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg			
245	250	255	
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro			
260	265	270	
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala			
275	280	285	
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val			
290	295	300	
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Glu Tyr			
305	310	315	320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr			
325	330	335	
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu			
340	345	350	
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys			
355	360	365	
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser			
370	375	380	
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp			
385	390	395	400

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

405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

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

435 440 445

<210> 98

<211> 399

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 98

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

20 25 30

Ser Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ala Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Met

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Pro Pro Ser Ser Leu Leu Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

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

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145	150	155	160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu			
165	170	175	
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser			
180	185	190	
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
195	200	205	
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu			
210	215	220	
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
225	230	235	240
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
245	250	255	
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
260	265	270	
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile			
275	280	285	
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro			
290	295	300	
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu			
305	310	315	320
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn			
325	330	335	
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser			
340	345	350	
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg			
355	360	365	
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu			
370	375	380	
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
385	390	395	
<210> 99			

<211> 450

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Gly Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser

180 185 190

Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser

195 200 205

Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Pro Lys Ser Cys Asp

210	215	220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly		
225	230	235
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
245	250	255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
260	265	270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
275	280	285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
290	295	300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
305	310	315
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
325	330	335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
340	345	350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
355	360	365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
370	375	380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
385	390	395
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		
405	410	415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		
420	425	430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
435	440	445
Gly Lys		
450		

<210> 100

<211> 450

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 100

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Gly Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser

180 185 190

Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser

195 200 205

Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Pro Lys Ser Cys Asp

210	215	220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly		
225	230	235
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
245	250	255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
260	265	270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
275	280	285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
290	295	300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
305	310	315
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
325	330	335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
340	345	350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
355	360	365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
370	375	380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
385	390	395
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		
405	410	415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		
420	425	430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
435	440	445
Gly Lys		
450		

<210> 101

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 101

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Gly Val Tyr Ala Met Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

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

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450
<210> 102
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<400> 102

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

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

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

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

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

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

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser

210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Gly Lys

450

<210> 103

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 103

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

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

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

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

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435

440

445

Pro Gly Lys

450

<210> 104

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 104

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 105

<211> 435

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 105

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

1	5	10	15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly			
20	25	30	
Asp Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu			
35	40	45	
Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser			
50	55	60	
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe			
65	70	75	80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr			
85	90	95	
Cys Val Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly			
100	105	110	
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe			
115	120	125	
Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu			
130	135	140	
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp			
145	150	155	160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu			
165	170	175	
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser			
180	185	190	
Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro			
195	200	205	
Ser Asn Thr Lys Val Asp Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Ala			
210	215	220	
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
225	230	235	240
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His			
245	250	255	

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

260 265 270

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe

275 280 285

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

290 295 300

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile

305 310 315 320

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

325 330 335

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

340 345 350

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

355 360 365

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

405 410 415

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

420 425 430

Pro Gly Lys

435

<210> 106

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 106

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Tyr Pro Tyr Tyr Gly Thr Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

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

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Leu

225 230

<210> 107

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 107

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

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

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450
 <210> 108

<211> 432

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 108

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Pro Gly Asn Asp Asp Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Arg Ser Tyr Tyr Gly His Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val

100 105 110

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

115 120 125

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys

130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val

195 200 205

Asp Lys Arg Val Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu

210 215 220

Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu
 225 230 235 240

Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 245 250 255

Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu
 260 265 270

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr
 275 280 285

Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser
 290 295 300

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro
 305 310 315 320

Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln
 325 330 335

Val Tyr Val Leu Pro Pro Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val
 340 345 350

Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val
 355 360 365

Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu
 370 375 380

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg
 385 390 395 400

Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val
 405 410 415

Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg
 420 425 430

<210> 109

<211> 432

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 109

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Asp Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
 20 25 30
 Ala Ile His Trp Ala Lys Gln Lys Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ser Pro Gly Asn Asp Asp Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Lys Arg Ser Tyr Tyr Gly His Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
 115 120 125
 Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
 130 135 140
 Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
 145 150 155 160
 Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
 180 185 190
 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
 195 200 205
 Asp Lys Arg Val Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu
 210 215 220
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu
 225 230 235 240
 Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

245	250	255	
Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu			
260	265	270	
Val His Thr Ala Gln Thr Gln His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr			
275	280	285	
Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser			
290	295	300	
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro			
305	310	315	320
Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln			
325	330	335	
Val Tyr Val Leu Pro Pro Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val			
340	345	350	
Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val			
355	360	365	
Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu			
370	375	380	
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg			
385	390	395	400
Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val			
405	410	415	
Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg			
420	425	430	
<210> 110			
<211> 448			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			

<220><223> Synthetic polypeptide
<220><221> VARIANT
<222> (1)..(1)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<400> 110

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

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

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

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

245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
385	390	395
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
405	410	415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
420	425	430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
435	440	445
<210> 111		
<211> 447		
<212> PRT		
<213> Mus musculus		
<400> 111		
Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala		
1	5	10
15		

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Ala Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260	265	270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
275	280	285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
290	295	300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
305	310	315
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile		
325	330	335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
340	345	350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
355	360	365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
370	375	380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
385	390	395
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
405	410	415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
420	425	430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
435	440	445
<210> 112		
<211> 447		
<212> PRT		
<213> Mus musculus		
<400> 112		
Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala		
1	5	10
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100	105	110
-----	-----	-----

Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115	120	125
-----	-----	-----

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130	135	140
-----	-----	-----

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

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

165	170	175
-----	-----	-----

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

180	185	190
-----	-----	-----

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195	200	205
-----	-----	-----

Thr Lys Val Asp Lys Lys Ala Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210	215	220
-----	-----	-----

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

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245	250	255
-----	-----	-----

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260	265	270
-----	-----	-----

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

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

340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

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

435 440 445

<210> 113

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 113

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20	25	30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln		
100	105	110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val		
115	120	125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala		
130	135	140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
145	150	155
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
165	170	175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
180	185	190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys		
195	200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Pro Lys Ser Cys		
210	215	220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
225	230	235
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
260	265	270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275

280

285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290

295

300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325

330

335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340

345

350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

355

360

365

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

370

375

380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

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

405

410

415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420

425

430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435

440

445

Pro Gly Lys

450

<210> 114

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 114

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

1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr			
20	25	30	
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val			
50	55	60	
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln			
100	105	110	
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val			
115	120	125	
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala			
130	135	140	
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser			
145	150	155	160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val			
165	170	175	
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro			
180	185	190	
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys			
195	200	205	
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Pro Lys Ser Cys			
210	215	220	
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly			
225	230	235	240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
245	250	255	

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

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

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 115

<211> 449

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 115

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ile Met Ser Pro Val Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Gln Val Thr Met Ser Val Asp Lys Ser Ile Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Asn Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Arg Pro Gly Gln Gly Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

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

<210> 116
<211> 455
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 116

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Ile Thr Met Val Arg Gly Val Met Lys Asp Tyr Phe

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 117		
<211> 448		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic polypeptide		

<400> 117

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

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

Arg Leu Asp Gly Tyr Tyr Phe Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Leu Gly Ala Pro Ser
 225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325 330 335

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

340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

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

405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

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

435 440 445

<210> 118

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 118

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

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

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

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Val Arg Tyr Asp His Tyr Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100	105	110
-----	-----	-----

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

115	120	125
-----	-----	-----

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

130	135	140
-----	-----	-----

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165	170	175
-----	-----	-----

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

180	185	190
-----	-----	-----

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195	200	205
-----	-----	-----

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210	215	220
-----	-----	-----

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
385	390	395
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
405	410	415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
420	425	430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
435	440	445
<210> 119		
<211> 447		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic polypeptide		
<400> 119		

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Arg Val Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245	250	255
-----	-----	-----

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260	265	270
-----	-----	-----

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275	280	285
-----	-----	-----

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290	295	300
-----	-----	-----

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305	310	315
-----	-----	-----

320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325	330	335
-----	-----	-----

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

340	345	350
-----	-----	-----

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355	360	365
-----	-----	-----

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370	375	380
-----	-----	-----

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385	390	395
-----	-----	-----

400

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

405	410	415
-----	-----	-----

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420	425	430
-----	-----	-----

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

435	440	445
-----	-----	-----

<210> 120

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 120

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 121

<211> 447

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

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

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Glu Asn Glu Ile Val Tyr Ala Gln Arg Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85	90	95
----	----	----

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

100	105	110
-----	-----	-----

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115	120	125
-----	-----	-----

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

130	135	140
-----	-----	-----

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165	170	175
-----	-----	-----

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

180	185	190
-----	-----	-----

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195	200	205
-----	-----	-----

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210	215	220
-----	-----	-----

Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245	250	255
-----	-----	-----

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

260	265	270
-----	-----	-----

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275	280	285
-----	-----	-----

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290	295	300
-----	-----	-----

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

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

325	330	335
-----	-----	-----

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 122

<211> 451

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Pro Arg Gly Ala Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys

195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu

210 215 220

Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340	345	350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser		
355	360	365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
370	375	380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
385	390	395
Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
405	410	415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
420	425	430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
435	440	445
Pro Gly Lys		
450		
<210> 123		
<211> 448		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 123		
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu		
1	5	10
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Ser Phe Ser Gly Tyr		
20	25	30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile		
35	40	45
Gly Glu Ile Asn His Gly Gly Tyr Val Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Glu		
50	55	60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu		
65	70	75
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala		

85	90	95
----	----	----

Arg Asp Tyr Gly Pro Gly Asn Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly

100	105	110
-----	-----	-----

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

115	120	125
-----	-----	-----

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

130	135	140
-----	-----	-----

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

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165	170	175
-----	-----	-----

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

180	185	190
-----	-----	-----

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His

195	200	205
-----	-----	-----

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly

210	215	220
-----	-----	-----

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245	250	255
-----	-----	-----

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro

260	265	270
-----	-----	-----

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275	280	285
-----	-----	-----

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

290	295	300
-----	-----	-----

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

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

325	330	335
-----	-----	-----

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 124

<211> 451

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

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

85 90 95

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

340	345	350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser		
355	360	365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
370	375	380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
385	390	395
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
405	410	415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
420	425	430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
435	440	445
Pro Gly Lys		
450		
<210> 125		
<211> 214		
<212> PRT		
<213> Mus musculus		
<220><221> VARIANT		
<222> (21)..(117)		
<223> Xaa is isoleucine or leucine		
<220><221>		
> misc_feature		
<222> (125)..(125)		
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid		
<220><221> misc_feature		
<222> (136)..(136)		
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid		
<220><221> misc_feature		
<222> (144)..(144)		
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid		
<220><221> misc_feature		
<222> (150)..(150)		

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (160)..(160)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220

><221> misc_feature

<222> (179)..(179)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (181)..(181)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (205)..(205)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 125

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Xaa Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Xaa Tyr Ser Tyr

20 25 30

Xaa Ala Trp His Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Xaa Xaa Val

35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Xaa Ala Gly Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Ser Xaa Lys Xaa Lys Ser Xaa Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Xaa Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Xaa Phe Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Xaa Glu Xaa Lys Arg Ala Asp Ala Ala

100 105 110

Pro Thr Val Ser Xaa Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Xaa Thr Ser Gly

115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Xaa Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Xaa

130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Xaa Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Xaa

145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser

165 170 175

Ser Thr Xaa Thr Xaa Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr

180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Xaa Val Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 126

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 126

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Met Gly Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala

100 105 110

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

115	120	125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile		
130	135	140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu		
145	150	155
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser		
165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr		
180	185	190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser		
195	200	205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys		
210		
<210> 127		
<211> 214		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic polypeptide		
<400> 127		
Asp Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Leu Gly		
1	5	10
Asp Thr Val Ser Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Asn		
20	25	30
Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Met Gly Leu Ile		
35	40	45
Tyr Tyr Gly Thr Asn Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Ala Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Asp Ser		
65	70	75
80		
Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Leu Pro Tyr		
85	90	95
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala		

100	105	110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly		
115	120	125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile		
130	135	140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu		
145	150	155
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser		
165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr		
180	185	190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser		
195	200	205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys		
210		
<210> 128		
<211> 214		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 128		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr		
20	25	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
35	40	45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65	70	75
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr		
85	90	95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

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

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 129

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 129

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

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

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

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

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

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

100	105	110
-----	-----	-----

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

115	120	125
-----	-----	-----

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

130	135	140
-----	-----	-----

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

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

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

165	170	175
-----	-----	-----

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

180	185	190
-----	-----	-----

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

195	200	205
-----	-----	-----

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 130

<211> 213

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 130

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

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Tyr Ile

20	25	30
----	----	----

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Ser Trp Ile Tyr

35	40	45
----	----	----

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

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

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

Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr		
180	185	190
Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe		
195	200	205
Asn Arg Asn Glu Cys		
210		

<210> 131
<211> 213
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 131

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

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

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Trp Ser Ser Lys Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn

130 135 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn

145 150 155 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser

165 170 175

Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr

180 185 190

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 132

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 132

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 133

<211> 394

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 133

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Asp Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Leu Arg Thr Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser

195 200 205

Ile Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro

210 215 220

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser

260	265	270
-----	-----	-----

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

275	280	285
-----	-----	-----

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

290	295	300
-----	-----	-----

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

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

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

325	330	335
-----	-----	-----

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

340	345	350
-----	-----	-----

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

355	360	365
-----	-----	-----

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

370	375	380
-----	-----	-----

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

385	390
-----	-----

<210> 134

<211> 214

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

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

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

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

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 135

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 135

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser		
65	70	75
Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr		
85	90	95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala		
100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
115	120	125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
145	150	155
160		
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
195	200	205
Phe Asn Arg Gly Ala		
210		
<210> 136		
<211> 215		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<		
220><223> Synthetic polypeptide		
<400> 136		
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser		
20	25	30
Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp		

35	40	45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser		
50	55	60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln		
65	70	75
Pro Glu Asp Ser Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Asn Arg Tyr Pro		
85	90	95
Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala		
100	105	110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser		
115	120	125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Glu Ala Lys		
130	135	140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu		
145	150	155
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser		
165	170	175
Thr Leu Thr Leu Ser Pro Arg Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val		
180	185	190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys		
195	200	205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	
<210> 137		
<211> 213		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic polypeptide		
<400> 137		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Leu Thr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210

> 138

<211> 215

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Gly Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 139

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 139

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 140

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 140

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210
<210> 141
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 141

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

195

200

205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 142

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 142

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Arg Phe Met Ser Thr Thr Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Met Gln Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 143

<211> 209

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 143

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165	170	175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala		
180	185	190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe		
195	200	205

Asn

<210> 144
<211> 209
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 144

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

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

115	120	125	
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys			
130	135	140	
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu			
145	150	155	160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn

<210> 145

<211> 215

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 146

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 146

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val His Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

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

180 185 190
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 147

<211> 213

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 147

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30
 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser
 50 55 60

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

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

115	120	125
Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn		
130	135	140
Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn		
145	150	155
Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser		
165	170	175
Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr		
180	185	190
Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe		
195	200	205
Asn Arg Asn Glu Cys		
210		
<210		
> 148		
<211> 213		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic polypeptide		
<400> 148		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Thr Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr		
20	25	30
Met Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile		
35	40	45
His Tyr Thr Ser Ala Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65	70	75
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Trp Thr		
85	90	95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro		

100	105	110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr		
115	120	125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys		
130	135	140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu		
145	150	155
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser		
165	170	175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala		
180	185	190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe		
195	200	205
Asn Arg Gly Glu Cys		
210		
<210> 149		
<211> 214		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 149		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1	5	10
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr		
20	25	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile		
35	40	45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro		
65	70	75
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile		

85	90	95	
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			
100	105	110	
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly			
115	120	125	
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala			
130	135	140	
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln			
145	150	155	160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser			
165	170	175	
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr			
180	185	190	
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser			
195	200	205	
Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
210			

<210>	150		
<211>	218		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic polypeptide		
<400>	150		
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp			
20	25	30	
Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro			
35	40	45	
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser			
50	55	60	
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser			

65	70	75	80
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His			
85	90	95	
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg			
100	105	110	
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln			
115	120	125	
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr			
130	135	140	
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser			
145	150	155	160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr			
165	170	175	
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys			
180	185	190	
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro			
195	200	205	
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
210	215		
<210> 151			
<211> 214			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 151			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr			
20	25	30	
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
35	40	45	
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
50	55	60	

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 152

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 152

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

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

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

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

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

100	105	110
-----	-----	-----

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

115	120	125
-----	-----	-----

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

130	135	140
-----	-----	-----

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

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

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

165	170	175
-----	-----	-----

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

180	185	190
-----	-----	-----

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

195	200	205
-----	-----	-----

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210	215	220
-----	-----	-----

<210> 153

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 153

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

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile

20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 154

<211> 210

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 154

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

1	5	10	15												
Glu	Thr	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Asn	Ile	Tyr	Ser	Asn
				20						25					30
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Gln	Gly	Lys	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Val
					35					40					45
Tyr	Ala	Ala	Thr	Asn	Leu	Ala	Asp	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
					50			55			60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Tyr	Ser	Leu	Lys	Ile	Asn	Ser	Leu	Gln	Ser
					65			70		75			80		
Glu	Asp	Phe	Gly	Ser	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Phe	Trp	Gly	Thr	Pro	Tyr
					85			90			95				
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Asp	Ala	Ala
					100			105			110				
Pro	Thr	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
					115			120			125				
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
					130			135			140				
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
					145			150		155			160		
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
					165			170			175				
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
					180			185			190				
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser
					195			200			205				
Phe	Asn														
	210														
<210>	155														
<211>	210														
<212>	PRT														
<213>	Mus musculus														
<400>	155														

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn

210

<210> 156

<211> 214

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 156

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 157

<211> 210

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 157

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Arg

210

<210> 158

<211> 210

<212

> PRT

<213> Mus musculus

<400> 158

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Arg

210

<210> 159

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 159

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

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

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

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

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

100	105	110
-----	-----	-----

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

115	120	125
-----	-----	-----

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

130	135	140
-----	-----	-----

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

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

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

165	170	175
-----	-----	-----

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

180	185	190
-----	-----	-----

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 160

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 160

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 161

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 161

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 162
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 162

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

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

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

145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
<210> 163
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<400> 163
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Asn Tyr

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

 85 90 95
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130	135	140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser		
145	150	155
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr		
165	170	175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys		
180	185	190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro		
195	200	205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	

<210> 164

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 164

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Gln Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 165

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 165

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Tyr Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 166
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <400> 166
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
 20 25 30

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

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

85 90 95

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

<210> 167

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Gly Ser Asn Ile Gly Ala Pro

20 25 30

Tyr Asp Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr His Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Val Glu Ala Gly

85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Le

100 105

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

115 120

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 168

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
195	200	205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210		
<210> 169		
<211> 216		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 169		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1	5	10
15		
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr		
20	25	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile		
35	40	45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro		
65	70	75
80		
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro		
85	90	95
Ala Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val		
100	105	110
Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys		
115	120	125
Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg		
130	135	140
Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn		
145	150	155
160		

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 170

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210
<210> 171
<211> 221
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 171

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

35 40 45

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

100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser

210 215 220
<210> 172
<211> 321
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220><221>

misc_feature
<223> CD23 protein sequence
<400> 172
Met Glu Glu Gly Gln Tyr Ser Glu Ile Glu Glu Leu Pro Arg Arg Arg
1 5 10 15
Cys Cys Arg Arg Gly Thr Gln Ile Val Leu Leu Gly Leu Val Thr Ala
20 25 30
Ala Leu Trp Ala Gly Leu Leu Thr Leu Leu Leu Trp His Trp Asp
35 40 45
Thr Thr Gln Ser Leu Lys Gln Leu Glu Glu Arg Ala Ala Arg Asn Val

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

Leu Asn Gly Leu Gln Ala Asp Leu Ser Ser Phe Lys Ser Gln Glu Leu

115 120 125

Asn Glu Arg Asn Glu Ala Ser Asp Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Glu

130 135 140

Val Thr Lys Leu Arg Met Glu Leu Gln Val Ser Ser Gly Phe Val Cys

145 150 155 160

Asn Thr Cys Pro Glu Lys Trp Ile Asn Phe Gln Arg Lys Cys Tyr Tyr

165 170 175

Phe Gly Lys Gly Thr Lys Gln Trp Val His Ala Arg Tyr Ala Cys Asp

180 185 190

Asp Met Glu Gly Gln Leu Val Ser Ile His Ser Pro Glu Glu Gln Asp

195 200 205

Phe Leu Thr Lys His Ala Ser His Thr Gly Ser Trp Ile Gly Leu Arg

210 215 220

Asn Leu Asp Leu Lys Gly Glu Phe Ile Trp Val Asp Gly Ser His Val

225 230 235 240

Asp Tyr Ser Asn Trp Ala Pro Gly Glu Pro Thr Ser Arg Ser Gln Gly

245 250 255

Glu Asp Cys Val Met Met Arg Gly Ser Gly Arg Trp Asn Asp Ala Phe

260 265 270

Cys Asp Arg Lys Leu Gly Ala Trp Val Cys Asp Arg Leu Ala Thr Cys

275 280 285

Thr Pro Pro Ala Ser Glu Gly Ser Ala Glu Ser Met Gly Pro Asp Ser

290 295 300

Arg Pro Asp Pro Asp Gly Arg Leu Pro Thr Pro Ser Ala Pro Leu His

305 310 315 320

Ser

<210> 173

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 173

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

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

<210> 174

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 174

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

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

<210> 175

<211> 847

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> CD22 protein sequence

<400> 175

Met His Leu Leu Gly Pro Trp Leu Leu Leu Leu Val Leu Glu Tyr Leu

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

Ala Phe Ser Asp Ser Ser Lys Trp Val Phe Glu His Pro Glu Thr Leu

20	25	30
----	----	----

Tyr Ala Trp Glu Gly Ala Cys Val Trp Ile Pro Cys Thr Tyr Arg Ala

35	40	45
----	----	----

Leu Asp Gly Asp Leu Glu Ser Phe Ile Leu Phe His Asn Pro Glu Tyr

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Asp Lys Asn Lys Asn Cys Thr Leu Ser Ile His Pro Val His Leu Asn

100	105	110
Asp Ser Gly Gln Leu Gly Leu Arg Met Glu Ser Lys Thr Glu Lys Trp		
115	120	125
Met Glu Arg Ile His Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro His		
130	135	140
Ile Gln Leu Pro Pro Glu Ile Gln Glu Ser Gln Glu Val Thr Leu Thr		
145	150	155
Cys Leu Leu Asn Phe Ser Cys Tyr Gly Tyr Pro Ile Gln Leu Gln Trp		
165	170	175
Leu Leu Glu Gly Val Pro Met Arg Gln Ala Ala Val Thr Ser Thr Ser		
180	185	190
Leu Thr Ile Lys Ser Val Phe Thr Arg Ser Glu Leu Lys Phe Ser Pro		
195	200	205
Gln Trp Ser His His Gly Lys Ile Val Thr Cys Gln Leu Gln Asp Ala		
210	215	220
Asp Gly Lys Phe Leu Ser Asn Asp Thr Val Gln Leu Asn Val Lys His		
225	230	235
Thr Pro Lys Leu Glu Ile Lys Val Thr Pro Ser Asp Ala Ile Val Arg		
245	250	255
Glu Gly Asp Ser Val Thr Met Thr Cys Glu Val Ser Ser Asn Pro		
260	265	270
Glu Tyr Thr Thr Val Ser Trp Leu Lys Asp Gly Thr Ser Leu Lys Lys		
275	280	285
Gln Asn Thr Phe Thr Leu Asn Leu Arg Glu Val Thr Lys Asp Gln Ser		
290	295	300
Gly Lys Tyr Cys Cys Gln Val Ser Asn Asp Val Gly Pro Gly Arg Ser		
305	310	315
Glu Glu Val Phe Leu Gln Val Gln Tyr Ala Pro Glu Pro Ser Thr Val		
325	330	335
Gln Ile Leu His Ser Pro Ala Val Glu Gly Ser Gln Val Glu Phe Leu		
340	345	350

Cys Met Ser Leu Ala Asn Pro Leu Pro Thr Asn Tyr Thr Trp Tyr His

355 360 365

Asn Gly Lys Glu Met Gln Gly Arg Thr Glu Glu Lys Val His Ile Pro

370 375 380

Lys Ile Leu Pro Trp His Ala Gly Thr Tyr Ser Cys Val Ala Glu Asn

385 390 395 400

Ile Leu Gly Thr Gly Gln Arg Gly Pro Gly Ala Glu Leu Asp Val Gln

405 410 415

Tyr Pro Pro Lys Lys Val Thr Thr Val Ile Gln Asn Pro Met Pro Ile

420 425 430

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

435 440 445

Pro Ser Val Thr Arg Tyr Glu Trp Lys Pro His Gly Ala Trp Glu Glu

450 455 460

Pro Ser Leu Gly Val Leu Lys Ile Gln Asn Val Gly Trp Asp Asn Thr

465 470 475 480

Thr Ile Ala Cys Ala Ala Cys Asn Ser Trp Cys Ser Trp Ala Ser Pro

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

Cys Asp Phe Ser Ser Ser His Pro Lys Glu Val Gln Phe Phe Trp Glu

530 535 540

Lys Asn Gly Arg Leu Leu Gly Lys Glu Ser Gln Leu Asn Phe Asp Ser

545 550 555 560

Ile Ser Pro Glu Asp Ala Gly Ser Tyr Ser Cys Trp Val Asn Asn Ser

565 570 575

Ile Gly Gln Thr Ala Ser Lys Ala Trp Thr Leu Glu Val Leu Tyr Ala

580 585 590

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

595 600 605

Gly Lys Ser Ala Thr Leu Thr Cys Glu Ser Asp Ala Asn Pro Pro Val

610 615 620

Ser His Tyr Thr Trp Phe Asp Trp Asn Asn Gln Ser Leu Pro Tyr His

625 630 635 640

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

645 650 655

Tyr Trp Cys Gln Gly Thr Asn Ser Val Gly Lys Gly Arg Ser Pro Leu

660 665 670

Ser Thr Leu Thr Val Tyr Ser Pro Glu Thr Ile Gly Arg Arg Val

675 680 685

Ala Val Gly Leu Gly Ser Cys Leu Ala Ile Leu Ile Leu Ala Ile Cys

690 695 700

Gly Leu Lys Leu Gln Arg Arg Trp Lys Arg Thr Gln Ser Gln Gln Gly

705 710 715 720

Leu Gln Glu Asn Ser Ser Gly Gln Ser Phe Phe Val Arg Asn Lys Lys

725 730 735

Val Arg Arg Ala Pro Leu Ser Glu Gly Pro His Ser Leu Gly Cys Tyr

740 745 750

Asn Pro Met Met Glu Asp Gly Ile Ser Tyr Thr Thr Leu Arg Phe Pro

755 760 765

Glu Met Asn Ile Pro Arg Thr Gly Asp Ala Glu Ser Ser Glu Met Gln

770 775 780

Arg Pro Pro Pro Asp Cys Asp Asp Thr Val Thr Tyr Ser Ala Leu His

785 790 795 800

Lys Arg Gln Val Gly Asp Tyr Glu Asn Val Ile Pro Asp Phe Pro Glu

805 810 815

Asp Glu Gly Ile His Tyr Ser Glu Leu Ile Gln Phe Gly Val Gly Glu

820 825 830

Arg Pro Gln Ala Gln Glu Asn Val Asp Tyr Val Ile Leu Lys His

835 840 845

<210> 176

<211> 3300

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> CD22 nucleotide sequence

<400> 176

acttctcctt ttgctcttag atgctgccag ggtccctgaa gagggaaagac acgcggaaac	60
aggcttgac ccagacacga caccatgcat ctccctcgcc cctggctct gctcctggtt	120

ctagaataact tggctttctc tgactcaagt aaatgggtt ttgagcaccc taaaaccctc	180
tacgcctggg agggggcctg cgtctggatc ccctgcacct acagagccct agatgggtac	240
ctggaaagct tcatacctgtt ccacaatcct gagtataaca agaacaccc taaatgttgc	300
gggacaagac tctatgaaag cacaaggat gggaaaggta cttctgagca gaaaagggtg	360
caattccctgg gagacaagaa taagaactgc acactgagta tccaccggc gcacctcaat	420
gacagtggtc agctggggct gaggatggag tccaagactg agaaatggat ggaacgaata	480
cacctaatacg tctctgaaag gcctttcca cctcatatcc agtcctctcc agaaattcaa	540

gagtcccagg aagtcaact gacctgctt ctgaatttct cctgctatgg gtatccgatc	600
caattgcagt ggctcctaga ggggttcca atgaggcagg ctgctgtcac ctgcacctcc	660
ttgaccatca agtctgtctt cacccggagc gagctcaagt tctccccaca gtggagtac	720
catggaaaga ttgtgacctg ccagcttcag gatgcagatg ggaagttctt ctccaatgac	780
acgggtgcagc tgaacgtgaa gcacaccccg aagttggaga tcaaggtcac tcccagtat	840
gccatagtga gggaggggga ctctgtgacc atgacctgac aggtcagcag cagcaacccg	900
gagttacacga cggtatcctg gctcaaggat gggacctcgc tgaagaagca gaatacatcc	960

acgctaaacc tgcgcgaagt gaccaaggac cagagtggaa agtactgctg tcaggctcc	1020
aatgacgtgg gccgggaag gtcggaaagaa gtgttcctgc aagtgcagta tgcccccggaa	1080
ccttccacgg ttcatgcactt ccactcacgg gctgtggagg gaagtcaagt cgagtttctt	1140
tgcacatgtcac tggccaatcc tttccaaca aattacacgt ggtaccacaa tggaaagaa	1200
atgcaggaa ggacagagga gaaagtccac atccaaaga tcccccctg gcacgcgtgg	1260
acttattcct gtgtggcaga aaacattttt ggtactggac agagggccc gggagctgag	1320
ctggatgtcc agtatacctcc caagaaggatg accacagtga ttcaaaaccc catggcatt	1380

cgagaaggag acacagtgac ctttcctgt aactacaatt ccagtaaccc cagtgttacc	1440
--	------

cggatgaat gaaacccca tggcgctgg gaggagccat cgcttgggt gctgaagatc caaaaacgttg gctggacaa cacaaccatc gcctgcgag ctgtaatag ttggtgctcg tggccccc ctgtgcgcct gaatgtccag tatgcccccc gagacgttag ggtccggaaa atcaagcccc ttccgagat tcactcttga aactcgatca gcctccaatg tgacttctca agcagccacc ccaaagaagt ccagttttc tggagaaaa atggcaggct tctggggaaa gaaagccagc tgaatttga ctccatctcc ccagaagatg ctggagatc cagctgtgg	1500 1560 1620 1680 1740 1800
gtgaacaact ccataggaca gacagcgtcc aaggcctgga cacttgaagt gctgtatgca cccaggagc tcgtgtgtc catgagcccg ggggaccaag tggatggaggg gaagagtgc accctgacct gtgagagcga cgcacccctt cccgtctccc actacaccctg gtttacttgg aataaccaaa gcctcccta ccacagccag aagctgagat tggagccggt gaaggtccag cactcgggtg cctactggtg ccaggggacc aacagtgtgg gcaaggcccg ttcgccttc agcacccctca ccgtctacta tagccggag accatcgatca ggcgagttgc tgtggactc gggtcctgcc tcgcctatc catcctggca atctgtggc tcaagcttca ggcacgttgg	1860 1920 1980 2040 2100 2160 2220
aagaggacac agagccagca ggggcttcag gagaatttca gcggccagag ctttttgt aggaataaaaa aggttagaag ggccccctc tctgaaggcc cccactccct gggatgtac aatccaatga tggaaatgg cattagctac accaccctgc gtttcccgat gatgaacata ccacgaactg gagatgcaga gtcctcagag atgcagagac ctcccccggat ctgcgtac acggtcactt attcagcatt gcacaagcgc caagtggcg actatgagaa cgtcatttca gattttccag aagatgaggg gattcattac tcagagctga tccagttgg ggtcgccgg cgccctcagg cacaagaaaa tgtggactat gtgtatccaa aacattgaca ctggatggc	2280 2340 2400 2460 2520 2580 2640
tgcagcagag gcactgggg cagcggggc caggaaatgc cccgagttt cccagacacc gccacatggc ttccctctgc ggcgtgtgc gcacacacac acacacacgc acacacac acacacactc acgtcgaga accttgcgc tggctcagag ccagtctttt tggtaggg aaccccaaac ctccaaaact cctgcctcg ttcttttca ctcccttgc tacccagaaa tccatctaaa tacctgcct gacatgcaca cctcccccgc ccccccaccac ggccactggc catctccacc cccagctgtc tggatccctc ctggatctg ctgtatca ttttccctc cttctccat ctctggcc ctctaccct gatctgacat cccactcac gaatattatg	2700 2760 2820 2880 2940 3000 3060
cccgatttct gcctctgagg gaaagccag aaaaggacag aaacgaagta gaaagggcc cagtcctggc ctggcttc ctttggatg gaggcattgc acggggagac gtacgtatca gcggccctt gactctgggg actccgggtt tgagatggac acactgggt ggattaaacct gccagggaga cagagctcac aataaaaaatg gctcagatgc cacttcaaag aaaaaaaaaa	3120 3180 3240 3300

<210> 177

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> misc_feature

<223> Epratuzumab light chain sequence

<400> 177

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Leu Phe Trp Ile Pro

1	5	10	15
Ala Ser Arg Gly Asp Val Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser			
20	25	30	
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser			
35	40	45	
Leu Ala Asn Ser Tyr Gly Asn Thr Phe Leu Ser Trp Tyr Leu His Lys			
50	55	60	
Pro Gly Lys Ala Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Ser Asn Arg Phe			
65	70	75	80
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe			
85	90	95	
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr			
100	105	110	
Cys Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys			
115	120	125	
Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro			
130	135	140	
Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu			
145	150	155	160
Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp			
165	170	175	
Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp			
180	185	190	

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys

195 200 205

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln

210 215 220

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230 235

<210> 178

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> misc_feature

<223> Epratuzumab heavy chain sequence

<400> 178

Met Asp Phe Gly Phe Ser Leu Val Phe Leu Ala Leu Ile Leu Lys Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe

35 40 45

Thr Asn Tyr Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Gly Ile Asn Pro Gly Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Arg

65 70 75 80

Arg Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser

85 90 95

Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Thr Arg Glu Gly Tyr Gly Asn Tyr Gly Ala Trp Phe Ala

115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

130	135	140
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu		
145	150	155
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro		
165	170	175
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr		
180	185	190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val		
195	200	205
Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn		
210	215	220
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser		
225	230	235
Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly		
245	250	255
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
260	265	270
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln		
275	280	285
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
290	295	300
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr		
305	310	315
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
325	330	335
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile		
340	345	350
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
355	360	365
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser		
370	375	380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val

420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

450 455 460

Leu Gly Lys

465

<210> 179

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> misc_feature

<223> Epratuzumab light chain variable (VL) region sequence

<400> 179

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Leu Leu Phe Trp Ile Pro

1 5 10 15

Ala Ser Arg Gly Asp Val Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser

35 40 45

Leu Ala Asn Ser Tyr Gly Asn Thr Phe Leu Ser Trp Tyr Leu His Lys

50 55 60

Pro Gly Lys Ala Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Ser Asn Arg Phe

65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

85	90	95
----	----	----

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr

100	105	110
-----	-----	-----

Cys Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

115	120	125
-----	-----	-----

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val

130	135	
-----	-----	--

<210> 180

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Ala(diphenyl)

<400> 180

Cys Gln Phe Asp Ala Ser Arg Arg Arg Leu Lys Cys

1	5	10
---	---	----

<210> 181

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Ala(diphenyl)

<400> 181

Cys Gln Ala Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

1	5	10
---	---	----

<210> 182

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 182

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 183

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> misc_feature

<223> Epratuzumab heavy chain variable (VH) region sequence

<400> 183

Met Asp Phe Gly Phe Ser Leu Val Phe Leu Ala Leu Ile Leu Lys Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe

35 40 45

Thr Asn Tyr Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Gly Ile Asn Pro Gly Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Arg

65 70 75 80

Arg Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser

85 90 95

Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Thr Arg Glu Gly Tyr Gly Asn Tyr Gly Ala Trp Phe Ala

115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

130 135 140

<210> 184

<211> 1488

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> CD23 gene sequence

<400> 184

aacggttca gctaggagc ggggagccca atagagttag aggc当地ata gaacaggaac	60
--	----

ttggaaacaag cagaatttag cataatgaat cctccaagcc aggagatcga ggagcttccc	120
--	-----

aggaggcggt gtgcaggcg tggacttag atcgtgctgc tggcttgtt gaccggcgt	180
---	-----

ctgtggctg ggcgtgtac tctgttctc ctgtggact gggacaccac acagagtcta	240
---	-----

aaacagctgg aagagaggc tgccggAAC gtctctcaag ttccaagaa cttgaaagc	300
---	-----

caccacggtg accagatggc gcagaaatcc cagtcacgc agatccaca ggaactggag	360
---	-----

gaacttcgag ctgaacagca gagattgaaa tctcaggact tggagctgtc ctggAACCTG	420
---	-----

aacgggttc aagcagatct gaggcgttca aagtccagg aattgaacga gaggaacgaa	480
---	-----

gcgttcaggatt tgctggaaag actccggag gaggtgacaa agctaaggat ggagttgcag	540
--	-----

gtgtccagcg gctttgtgtc caacacgtgc cctgaaaagt ggtcaattt ccaacggaaag	600
---	-----

tgctactact tcggcaaggg caccaaggc tgggtccacg cccggatgtc ctgtgacgac	660
--	-----

atggaaggc agctggtcag catccacagc ccggaggagc aggacttcct gaccaagcat	720
--	-----

gccagccaca ccggctcctg gattggcctt cggaacttgg acctgaaggg ggagttatc	780
--	-----

tgggtggatg ggagccacgt ggactacagc aactggctc cagggagcc caccagccgg	840
---	-----

agccaggcgc aggactgcgt gatgatgcgg ggctccgtc gctggAACGA cgccttgc	900
--	-----

gaccgttaagc tggcgccctg ggtgtgcgac cggctggcca catgcacgcc gccagccagc	960
--	-----

gaaggttccg cggagtccat gggacctgat tcaagaccag accctgacgg ccgcctgccc	1020
---	------

acccctctg cccctctcca ctcttgagca tggatacagc caggccaga gcaagaccct	1080
---	------

gaagaccccc aaccacggcc taaaagcctc ttgtggctg aaaggtccct gtgacatTTT	1140
--	------

ctgccaccca aacggaggca gtcgacacat ctcccgctcc tctatggccc ctgccttccc	1200
---	------

aggagtacac cccaacagca ccctctccag atggagtgcc cccaaacagc accctctcca	1260
---	------

gatgagagta caccccaaca gcaccctctc cagatgagag tacacccaa cagcacccctc	1320
---	------

tccagatgag agtacaccccc aacagcaccc tctccagatg cagccccatc tcctcagcac	1380
--	------

cccgaggacct ggttatcccc agtcaggatg gtgagtcctc ctgtccagcc tgcataata	1440
---	------

aaatggggca gtgtggcct cccacattt tcccttctt ggaaaaaa	1488
---	------

<210> 185

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> misc_feature

<223> Lumiliximab light chain variable (VL) region sequence plus leader

<400> 185

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

35 40 45

Gln Asp Ile Arg Tyr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val

65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr

85 90 95

Val Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln

100 105 110

Val Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

115 120 125

Lys

<210> 186

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<400> 186

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys

1 5 10

<210> 187

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<400> 187

Gly Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys

1 5 10

<210>

> 188

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<400> 188

Gly Pro Gly Gly Ser Asp Pro Gly Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg

1 5 10 15

Arg Leu Arg Cys

20

<210> 189

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<400> 189

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys Gly

1 5 10

<210> 190

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> Lumiliximab heavy chain variable (VH) region sequence plus leader

<400> 190

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Pro Leu Leu Lys Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Lys

20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Arg Phe

35 40 45

Thr Phe Asn Asn Tyr Tyr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Arg Ile Ser Ser Ser Gly Asp Pro Thr Trp

65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala

85 90 95

Asn Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Leu Thr Thr Gly Ser Asp Ser Trp Gly

115 120 125

Gln Gly Val Leu Val Thr Val Ser Ser

130 135

<210> 191

<211> 279

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> CD37 protein sequence

<400> 191

Met Ser Ala Gln Glu Ser Cys Leu Ser Leu Ile Lys Tyr Phe Leu Phe

1 5 10 15

Val Phe Asn Leu Phe Phe Val Leu Gly Ser Leu Ile Phe Cys Phe

20 25 30

Gly Ile Trp Ile Leu Ile Asp Lys Thr Ser Phe Val Ser Phe Val Gly

35 40 45

Leu Ala Phe Val Pro Leu Gln Ile Trp Ser Lys Val Leu Ala Ile Ser

50 55 60

Gly Ile Phe Thr Met Gly Ile Ala Leu Leu Gly Cys Val Gly Ala Leu

65 70 75 80

Lys Glu Leu Arg Cys Leu Leu Gly Leu Tyr Phe Gly Met Leu Leu Leu

85 90 95

Leu Phe Ala Thr Gln Ile Thr Leu Gly Ile Leu Ile Ser Thr Gln Arg

100 105 110

Ala Gln Leu Glu Arg Ser Leu Arg Asp Val Val Glu Lys Thr Ile Gln

115 120 125

Lys Tyr Gly Thr Asn Pro Glu Glu Thr Ala Ala Glu Glu Ser Trp Asp

130 135 140

Tyr Val Gln Phe Gln Leu Arg Cys Cys Gly Trp His Tyr Pro Gln Asp

145 150 155 160

Trp Phe Gln Val Leu Ile Leu Arg Gly Asn Gly Ser Glu Ala His Arg

165 170 175

Val Pro Cys Ser Cys Tyr Asn Leu Ser Ala Thr Asn Asp Ser Thr Ile

180 185 190

Leu Asp Lys Val Ile Leu Pro Gln Leu Ser Arg Leu Gly His Leu Ala

195 200 205

Arg Ser Arg His Ser Ala Asp Ile Cys Ala Val Pro Ala Glu Ser His

210 215 220

Ile Tyr Arg Glu Gly Cys Ala Gln Gly Leu Gln Lys Trp Leu His Asn

225 230 235 240

Leu Ile Ser Ile Val Gly Ile Cys Leu Gly Val Gly Leu Leu Glu Leu

245 250 255

Gly Phe Met Thr Leu Ser Ile Phe Leu Cys Arg Asn Leu Asp His Val

260 265 270

Tyr Asn Arg Leu Ala Tyr Arg

275

<210> 192

<211> 1263

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> CD37 gene sequence

<400> 192

ttccttctc ttcagctct cgtctctct ttctctcta gccttttct ttctccctgt	60
--	----

ctccccact gtcagcacct cttctgttg gtgagtggac cgcttacccc actaggtaaa	120
---	-----

gatgtcagcc caggagagct gcctcagcc catcaagtac ttctcttcg tttcaacct	180
--	-----

cttcttctc gtcctcgca gcctgatct ctgcgtggc atctggatcc tcattgacaa	240
---	-----

gaccagcttc gtgcctttg tggcgtggc cttcggtcct ctgcagatct ggtccaaagt	300
---	-----

cctggccatc tcaggaatct tcaccatggg catgccttc ctgggttgtg tggggccct	360
---	-----

caaggagctc cgctgcctcc tggcgtgtt tttggatg ctgctgtcc tggtgccac	420
--	-----

acagatcacc ctggaatcc tcatctccac tcagcggcc cagctggagc gaagcttgcg	480
---	-----

ggacgtcgta gagaaaacca tccaaaagta cggcaccaac cccgaggaga ccgcggccga	540
---	-----

ggagagctgg gactatgtgc agtccagct gcgtgtgc ggctggact acccgagga	600
--	-----

ctgggtccaa gtccatcc tgagaggtaa cgggtggag gcgcaccgcg tgccctgctc	660
--	-----

ctgctacaac ttgtcgccga ccaacgactc cacaatccata gataaggta tcttgcctca	720
---	-----

gctcagcagg ctggacacc tggcgccgtc cagacacagt gcagacatct gcgtgtccc	780
---	-----

tgcagagagc cacatctacc gcgaggctg cgccgcaggc ctccagaagt ggctgcacaa	840
--	-----

caacattttt tccatagtgg gcatttgcct gggcgccgc ctactcgagc tcgggttcat	900
--	-----

gacgctctcg atattcctgt gcagaaacct ggaccacgtc tacaaccggc tcgctcgata 960
 ccgttaggcc cgccctccc caaagtcccg ccccccccc gtcacgtgca ctggcactt 1020

ccctgctgcc tgtaaatatt tgtaatcc ccagttcgcc tggagccctc cgccttcaca 1080
 ttccctggg gaccacgtg gtcgcgtgcc cctgctgctg tcacctctcc cacggaccc 1140
 gggcttcg tccacagtt cctgtccca tctgtcgcc taccaccacc cacaagatta 1200
 ttttcaccc aaacctaataatccct gcgttttgaaa aaaaaaaaaaaaaaaa 1260
 aaa 1263

<210> 193

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> Orlertuzumab light chain variable (VL) region sequence

<400> 193

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 194

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> Otlertuzumab heavy chain variable (VH) region sequence

<400> 194

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly

115

<210> 195

<211> 255

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> Mucin-1 protein sequence

<400> 195

Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Thr
 1 5 10 15
 Val Leu Thr Val Val Thr Gly Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly
 20 25 30

 Gly Glu Lys Glu Thr Ser Ala Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Ser Ser
 35 40 45
 Thr Glu Lys Asn Ala Phe Asn Ser Ser Leu Glu Asp Pro Ser Thr Asp
 50 55 60
 Tyr Tyr Gln Glu Leu Gln Arg Asp Ile Ser Glu Met Phe Leu Gln Ile
 65 70 75 80
 Tyr Lys Gln Gly Gly Phe Leu Gly Leu Ser Asn Ile Lys Phe Arg Pro
 85 90 95

 Gly Ser Val Val Val Gln Leu Thr Leu Ala Phe Arg Glu Gly Thr Ile
 100 105 110
 Asn Val His Asp Val Glu Thr Gln Phe Asn Gln Tyr Lys Thr Glu Ala
 115 120 125
 Ala Ser Arg Tyr Asn Leu Thr Ile Ser Asp Val Ser Val Ser Asp Val
 130 135 140
 Pro Phe Pro Phe Ser Ala Gln Ser Gly Ala Gly Val Pro Gly Trp Gly
 145 150 155 160

 Ile Ala Leu Leu Val Leu Val Cys Val Leu Val Ala Leu Ala Ile Val
 165 170 175
 Tyr Leu Ile Ala Leu Ala Val Cys Gln Cys Arg Arg Lys Asn Tyr Gly
 180 185 190
 Gln Leu Asp Ile Phe Pro Ala Arg Asp Thr Tyr His Pro Met Ser Glu
 195 200 205
 Tyr Pro Thr Tyr His Thr His Gly Arg Tyr Val Pro Pro Ser Ser Thr
 210 215 220

 Asp Arg Ser Pro Tyr Glu Lys Val Ser Ala Gly Asn Gly Gly Ser Ser
 225 230 235 240
 Leu Ser Tyr Thr Asn Pro Ala Val Ala Ala Thr Ser Ala Asn Leu

245	250	255	
<210> 196			
<211> 768			
<212> DNA			
<213> Homo sapiens			
<220><221> misc_feature			
<223> Mucin-1 gene sequence			
<400> 196			
atgacaccgg gcacccagtc tcctttcttc ctgctgctgc tcctcacagt gcttacagtt	60		
gttacaggtt ctggcatgc aagcttacc ccaggaggag aaaaggagac ttcgctacc	120		
cagagaagtt cagtgccag ctctactgag aagaatgctt ttaattcctc tctggaagat	180		
cccagcaccc actactacca agagctgcag agagacattt ctgaaatgtt tttcagatt	240		
tataacaag ggggtttctt gggctctcc aatattaagt tcaggccagg atctgtggtg	300		
gtacaatttga ctctggcctt ccgagaaggt accatcaatg tccacgacgt ggagacacag	360		
ttcaatcgtt ataaaacgga agcagccctt cgatataacc tgacgatctc agacgtcagc	420		
gtgagtgatg tgccatttcc tttctctgcc cagtcgtggg ctggggtgcc aggctgggc	480		
atcgcgtgc tggctgttgt ctgtgttctg gttgcgtgg ccattgtcta tctcattgcc	540		
ttggctgtct gtcatgtccg ccgaaagaac tacggcagc tggacatctt tccagccccgg	600		
gatacctacc atcctatgag cgagtacccc acctaccaca cccatggcgc ctatgtgcc	660		
ccttagcagta ccgatcgtag cccctatgag aaggttctg caggtaatgg tggcagcagc	720		
ctctttaca caaacccagc agtggcagcc acttctgcca acttgttag	768		
<210> 197			
<211> 108			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic sequence			
<220><221> misc_feature			
<223> Synthetic construct			
<220><221> misc_feature			
<223> hPAM4-Cide light chain variable (VL) region sequence			
<400> 197			
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			

1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser			
20	25	30	
Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp			
35	40	45	
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser			
50	55	60	

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln			
65	70	75	80
Pro Glu Asp Ser Ala Ser Tyr Phe Cys His Trp Asn Arg Tyr Pro Tyr			
85	90	95	
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg			
100	105		

<210> 198

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> hPAM4-Cide heavy chain variable (VH) region sequence

<400> 198

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Ser Tyr			
20	25	30	
Val Leu His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Gln Tyr Asn Glu Lys Phe			

50	55	60	
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr			

65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85		90	95
Ala Arg Gly Phe Gly Gly Ser Tyr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly			
100		105	110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala			
115		120	

<210> 199

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<400> 199

Gly Gly Ser Arg Ser Gly Gly Thr Ser Gly Gly Ser Val Pro Gly

1 5 10 15

Ser Gly Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser Glu Gly

20 25 30

Ser Gly Gln Ala Ser

35

<210> 200

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<400> 200

Gly Gly Ser Arg Ser Gly Gly Thr Ser Gly Thr Gly Ser Thr Ser Gly

1 5 10 15

Ser Gly Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser Glu Gly

20 25 30

Ser Gly Gln Ala Ser Lys Gly

35

<210> 201

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<400> 201

Gly Gly Ser Arg Ser Gly Gly Thr Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ser Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Gly Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Ser Ser Gly

20	25	30
----	----	----

<210> 202

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<400>

202

Gly Gly Ser Arg Ser Gly Gly Thr Ser Gly Thr Gly Ser Thr Ser Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Gly Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser Glu Gly

20	25	30
----	----	----

Ser Gly Gln Ala

35

<210> 203

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<400> 203

Gly Gly Ser Arg Ser Gly Gly Thr Ser Gly Gly Ser Val Pro Gly

1 5 10 15

Ser Gly Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Lys Ser Ser

20 25 30

<210> 204

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<400> 204

Gly Gly Ser Arg Ser Gly Gly Thr Ser Gly Thr Gly Ser Thr Ser Gly

1 5 10 15

Ser Gly Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Lys Ser Ser

20 25 30

<210> 205

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<400> 205

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

1 5 10 15

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

20 25 30

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

35 40 45

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 50 55 60
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 65 70 75 80
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 85 90 95
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

100 105 110

<210> 206

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<400> 206

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 1 5 10 15
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 20 25 30
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

35 40 45

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 50 55 60
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 65 70 75 80
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 85 90 95
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

100 105 110

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

115

120

125

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 145 150 155 160
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

165

170

175

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 180 185 190
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 195 200 205
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 210 215 220
 Lys

225

<210> 207

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<400> 207

Gly Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys Gly

1 5 10

<210> 208

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 002-H08 light chain variable (VL) region sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<400> 208

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Asp Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu

85 90 95

Ser Gly Ser Trp Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 209

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> 002-H08 heavy chain variable (VH) region sequence

<400> 209

Gln Val Glu Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly		
100	105	110
Thr Met Val Ile Val Ser Ser		
115		

<210>	210	
<211>	310	
<212>	PRT	
<213>	Homo sapiens	
<220><221>	misc_feature	
<223>	SDC-1 protein sequence	
<400>	210	
Met Arg Arg Ala Ala Leu Trp Leu Trp Leu Cys Ala Leu Ala Leu Ser		
1	5	10
Leu Gln Pro Ala Leu Pro Gln Ile Val Ala Thr Asn Leu Pro Pro Glu		
20	25	30
Asp Gln Asp Gly Ser Gly Asp Asp Ser Asp Asn Phe Ser Gly Ser Gly		
35	40	45

Ala Gly Ala Leu Gln Asp Ile Thr Leu Ser Gln Gln Thr Pro Ser Thr		
50	55	60
Trp Lys Asp Thr Gln Leu Leu Thr Ala Ile Pro Thr Ser Pro Glu Pro		
65	70	75
Thr Gly Leu Glu Ala Thr Ala Ala Ser Thr Ser Thr Leu Pro Ala Gly		
85	90	95
Glu Gly Pro Lys Glu Gly Glu Ala Val Val Leu Pro Glu Val Glu Pro		
100	105	110

Gly Leu Thr Ala Arg Glu Gln Glu Ala Thr Pro Arg Pro Arg Glu Thr		
115	120	125

Thr Gln Leu Pro Thr Thr His Gln Ala Ser Thr Thr Thr Ala Thr Thr
 130 135 140
 Ala Gln Glu Pro Ala Thr Ser His Pro His Arg Asp Met Gln Pro Gly
 145 150 155 160
 His His Glu Thr Ser Thr Pro Ala Gly Pro Ser Gln Ala Asp Leu His
 165 170 175

 Thr Pro His Thr Glu Asp Gly Gly Pro Ser Ala Thr Glu Arg Ala Ala
 180 185 190
 Glu Asp Gly Ala Ser Ser Gln Leu Pro Ala Ala Glu Gly Ser Gly Glu
 195 200 205
 Gln Asp Phe Thr Phe Glu Thr Ser Gly Glu Asn Thr Ala Val Val Ala
 210 215 220
 Val Glu Pro Asp Arg Arg Asn Gln Ser Pro Val Asp Gln Gly Ala Thr
 225 230 235 240

 Gly Ala Ser Gln Gly Leu Leu Asp Arg Lys Glu Val Leu Gly Gly Val
 245 250 255
 Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly
 260 265 270
 Phe Met Leu Tyr Arg Met Lys Lys Asp Glu Gly Ser Tyr Ser Leu
 275 280 285
 Glu Glu Pro Lys Gln Ala Asn Gly Ala Tyr Gln Lys Pro Thr Lys
 290 295 300

 Gln Glu Glu Phe Tyr Ala
 305 310
 <210> 211
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <220><221> misc_feature
 <223> Synthetic construct
 <220><221> misc_feature

<223> Indatuximab raptansine light chain variable (VL) region sequence

<400> 211

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Asn Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Glu Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Gln 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 Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 212

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> Indatuximab raptansine heavy chain variable (VH) region sequence

<400> 212

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Met Met Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Thr Gly Arg Thr Ile Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Ile Ser Ser Asn Thr Val Gln
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Asp Tyr Tyr Gly Asn Phe Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala
 115 120

<210> 213

<211> 1210

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> EGFR protein sequence

<400> 213

Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala

1 5 10 15
 Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln
 20 25 30

Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe
 35 40 45

Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn
 50 55 60

Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys

65 70 75 80
 Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val
 85 90 95
 Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr
 100 105 110
 Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn

115

120

125

Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu

130

135

140

His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu

145 150 155 160

Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met

165

170

175

Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro

180

185

190

Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Glu Asn Cys Gln

195

200

205

Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg

210

215

220

Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys

225 230 235 240

Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp

245

250

255

Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro

260

265

270

Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly

275

280

285

Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His

290

295

300

Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu

305 310 315 320

Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val

325

330

335

Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn

340

345

350

Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp

355

360

365

Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr
 370 375 380
 Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu

 385 390 395 400
 Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp
 405 410 415
 Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln
 420 425 430
 His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu
 435 440 445
 Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser

 450 455 460
 Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu
 465 470 475 480
 Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu
 485 490 495
 Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro
 500 505 510
 Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn

 515 520 525
 Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly
 530 535 540
 Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro
 545 550 555 560
 Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro
 565 570 575
 Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val

 580 585 590
 Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp
 595 600 605
 Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys

610	615	620
Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly		
625	630	635
Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu		
645	650	655
Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His		
660	665	670
Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu		
675	680	685
Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu		
690	695	700
Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser		
705	710	715
Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu		
725	730	735
Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser		
740	745	750
Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser		
755	760	765
Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser		
770	775	780
Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp		
785	790	795
Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn		
805	810	815
Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg		
820	825	830
Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro		
835	840	845
Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala		
850	855	860

Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp
 865 870 875 880
 Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp
 885 890 895
 Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser
 900 905 910
 Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu
 915 920 925
 Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr
 930 935 940
 Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys
 945 950 955 960
 Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln
 965 970 975
 Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro
 980 985 990
 Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp
 995 1000 1005
 Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe
 1010 1015 1020
 Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu
 1025 1030 1035
 Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn
 1040 1045 1050
 Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg
 1055 1060 1065
 Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp
 1070 1075 1080
 Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro
 1085 1090 1095
 Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln

1100	1105	1110
Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser	Arg Asp Pro His Tyr	Gln Asp Pro
1115	1120	1125
His Ser Thr Ala Val Gly Asn	Pro Glu Tyr Leu Asn	Thr Val Gln
1130	1135	1140
Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr	Phe Asp Ser Pro Ala	His Trp Ala
1145	1150	1155
Gln Lys Gly Ser His Gln Ile	Ser Leu Asp Asn Pro	Asp Tyr Gln
1160	1165	1170
Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu	Ala Lys Pro Asn Gly	Ile Phe Lys
1175	1180	1185
Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala	Glu Tyr Leu Arg Val	Ala Pro Gln
1190	1195	1200
Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala		
1205	1210	

<210> 214

<211> 5616

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> EGFR gene sequence

<400> 214

ccccggcgca ggcggccgc	agcagccctcc	gccccccgca	cggtgtgagc	gcccga	60
gcccggaggcgg	ccggagtccc	gagctagccc	cggcgccgc	cggccccc	120
aggccaccc	gtcgccgtcc	gcccggatcc	ccgcctcgcc	gccaacgcca	180
gcacggcccc	ctgactccgt	ccagtttga	tggggagagc	cggagcgagc	240
gcagcgatgc	gaccctccgg	gacggccggg	gcagcgctcc	tggcgctgt	300

tgcccgccga	gtcggtct	ggagggaaag	aaagttgcc	aaggcacgag	360
acgcagtgg	gcactttga	agatcattt	ctcagectcc	agaggatgtt	420
gagggtgtcc	ttggaaattt	gaaattacc	tatgtgcaga	gaaattatga	480
ttaaagacca	tccaggaggt	ggctggttat	gtcctcattg	ccctcaaacac	540
attccttgg	aaaacctgca	gatcatcaga	ggaaatatgt	actacgaaaa	600

ttagcagtct tatctaacta tcatgcaat aaaaccggac tgaaggagct gcccatttgcaga aatttacagg aaatccctgca tggcgccgtg cggttcagca acaaccctgc cctgtcaac	660 720
gtggagagca tccagtggcg ggacatagtc agcagtgact ttctcagcaa catgtcgatg gacttccaga accacctggg cagctgcca aagtgtgate caagctgtcc caatgggagc tgctgggtg caggagagga gaactgccag aaactgacca aaatcatctg tgccagcag tgctccggc gctgccgtgg caagtcccc agtactgtct gccacaacca gtgtgctgca ggctgcacag gccccggga gagcgactgc ctggctgcc gcaaattccg agacgaagcc acgtgcaagg acacctgccc cccactcatg ctctacaacc ccaccacgtt ccagatggat gtgaaccccg agggcaataa cagcttggt gccacctgct tgaagaagtg tccccgtaat	780 840 900 960 1020 1080 1140
tatgtggta cagatcacgg ctcgtgcgtc cgagcctgtg gggccgacag ctatgagatg gaggaagacg gcgtccgcaa gtgtttaaaaag tgcttccatggaa atgttgcata gaaatagta ttggtaatt taaagactca ctctccatggaa atgttgcata ttcaaaaact gcacccat cagttggcat ctccatcc tggcggtggc atttaggggt gactccttca cacatactcc tcctctggat ccacagggaa tggatattct gaaaaccgtt aaggaaatca cagggtttt gctgatttgc gcttggcctg aaaacaggac ggacctccat gcctttgaga acttagaaat catacgccggc aggaccaagc aacatggtaa gtttcttt	1200 1260 1320 1380 1440 1500 1560
gcagtcgtca gcctgaacat aacatcccttggatggcgtccctcaagga gataagtgtat ggagatgtga taatttcagg aaacaaaaat ttgtgttatg caaatacaat aaactggaaa aaactgttttggacccatccgg tcagaaaaacc aaaattataa gcaacagagg tgaaaacagg tgcaaggcca caggccatgttgccttgcgtcccc ccggggctgttggggcccg gagcccgagg actgcgttc ttggcgat gtcaaggccat gcaggaaatg cgtggacaag tgcaacccatc tggagggtga gccaaggag tttgtggaga actctgagtg catacagtgc caccagatgttgc gcttcgtca ggccttgcac atcaccatgc caggacggg accagacaac	1620 1680 1740 1800 1860 1920 1980
tgtatccagt gtgcggacta catttgcggc cccactgct tcaagacctg cccggcaggat gtcatgggag aaaacaacac cctggcttgg aagtacgcag acggccggca tgtgtgcac ctgtggccatc caaactgcac ctacggatgc actggggccat gtcttgcagg ctgttcaac aatggccatc agatcccgtc catggccact gggatggtgg gggcccttctt cttgtgtct gtggggccatc tggggatggc ccttgcgttgc gcaaggccat acatggatgc gaaggccac ctggggaggc tggatggcaggat gggatggatgttgc ttttttttttggatggatgttgc	2040 2100 2160 2220 2280 2340

cccaaccaag ctcttttag gatcttgaag gaaactaat taaaaagat caaagtctg	2400
ggctccggtg cggtcgac ggtgtataag ggactcttga tcccagaagg tgagaaagt	2460
aaaattcccg tcgttatcaa ggaattaaga gaagcaacat ctccgaaagc caacaaggaa	2520
atcctcgatg aagectacgt gatggccagc gtggacaacc cccacgtgt cgcctgctg	2580
gcatctgcc tcacccac cgtcgacat atcacgcac tcatgccctt cggtgcctc	2640
ctggactatg tccggaaaca caaagacaat attggctccc agtacctgt caactgggt	2700
gtgcagatcg caaagggcat gaactacttg gaggaccgtc gcttggtgca ccgcgacctg	2760
gcagccagga acgtacttgt gaaaacaccg cagcatgtca agatcacaga ttttggctg	2820
gccaaactgc tgggtcgcca agagaaagaa taccatgcag aaggaggcaa agtgcctatc	2880
aagtggatgg catttgcatac aattttacac agaatctata cccaccagag tggatgtctgg	2940
agctacgggg tgaccgtttg ggagttgatg accttggat ccaagccata tgacggaatc	3000
cctgccagcg agatctcctc catcctggag aaaggagaac gcctccctca gccaccata	3060
tgtaccatcg atgtctacat gatcatggtc aagtgttgaa tgatagacgc agatagtgc	3120
ccaaagtcc ttgagttgat catcgaaattc tccaaaatgg cccgagaccc ccagcgtac	3180
cttgcattc agggggatga aagaatgcatttgcacatc ctacagactc caacttctac	3240
cgtgccctga tggatgaaga agacatggac gacgtggtg atgccgacga gtacccatc	3300
ccacagcagg gcttcttcag cagcccccc acgtcacgaa ctccctctt gagctctctg	3360
agtgcacca gcaacaattt caccgtggct tgcattgata gaaatggct gcaaagctgt	3420
cccatcaagg aagacagctt cttgcagcga tacagcttag accccacagg cgccttgact	3480
gaggacagca tagacgacac cttccctccca gtgcctgaat acataaacca gtccgttccc	3540
aaaaggcccg ctggctctgt gcagaatctt gtctatcaca atcagcctctt gaaccccgcg	3600
cccagcagag acccacacta ccaggacccc cacagcactg cagtggcaa ccccgagat	3660
ctcaacactg tccagccccac ctgtgtcaac agcacattcg acagccctgc ccactggcc	3720
cagaaaggca gccaccaaat tagcctggac aaccctgact accagcagga cttttttccc	3780
aaggaagcca agccaaatgg catcttaag ggctccacag ctgaaaatgc agaataccta	3840
agggtcgcc cacaaggcag tgaattttt ggagcatgac cacggaggat agttagagcc	3900
ctaaaaatcc agactcttc gatacccagg accaagccac agcaggctt ccattccaaac	3960
agccatgcc gcattagctc tttagacccac agactggttt tgcaacgtttt acaccgacta	4020
gccaggaagt acttccacctt cggtcacatt ttggaaagttt gcattccctt gtcttcaaac	4080

tgtgaagcat ttacagaaac gcatccagca agaatattgt cccttgagc agaaattat	4140
cttcaaaga ggtatattg aaaaaaaaaaa aaagtataatg tgaggatttt tattgattgg	4200
ggatcttgc gttttcatt gtcgctattg attttactt caatggctc ttccaacaag	4260
gaagaagctt gciggttagca ctigctaccc tgagttcatc cagggccaaac tgtgagcaag	4320
gagcacaagc cacaagtctt ccagaggatg cttgattcca gtggttctgc ttcaaggctt	4380
ccactgcaaa acactaaaga tccaagaagg cttcatggc cccagcaggc cgatcgta	4440
ctgtatcaag tcatggcagg tacagtagga taagccactc tgtcccttcc tggcaaaga	4500

agaaaacggag gggatggaat ttttccttag acttactttt gtaaaaatgt ccccacggta	4560
cttactcccc acigtatggac cagtggtttc cagtcatgag ctttagactg acttgtttgt	4620
cttcattcc attgtttga aactcagttt gctgcccctg tcttgctgtc atgaaatcag	4680
caagagagga tgacacatca aataataact cggattccag cccacattgg attcatcagc	4740
atttggacca atagcccaca gctgagaatg tggaataacct aaggatagca ccgcctttgt	4800
tctcgcaaaa acgtatctcc taatttgagg ctcagatgaa atgcatcagg tccttgggg	4860
catagatcag aagactacaa aatgaagct gctctgaaat ctcctttagc catcacccca	4920

accccccaaa attagttgt gttactttagt gaagatagtt ttctcctttt acttcacttc	4980
aaaagcttt tactcaaaga gtatatgttc cctccaggc agctgcccc aaacccctc	5040
cttacgctt gtcacacaaa aagtgtctct gccttgagtc atctattcaa gcacttacag	5100
ctctggccac aacagggcat tttacaggtg cgaatgacag tagcattatg agtagtgtgg	5160
aattcaggtt gtaaatatga aactagggtt tgaaattgtt aatgcttca caacattgc	5220
agatgttttta gaaggaaaaaa agttccttcc taaaataatt tctctacaat tggaagattg	5280
gaagattcag ctatgtttagga gcccacctt tttcctaattc tttgtgtgcc ctgtaacctg	5340

actggtaac agcagtcctt tgtaaacagt gttttaact ctcctagtca atatccaccc	5400
catccaattt atcaaggaag aaatggttca gaaaatattt tcagcctaca gttatgtca	5460
gtcacacaca catacaaaaat gttccttttgc cttttaagt aattttgac tcccagatca	5520
gtcagagccc ctacagcatt gttaagaaag tatttgat tttgtctcaat gaaaataaaaa	5580
ctatattcat ttccactcta aaaaaaaaaaa aaaaaaa	5616

<210> 215

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> ABT-806 light chain variable (VL) region sequence

<400> 215

Asp Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Leu Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Asp Thr Val Ser Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn

20	25	30
----	----	----

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35	40	45
----	----	----

Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Glu Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50	55	60
----	----	----

Ser Gly Ser Gly Ala Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser

65	70	75	80
----	----	----	----

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp

85	90	95
----	----	----

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala

100	105
-----	-----

<210>

216

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> ABT-806 heavy chain variable (VH) region sequence

<400> 216

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20	25	30
----	----	----

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp

35	40	45
----	----	----

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Asn Pro Ser Leu

50	55	60
----	----	----

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65	70	75	80
----	----	----	----

Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Ile Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85	90	95
----	----	----

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100	105	110
-----	-----	-----

Thr Val Ser Ala

115	120	125
-----	-----	-----

<210> 217

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> ABT-806 light chain sequence

<400> 217

Asp Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Leu Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Asp Thr Val Ser Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn

20	25	30
----	----	----

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35	40	45
----	----	----

Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Glu Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50	55	60
----	----	----

Ser Gly Ser Gly Ala Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser

65	70	75	80
----	----	----	----

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp

85	90	95
----	----	----

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala

100	105	110
-----	-----	-----

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly

115	120	125
-----	-----	-----

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile

130	135	140
-----	-----	-----

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser

165	170	175
-----	-----	-----

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr

180	185	190
-----	-----	-----

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195	200	205
-----	-----	-----

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 218

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> ABT-806 heavy chain sequence

<400> 218

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20	25	30
----	----	----

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp

35	40	45
----	----	----

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Asn Pro Ser Leu

50	55	60
----	----	----

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65	70	75	80
----	----	----	----

Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Ile Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85	90	95
----	----	----

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100	105	110
-----	-----	-----

Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala

115	120	125
-----	-----	-----

Pro Gly Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu

130	135	140
-----	-----	-----

Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Ser Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Ser Leu Ser Ser Ser Val His Thr Phe Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly

165	170	175
-----	-----	-----

Leu Tyr Thr Met Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro

180	185	190
-----	-----	-----

Ser Glu Thr Val Thr Cys Ser Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Thr

195	200	205
-----	-----	-----

Val Asp Lys Lys Leu Glu Pro Ser

210	215	
-----	-----	--

<210> 219

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> Zatuximab light chain variable (VL) region sequence

<400> 219

Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Phe Ser Asn Pro Val Thr Leu Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn

85 90 95

Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val

115

<210> 220

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> Zatuximab heavy chain variable (VH) region sequence

<400> 220

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Glu Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Ser Gly Arg Asn Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Phe Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Tyr Tyr Gly Tyr Asp Glu Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 221

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> Zatuximab light chain sequence

<400> 221

Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Phe Ser Asn Pro Val Thr Leu Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn

85 90 95

Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 222

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> Zatuximab heavy chain sequence

<400> 222

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Glu Pro Gly Gly

1	5	10	15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His			
20	25	30	
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Glu Ile Asn Pro Ser Ser Gly Arg Asn Asn Tyr Asn Glu Lys Phe			
50	55	60	
Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Gln Phe Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Val Arg Tyr Tyr Gly Tyr Asp Glu Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly			
100	105	110	
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe			
115	120	125	
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu			
130	135	140	
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp			
145	150	155	160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu			
165	170	175	
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser			
180	185	190	
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro			
195	200	205	
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys			
210	215	220	
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
245	250	255	

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Gly

435 440 445

<210> 223

<211> 960

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> tetravalent meditope-Fc (M4Fc)

<400> 223

gggtgccagt tcgacccccc cactcgccgc ttgagggtcg ggggtccccg tagtgagggt	60
acttctggaa caggcagcac ttggggctcc ggatcaagcg gaagcacatc tggtccgga	120
aagtcttagcg agggttccgg acaaggctcc aaggggacac acacgtgtcc tccttgtcca	180
gctcccgagc tgctggcgg accatctgtta ttctgttcc caccaaagcc caaagatacc	240
ctcatgattt cgcttacccc tgaagtcaca tgcgttgcg tcgatgtgag tcatgaggac	300
cctgaagttt agttcaattt gtacgtcgac ggagtgcgaag tgcataacgc taaaaccaaa	360

ccgagagaag aacagtacaa cagcacatac agagtggta gcgtgctcac cgtaatcac	420
caggactggc tgaatggtaa agagtataag tgtaaagttt gcaacaaggc gttgcctgct	480
ccaatcgaga aaaccatctc caaggcaag gccaaacccca gggaaacccca agtatacacc	540
ctgccccgtt cgagagatga gttgactaag aaccaagtga gtcttacgtt cttgggtgaag	600
ggcttctacc catccgacat agcagtttag tgggagtcaa atggccagcc cgaaaacaac	660
tacaagacaa cccctcccgactt actggactcc gatggatctt tcttcctcta ttcaagctc	720
acggtcgaca agtcttaggttgcagcaaggc aatgtttca gctgctcagt catgcacgag	780

gccctgcaca accactatac tcagaagtca ctggctct cccggaaa aggtggttcg	840
cgttagtggcg gtacgagtag ctcaagcagt gttccggta gtggatctt cgggtccacc	900
tcaggctctgtt gtcatcggtt atgtcagttt gatctctcaa ctggcggtt gcgctgcggc	960

<210> 224

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> MB-004-107 Gemtuzumab enabled antibody, light chain

<400> 224

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met

20	25	30
His Trp Phe Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Trp Ile Tyr		
35	40	45
Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser		
50	55	60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu		
65	70	75
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Leu Thr		
85	90	95
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro		
100	105	110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr		
115	120	125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys		
130	135	140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu		
145	150	155
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser		
165	170	175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala		
180	185	190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe		
195	200	205
Asn Arg Gly Glu Cys		
210		
<210> 225		
<211> 446		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic sequence		
<220><221> misc_feature		
<223> Synthetic construct		

<220><221> misc_feature

<223> MB-004-107 Gemtuzumab enabled antibody, heavy chain

<400> 225

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Arg Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 226
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> MOR-208 Light chain

<400> 226

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gln Asn Val

20	25	30
----	----	----

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Thr Asn Gly Ser

35	40	45
----	----	----

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Asn Ser Gly Val Pro

50	55	60
----	----	----

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile

65	70	75	80
----	----	----	----

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ile Gln His

85	90	95
----	----	----

Leu Glu Tyr Pro Ile Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100	105	110
-----	-----	-----

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115	120	125
-----	-----	-----

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130	135	140
-----	-----	-----

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165	170	175
-----	-----	-----

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180	185	190
-----	-----	-----

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 227

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> MOR-208 Heavy chain

<400> 227

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Ser Ser Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Gly Thr Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145	150	155	160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala			
165	170	175	
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val			
180	185	190	
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His			
195	200	205	
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys			
210	215	220	
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly			
225	230	235	240
Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
245	250	255	
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His			
260	265	270	
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val			
275	280	285	
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe			
290	295	300	
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			
305	310	315	320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu			
325	330	335	
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
340	345	350	
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser			
355	360	365	
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
370	375	380	
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
385	390	395	400

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450

<210> 228

<211> 693

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> His6-SMT3-Bivalent meditope (BVM) sequence (Nucleotide)

<400> 228

atggcagca gccatcatca tcatcatcac agcagcgcc tggtgccgca cggcagccat	60
atgggtggtg ttctgtggtc gcatccgcag ttgtaaaaag gcggtggttc gggtggtggc	120
atgtcagact cagaagtgaa tcaggaagcg aaaccggaag taaaacccga agttaaaccg	180
gaaaccata ttaacctgaa agtcagtgtat ggcagctctg aaattttctt taaaattaag	240

aaaaccacgc cgctgcgtcg cctgatggaa gcgttgcca aacgtcaggg caaagaaatg	300
gatagcctgc gttcctgta tgacggtatt cgcatccagg cgatcaaac gccgaaagac	360
ctggatatgg aagataatga cattatcgaa gctcatcgta aacaatcggttggccgggt	420
tccggcgtc cgtcctctgc tccgagtcg tctgccccgt gccagttga cctgtctacc	480
cgtcgtctga gttgtggtgg tgcgagcccg gcccgaagtc cgtccgcacc gagcagcccg	540
gcccggaaag ccccgagcgc agtcccgagt tccgccccgt caccgagcgc gcccggccgc	600
tgcgcgtttg atctgtcaac ccgtcgccctg tcgtgtggcg gtgcgagccccc ggccgcaagc	660

ccgtctgcgc cgtcatcgcc ggcaccgaaa taa	693
--------------------------------------	-----

<210> 229

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> His6-SMT3-Bivalent meditope (BVM) sequence (Amino Acid)

<400> 229

Met Gly Ser Ser His His His His His Ser Ser Gly Leu Val Pro

1 5 10 15

Arg Gly Ser His Met Gly Gly Ser Trp Ser His Pro Gln Phe Glu

20 25 30

Lys Gly Gly Ser Gly Gly Met Ser Asp Ser Glu Val Asn Gln

35 40 45

Glu Ala Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu Thr His Ile

50 55 60

Asn Leu Lys Val Ser Asp Gly Ser Ser Glu Ile Phe Phe Lys Ile Lys

65 70 75 80

Lys Thr Thr Pro Leu Arg Arg Leu Met Glu Ala Phe Ala Lys Arg Gln

85 90 95

Gly Lys Glu Met Asp Ser Leu Arg Phe Leu Tyr Asp Gly Ile Arg Ile

100 105 110

Gln Ala Asp Gln Thr Pro Glu Asp Leu Asp Met Glu Asp Asn Asp Ile

115 120 125

Ile Glu Ala His Arg Glu Gln Ile Gly Gly Ser Ala Ala Pro

130 135 140

Ser Ser Ala Pro Ser Pro Ser Ala Pro Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr

145 150 155 160

Arg Arg Leu Ser Cys Gly Gly Ala Ser Pro Ala Ala Ser Pro Ser Ala

165 170 175

Pro Ser Ser Pro Ala Pro Lys Ala Pro Ser Ala Ala Pro Ser Ser Ala

180 185 190

Pro Ser Pro Ser Ala Pro Gly Gly Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg

195

200

205

Arg Leu Ser Cys Gly Ala Ser Pro Ala Ala Ser Pro Ser Ala Pro

210

215

220

Ser Ser Pro Ala Pro Lys

225

230

<210> 230

<211> 840

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> His6-SMT-Trivalent meditope (TVM) sequence (Nucleotide)

<400> 230

atgggcagca gccatcatca tcatcatcac agcagcgccc tggtgccgccc cggcagccat	60
atgggtggtg gttcgtggtc gcatccgcag tttgaaaaag gcggtggttc gggtggtggc	120

atgtcagact cagaagtgaa tcaggaagcg aaaccggaag taaaaccgaa agttaaaccg	180
gaaacccata ttaacctgaa agtcgtgtat ggcagctcg aaattttctt taaaattaag	240
aaaaccacgc cgctgcgtcg cctgatggaa gcgtttgcca aacgtcagg caaagaaatg	300
gataccctgc gttccctgta tgacggattt cgcattccagg cggatcaaac gccgaaagac	360
ctggatatgg aagataatga cattatcgaa gctcatcgta aacaatcggt tggccggcgt	420
tcagccgctc cgtccctgtc tccgagtcgg tctggccgtt gccagttga cctgtctacc	480
cgtcgtctga gtgtggtg tgcgagcccg gccgcaagtc cgtccgcacc gagcagcccg	540

gccccgaaag ccccgagcgc agctccgagt tccgccccgt caccgagcgc gcccggcggc	600
tgcgcgtttt atctgtcaac ccgtcgccctg tcgtgtggcg gtgcgagccc ggccgcaagc	660
ccgtctgcgc cgtcatcgcc ggcaccgaaa gccccgtccg cagctccgag cagcgcaccg	720
agtccgtccg ctccggcgg ttgccaattt gacctgtcta cgcgtcgctt gagttgtgg	780
ggtagccgt ctgccccgtc atgcgggtcc agccgaaac tgccgaaac cggttgaggc	840

<210> 231

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> His6-SMT-Trivalent meditope (TVM) sequence (Amino Acid)

<400> 231

Met Gly Gly Gly Ser Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Met Ser Asp Ser Glu Val Asn Gln Glu Ala Lys Pro

20 25 30

Glu Val Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu Thr His Ile Asn Leu Lys Val

35 40 45

Ser Asp Gly Ser Ser Glu Ile Phe Phe Lys Ile Lys Lys Thr Thr Pro

50 55 60

Leu Arg Arg Leu Met Glu Ala Phe Ala Lys Arg Gln Gly Lys Glu Met

65 70 75 80

Asp Ser Leu Arg Phe Leu Tyr Asp Gly Ile Arg Ile Gln Ala Asp Gln

85 90 95

Thr Pro Glu Asp Leu Asp Met Glu Asp Asn Asp Ile Ile Glu Ala His

100 105 110

Arg Glu Gln Ile Gly Gly Ser Ala Ala Pro Ser Ser Ala Pro

115 120 125

Ser Pro Ser Ala Pro Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Ser

130 135 140

Cys Gly Gly Ala Ser Pro Ala Ala Ser Pro Ser Ala Pro Ser Ser Pro

145 150 155 160

Ala Pro Lys Ala Pro Ser Ala Ala Pro Ser Ser Ala Pro Ser Pro Ser

165 170 175

Ala Pro Gly Gly Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Ser Cys

180	185	190
Gly	Gly	Ala Ser Pro Ala Ala Ser Pro Ser Ala Pro Ser Ser Pro Ala
195	200	205
Pro Lys Ala Pro Ser Ala Ala Pro Ser Ser Ala Pro Ser Pro Ser Ala		
210	215	220
Pro Gly Gly Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Ser Cys Gly		
225	230	235
		240
Gly Ser Pro Ser Ala Pro Ser Ser Pro Ser Ser Pro Lys Leu Pro Glu		
245	250	255
Thr Gly		

<210> 232

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> MPL-zHER2 nucleic acid

<400> 232

tgccagttcg atctgtccac ccgtcgtctg aaatgcggcg gccggcgctc ggaagtcacg	60
attaaagtca acctgattt tgcggatggt aaaattcaga ccgccgaatt taaaggcacc	120

ttcgaagaag caacggctga agcgtatcgt tacgcggccc tgctggctaa agtgaacgg	180
gaataatacgg cggatctgga agacggcggt aaccacatga atatcaaatt tgcagggaaat	240
tccggcggtg gcagcgggtgg cagcggttct ggcagtgggt gctccggaa ttcaggcg	300
gataacaat tcaacaaaga aatgcgcAAC gcctattggg aaattgcact gctgccaaat	360
ctgaacaatc agaaaaacg tgcgttcatc cgctctctgt acgatgaccc gtccaaagc	420
gcaaatctgc tggcggaaagc gaaaaaaactg aacgacgcac aagccccgaa gtaa	474

<210> 233

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> MPL-zHER2 amino acid

<400> 233

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Glu Val Thr Ile Lys Val Asn Leu Ile Phe Ala Asp Gly Lys Ile

20	25	30
----	----	----

Gln Thr Ala Glu Phe Lys Gly Thr Phe Glu Glu Ala Thr Ala Glu Ala

35	40	45
----	----	----

Tyr Arg Tyr Ala Ala Leu Leu Ala Lys Val Asn Gly Glu Tyr Thr Ala

50	55	60
----	----	----

Asp Leu Glu Asp Gly Gly Asn His Met Asn Ile Lys Phe Ala Gly Asn

65	70	75	80
----	----	----	----

Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly

85	90	95
----	----	----

Asn Ser Gly Val Asp Asn Lys Phe Asn Lys Glu Met Arg Asn Ala Tyr

100	105	110
-----	-----	-----

Trp Glu Ile Ala Leu Leu Pro Asn Leu Asn Asn Gln Gln Lys Arg Ala

115	120	125
-----	-----	-----

Phe Ile Arg Ser Leu Tyr Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ala Asn Leu Leu

130	135	140
-----	-----	-----

Ala Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ala Gln Ala Pro Lys

145	150	155
-----	-----	-----

<210> 234

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> zIGF1R - MPL nucleic acid

<400> 234

gaggtaaaac atatgaattc cgtcgataac aaattcaaca aagagcgta cagcgatac	60
tatgaaatct ggcagttgcc gaacctgaac gttcgtaaga aagcagcgta cattggtagc	120
ctgcaagatg atccgagcca aagcgccat ctgctggctg aggcgaaaaa gctgaatgac	180
gcgcaggccc cgaagaactc gagcggttagc ggtggtgta gcggaaattc cggttgccaa	240
tttgacttga gcacgcgtcg cctgaagtgt ggtggcggtg gctctgaggt tactattaag	300
gtgaacctga ttttgaga cggtaaaatc cagaccgcg agttcaaggg cacttcgaa	360

gaagcgacgg cagaggcgta tcgctacgca gctctgctgg cgaaagtgaa tggtgagttat	420
--	-----

accgcggacc tggaaagatgg cggcaaccac atgaatatca agttgcggg ctaa	474
---	-----

<210> 235

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> zIGF1R - MPL Amino Acid

<400> 235

Glu Val Lys His Met Asn Ser Val Asp Asn Lys Phe Asn Lys Glu Arg

1 5 10 15

Tyr Ser Ala Tyr Tyr Glu Ile Trp Gln Leu Pro Asn Leu Asn Val Arg

20 25 30

Gln Lys Ala Ala Phe Ile Gly Ser Leu Gln Asp Asp Pro Ser Gln Ser

35 40 45

Ala Asn Leu Leu Ala Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ala Gln Ala Pro

50 55 60

Lys Asn Ser Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Asn Ser Gly Cys Gln

65	70	75	80
----	----	----	----

Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ser Glu

85	90	95
----	----	----

Val Thr Ile Lys Val Asn Leu Ile Phe Ala Asp Gly Lys Ile Gln Thr

100	105	110
-----	-----	-----

Ala Glu Phe Lys Gly Thr Phe Glu Glu Ala Thr Ala Glu Ala Tyr Arg

115	120	125
-----	-----	-----

Tyr Ala Ala Leu Leu Ala Lys Val Asn Gly Glu Tyr Thr Ala Asp Leu

130	135	140
-----	-----	-----

Glu Asp Gly Gly Asn His Met Asn Ile Lys Phe Ala Gly

145	150	155
-----	-----	-----

<210> 236

<211> 275

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> MFC

<400> 236

Gly Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys Gly Ser

1	5	10	15
---	---	----	----

Arg Ser Gly Gly Thr Ser Gly Gly Ser Val Pro Gly Ser Gly Ser

20	25	30
----	----	----

Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser Glu Gly Ser Gly Gln

35	40	45
----	----	----

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

50	55	60
----	----	----

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

65	70	75	80
----	----	----	----

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

85 90 95

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

100 105 110

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

115 120 125

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

130 135 140

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

145 150 155 160

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

165 170 175

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

180 185 190

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

195 200 205

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

210 215 220

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

225 230 235 240

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

245 250 255

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

260 265 270

Pro Gly Lys

275

<210> 237

<211> 44

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> MB-002-109 bivalent meditope peptide

<400> 237

Lys Pro Thr Thr Ile Gln Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

Lys Cys Val Arg Ile Asn Phe Lys Gly Gly Tyr Ile Ser Cys Gln Phe

20	25	30
----	----	----

Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Asp Ile His

35	40
----	----

<210> 238

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> MB-002-110 bivalent meditope peptide

<400> 238

Lys Pro Thr Thr Ile Gln Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

Lys Cys Arg Ile Asn Phe Lys Gly Gly Tyr Ile Ser Cys Gln Phe Asp

20	25	30
----	----	----

Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Asp Ile His

35	40
----	----

<210> 239

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> MB-002-111 bivalent meditope peptide

<400> 239

Thr Ile Gln Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Val

1 5 10 15

Arg Ile Asn Lys Gly Ser Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu

20 25 30

Lys Cys Asp Ile His

35

<210> 240

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<400> 240

Phe Lys Leu Met Val Trp Tyr

1 5

<210> 241

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> 83E meditope enabled antibody trastuzumab light chain

<400> 241

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ile Leu Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

20	25	30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile		
35	40	45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65	70	75
Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro		
85	90	95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
115	120	125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
145	150	155
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
195	200	205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210		
<210> 242		
<211> 120		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic sequence		
<220><221> misc_feature		
<223> Synthetic construct		

<220><221> misc_feature

<223> 83E meditope enabled antibody trastuzumab VL sequence

<400> 242

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ile Leu Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro

115 120

<210> 243

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> MB-004-107 Gemtuzumab enabled antibody VL

<400> 243

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ile Ser Tyr Met

20	25	30
His Trp Phe Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Trp Ile Tyr		
35	40	45
Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser		
50	55	60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu		
65	70	75
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Leu Thr		
85	90	95
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val		
100	105	

<210>

244

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> MB-004-107 Gemtuzumab enabled antibody VH

<400> 244

1	5	10
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala		
15		
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
20	25	30
Arg Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		

35	40	45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe		
50	55	60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys		

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 245

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> MOR-208 VL

<400> 245

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gln Asn Val

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Thr Asn Gly Ser

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Asn Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile

65 70 75 80

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ile Gln His

85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Ile Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val

115

<210> 246

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> MOR-208 VH

<400> 246

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Ser Ser Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Gly Thr Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 247

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> aldehyde tag

<400> 247

Leu Cys Thr Pro Ser Arg

1 5

<210> 248

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> aldehyde tag

<400> 248

Leu Cys Thr Pro Ser Arg Gly Ser Leu Phe Thr Gly Arg

1 5 10

<210> 249

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<220><221> misc_feature

<223> sortase sequence

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 249

Leu Pro Xaa Thr Gly

1 5

<210> 250

<211> 274

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<400> 250

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys Gly Gly Ser Arg

1 5 10 15

Ser Gly Gly Thr Ser Gly Gly Ser Val Pro Gly Ser Gly Ser Ser

20 25 30

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser Glu Gly Ser Gly Gln Ala

35 40 45

Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

50 55 60

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

65 70 75 80

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

85 90 95

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

100 105 110

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

115 120 125

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

130 135 140

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

145 150 155 160

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

165 170 175

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

180 185 190

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

195

200

205

Glu Ser Asn Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

210

215

220

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

225

230

235

240

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

245

250

255

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

260

265

270

Gly Lys

<210> 251

<211> 318

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<400> 251

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys Gly Gly Ser Arg

1 5 10 15

Ser Gly Gly Thr Ser Gly Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Ser Ser

20

25

30

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser Glu Gly Ser Gly Gln Ala

35

40

45

Ser Lys Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

50

55

60

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

65 70 75 80

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

85

90

95

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

100 105 110

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

115 120 125

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

130 135 140

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

145 150 155 160

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

165 170 175

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

180 185 190

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

195 200 205

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

210 215 220

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

225 230 235 240

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

245 250 255

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

260 265 270

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Ser Arg Ser Gly Gly Thr Ser Ser Ser Ser

275 280 285

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Ser

290 295 300

Ser Gly Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys

305 310 315

<210> 252

<211> 201

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<400> 252

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys Gly Gly Ser Arg

1 5 10 15

Ser Gly Gly Thr Ser Gly Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Ser Ser

20 25 30

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser Glu Gly Ser Gly Gln Ala

35 40 45

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

50 55 60

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

65 70 75 80

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

85 90 95

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

100 105 110

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

115 120 125

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

130 135 140

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly

145 150 155 160

Gly Ser Arg Ser Gly Gly Thr Ser Ser Ser Ser Gly Ser Gly Ser

165 170 175

Gly Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Ser Ser Gly Cys Gln Phe

180 185 190

Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys

195 200

<210> 253

<211> 159

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220>

><221> misc_feature

<223> Synthetic construct

<400> 253

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys Gly Gly Ser Arg

1 5 10 15

Ser Gly Gly Thr Ser Gly Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Ser Ser

20 25 30

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser Glu Gly Ser Gly Gln Ala

35 40 45

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

50 55 60

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

65 70 75 80

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

85 90 95

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

100 105 110

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

115 120 125

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

130 135 140

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

145 150 155

<210> 254

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD33 Light Chain

<400> 254

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Trp Ile Tyr

35 40 45

Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 255

<211> 484

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD33 SnAP-body variant 1 heavy chain

<400> 255

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ala

1 5 10 15

Arg Glu Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Glu Ala Lys Lys Ala Ala Glu

20 25 30

Glu Ala Ala Lys Ala Ala Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu

35 40 45

Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly

50 55 60

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Arg Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly

65 70 75 80

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr

85 90 95

Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys

100 105 110

Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp

115 120 125

Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Val Phe Asp Tyr Trp

130 135 140

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

145 150 155 160

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

165 170 175

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

180 185 190

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

195 200 205

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

210 215 220

Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 225 230 235 240
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 245 250 255
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 260 265 270
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 275 280 285
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 290 295 300
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 305 310 315 320
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 325 330 335
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 340 345 350
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 355 360 365
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 370 375 380
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 385 390 395 400
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 405 410 415
 Glu Trp Glu Ser Asn Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 420 425 430
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 435 440 445
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 450 455 460
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 256

<211> 476

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD33 SnAP-body variant 2 heavy chain

<400> 256

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ala

1 5 10 15

Ala Ala Arg Ala Ala Ala Arg Ala Ala Ala Ala Arg Ala Gln Val

20 25 30

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser Val

35 40 45

Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Arg Met

50 55 60

His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr

65 70 75 80

Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp

85 90 95

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln

100 105 110

Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg

115 120 125

Gly Gly Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val

130 135 140

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser

145 150 155 160

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys

165 170 175

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu

180 185 190

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu

195 200 205

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr

210 215 220

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val

225 230 235 240

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

245 250 255

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

260 265 270

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

275 280 285

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

290 295 300

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

305 310 315 320

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

325 330 335

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

340 345 350

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

355 360 365

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

370 375 380

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

385 390 395 400

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

405 410 415

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

420 425 430

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

435 440 445

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

450 455 460

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470 475

<210> 257

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Control anti-CD33 heavy chain

<400> 257

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Arg Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu
 180 185 190
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205
 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385	390	395	400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp			
405	410	415	
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His			
420	425	430	
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
435	440	445	
<210> 258			
<211> 106			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			

<220><223> Meditope-enabled Gemtuzumab VL			
<400> 258			
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met			
20	25	30	
His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr			
35	40	45	
Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser			

50	55	60	
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu			
65	70	75	80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Leu Thr			
85	90	95	
Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys			
100	105		

<210> 259			
<211> 107			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Meditope-enabled Gemtuzumab VL			

<400> 259

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Met

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ile Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Asp Ser Lys

85 90 95

Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys

100 105

<210> 260

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Meditope-enabled gemtuzumab VH

<400> 260

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Arg Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85	90	95
Ala Arg Gly Gly Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu		
100	105	110
Thr Val Ser Ser		
115		
<210> 261		
<211> 117		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Meditope-enabled gemtuzumab VH		
<400> 261		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		

1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser			
20	25	30	
Ala Ile Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Gly Ile Val Pro Met Phe Gly Pro Pro Asn Tyr Ala Gln Lys Phe			
50	55	60	
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr			

65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Phe Cys			
85	90	95	
Ala Gly Gly Tyr Gly Ile Tyr Ser Pro Glu Glu Tyr Asn Gly Gly Leu			
100	105	110	
Val Thr Val Ser Ser			

115			
<210> 262			
<211> 26			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic linker 1			
<400> 262			

Gly Gly Gly Ala Arg Glu Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Glu Ala Lys

1 5 10 15

Lys Ala Ala Glu Glu Ala Ala Lys Ala Ala

20 25

<210> 263

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic linker 2

<400> 263

Gly Gly Gly Ala Ala Ala Arg Ala Ala Ala Ala Arg Ala Ala Ala Ala

1 5 10 15

Arg Ala

<210> 264

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic linker 3

<400> 264

Gly Gly Gly Ser Lys Asp Glu Ile Asp Ser Ala Val Lys

1 5 10

<210> 265

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Flexible linker portion 1

<400> 265

Gly Gly Gly

1

<210> 266

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rigid linker portion 1

<400> 266

Ala Arg Glu Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Glu Ala Lys Lys Ala Ala

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu Glu Ala Ala Lys Ala Ala

20

<210> 267

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rigid linker portion 2

<400> 267

Ala Ala Ala Arg Ala Ala Ala Ala Arg Ala Ala Ala Ala Arg Ala

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 268

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rigid linker portion 3

<400> 268

Ser Lys Asp Glu Ile Asp Ser Ala Val Lys

1	5	10
---	---	----

<210> 269

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 1GCN glucagon

<400> 269

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1	5	10	15
---	---	----	----

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 270

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leucine zipper 1C94:A

<400> 270

Cys Gly Gly Arg Glu Gly Val Leu Lys Lys Leu Arg Ala Val Glu Asn

1	5	10	15
Glu	Leu	His	Tyr
		Asn	Lys
		Ser	Leu
			Leu
			Glu
			Glu
			Val
			Lys
			Asp
			Glu
			Leu

<210> 271

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leucine zipper 1C94:A

<400> 271

Gly Gly Arg Glu Gly Val Leu Lys Lys Leu Arg Ala Val Glu Asn Glu

1	5	10	15
Leu	His	Tyr	Asn
			Lys
			Ser
			Leu
			Glu
			Glu
			Val
			Lys
			Asp
			Glu
			Leu
			Gln

20	25	30	35
Lys	Met	Arg	Gln
			Leu

<210> 272

<211> 183

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Four helix bundle 1FHA

<400> 272

Met Thr Thr Ala Ser Thr Ser Gln Val Arg Gln Asn Tyr His Gln Asp

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Glu Ala Ala Ile Asn Arg Gln Ile Asn Leu Glu Leu Tyr Ala Ser

20	25	30
Tyr Val Tyr Leu Ser Met Ser Tyr Tyr Phe Asp Arg Asp Asp Val Ala		
35	40	45
Leu Lys Asn Phe Ala Lys Tyr Phe Leu His Gln Ser His Glu Glu Arg		
50	55	60
Glu His Ala Glu Lys Leu Met Lys Leu Gln Asn Gln Arg Gly Gly Arg		
65	70	75
Ile Phe Leu Gln Asp Ile Gln Lys Pro Asp Cys Asp Asp Trp Glu Ser		
85	90	95
Gly Leu Asn Ala Met Glu Cys Ala Leu His Leu Glu Lys Asn Val Asn		
100	105	110
Gln Ser Leu Leu Glu Leu His Lys Leu Ala Thr Asp Lys Asn Asp Pro		
115	120	125
His Leu Cys Asp Phe Ile Glu Thr His Tyr Leu Asn Glu Gln Val Lys		
130	135	140
Ala Ile Lys Glu Leu Gly Asp His Val Thr Asn Leu Arg Lys Met Gly		
145	150	155
Ala Pro Glu Ser Gly Leu Ala Glu Tyr Leu Phe Asp Lys His Thr Leu		
165	170	175
Gly Asp Ser Asp Asn Glu Ser		
180		
<210> 273		
<211> 153		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Myoglobin 3RGK		
<400> 273		
Gly Leu Ser Asp Gly Glu Trp Gln Leu Val Leu Asn Val Trp Gly Lys		
1	5	10
Val Glu Ala Asp Ile Pro Gly His Gly Gln Glu Val Leu Ile Arg Leu		
20	25	30

Phe Lys Gly His Pro Glu Thr Leu Glu Lys Phe Asp Arg Phe Lys His

35 40 45

Leu Lys Ser Glu Asp Glu Met Lys Ala Ser Glu Asp Leu Lys Lys His

50 55 60

Gly Ala Thr Val Leu Thr Ala Leu Gly Gly Ile Leu Lys Lys Lys Gly

65 70 75 80

His His Glu Ala Glu Ile Lys Pro Leu Ala Gln Ser His Ala Thr Lys

85 90 95

His Lys Ile Pro Val Lys Tyr Leu Glu Phe Ile Ser Glu Ala Ile Ile

100 105 110

Gln Val Leu Gln Ser Lys His Pro Gly Asp Phe Gly Ala Asp Ala Gln

115 120 125

Gly Ala Met Asn Lys Ala Leu Glu Leu Phe Arg Lys Asp Met Ala Ser

130 135 140

Asn Tyr Lys Glu Leu Gly Phe Gln Gly

145 150

<210> 274

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EK peptide

<400> 274

Tyr Ala Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Ala

1 5 10 15

Ala Lys Ala Phe

20

<210> 275

<211> 154

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SnAP-body Variant 1 VH

<400> 275

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ala
 1 5 10 15
 Arg Glu Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Glu Ala Lys Lys Ala Ala Glu
 20 25 30

Glu Ala Ala Lys Ala Ala Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu
 35 40 45
 Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly
 50 55 60
 Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Arg Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly
 65 70 75 80
 Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr
 85 90 95

Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys
 100 105 110
 Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp
 115 120 125
 Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Val Phe Asp Tyr Trp
 130 135 140
 Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 145 150
 <210> 276
 <211> 213
 <212>

> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Light chain of meditope enabled gemtuzumab
 <400> 276
 Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ile Ser Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Phe Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Trp Ile Tyr
 35 40 45

Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50	55	60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu		
65	70	75
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Leu Thr		
85	90	95
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro		
100	105	110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr		
115	120	125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys		
130	135	140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu		
145	150	155
160		
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser		
165	170	175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala		
180	185	190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe		
195	200	205
Asn Arg Gly Glu Cys		
210		
<210> 277		
<211> 484		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> cQFD meditope, variant 1 linker, fused to the heavy chain of		
meditope enabled gemtuzumab		
<400> 277		
Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ala		
1	5	10
15		

Arg Glu Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Glu Ala Lys Lys Ala Ala Glu
 20 25 30
 Glu Ala Ala Lys Ala Ala Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu
 35 40 45
 Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly
 50 55 60
 Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Arg Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly
 65 70 75 80

 Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr
 85 90 95
 Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys
 100 105 110
 Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp
 115 120 125
 Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Val Phe Asp Tyr Trp
 130 135 140

 Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 145 150 155 160
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 165 170 175
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 180 185 190
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 195 200 205

 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 210 215 220
 Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 225 230 235 240
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 245 250 255
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

260	265	270
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
275	280	285
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
290	295	300
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
305	310	315
320		
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr		
325	330	335
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
340	345	350
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro		
355	360	365
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
370	375	380
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val		
385	390	395
400		
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
405	410	415
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
420	425	430
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
435	440	445
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
450	455	460
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
465	470	475
480		
Ser Pro Gly Lys		

<210> 278

<211> 476

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cQFD meditope, variant 2 linker, fused to the heavy chain of
meditope enabled gemtuzumab

<400> 278

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ala

1 5 10 15

Ala Ala Arg Ala Ala Ala Arg Ala Ala Ala Ala Arg Ala Gln Val

20 25 30

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser Val

35 40 45

Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Arg Met

50 55 60

His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr

65 70 75 80

Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp

85 90 95

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln

100 105 110

Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg

115 120 125

Gly Gly Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val

130 135 140

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser

145 150 155 160

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys

165 170 175

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu

180 185 190

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu

195 200 205

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr

210 215 220

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val

225 230 235 240

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

245 250 255

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

260 265 270

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

275 280 285

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

290 295 300

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

305 310 315 320

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

325 330 335

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

340 345 350

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

355 360 365

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

370 375 380

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

385 390 395 400

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

405 410 415

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

420 425 430

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

435 440 445

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

450 455 460

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470 475

<210> 279

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cQFD meditope, variant 3 linker, fused to the heavy chain of
meditope enabled gemtuzumab

<400> 279

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Ser
 1 5 10 15

Lys Asp Glu Ile Asp Ser Ala Val Lys Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser
 20 25 30

Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys

35 40 45

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Arg Met His Trp Val Lys Gln
 50 55 60

Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr
 65 70 75 80

Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr
 85 90 95

Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr

100 105 110

Phe Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Val Phe
 115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

165	170	175	
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His			
180	185	190	
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser			
195	200	205	
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys			
210	215	220	
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu			
225	230	235	240
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
245	250	255	
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
260	265	270	
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
275	280	285	
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
290	295	300	
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr			
305	310	315	320
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
325	330	335	
Trp Leu Asn Gly Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu			
340	345	350	
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
355	360	365	
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys			
370	375	380	
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
385	390	395	400
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys			
405	410	415	

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470

<210> 280

<211> 487

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cQFD meditope, variant 1 linker, fused to the heavy chain of I83E

cetuximab

<400> 280

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Ala

1 5 10 15

Arg Glu Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Glu Ala Lys Lys Ala Ala Glu

20 25 30

Glu Ala Ala Lys Ala Ala Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly

35 40 45

Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly

50 55 60

Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly

65 70 75 80

Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp

85 90 95

Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser

100 105 110

Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr

115 120 125

Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe
 130 135 140
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr
 145 150 155 160
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 165 170 175
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 180 185 190

 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 195 200 205
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 210 215 220
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 225 230 235 240
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
 245 250 255

 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 260 265 270
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 275 280 285
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 290 295 300
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 305 310 315 320

 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 325 330 335
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 340 345 350
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 355 360 365
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

370	375	380	
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys			
385	390	395	400
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
405	410	415	
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys			
420	425	430	
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser			
435	440	445	
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser			
450	455	460	
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser			
465	470	475	480
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
485			
<210> 281			
<211> 214			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Meditope enabled trastuzumab light chain			
<400> 281			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ile Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala			
20	25	30	
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile			
35	40	45	
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
50	55	60	
Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
65	70	75	80

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 282

<211> 487

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cQFD meditope, variant 1 linker, fused to the heavy chain of

meditope enabled trastuzumab

<400> 282

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ala

1 5 10 15

Arg Glu Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Glu Ala Lys Lys Ala Ala Glu

20 25 30

Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

50	55	60
Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly		
65	70	75
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr		
85	90	95
Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr		
100	105	110
Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp		
115	120	125
Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala		
130	135	140
Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser		
145	150	155
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr		
165	170	175
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro		
180	185	190
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val		
195	200	205
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser		
210	215	220
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile		
225	230	235
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val		
245	250	255
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
260	265	270
Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
275	280	285
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
290	295	300

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 305 310 315 320
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 325 330 335
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 340 345 350
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 355 360 365
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 370 375 380
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 385 390 395 400
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 405 410 415
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 420 425 430
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 435 440 445
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 450 455 460
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 465 470 475 480
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 485
 <210> 283
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Lintuzumab light chain
 <400> 283
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asn Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 284

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lintuzumab heavy chain

<400> 284

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu
 180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245	250	255
-----	-----	-----

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260	265	270
-----	-----	-----

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275	280	285
-----	-----	-----

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290	295	300
-----	-----	-----

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Glu Tyr Lys Cys

305	310	315
-----	-----	-----

320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325	330	335
-----	-----	-----

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340	345	350
-----	-----	-----

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355	360	365
-----	-----	-----

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370	375	380
-----	-----	-----

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385	390	395
-----	-----	-----

400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405	410	415
-----	-----	-----

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420	425	430
-----	-----	-----

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435	440	445
-----	-----	-----

<210> 285

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Meditope-enabled lintuzumab light chain

<400> 285

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ile Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Arg Thr Asn Lys Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 286

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Meditope-enabled lintuzumab light chain, variant 1

<400> 286

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ile Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Thr Asn Lys Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 287

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Meditope-enabled lintuzumab light chain, variant 2

<400> 287

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ile Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Arg Thr Asn Lys Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 288

<211> 218

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Meditope-enabled lintuzumab light chain, variant 3

<400> 288

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ile Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
 20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 289

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Meditope-enabled lintuzumab heavy chain

<400> 289

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205
 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420	425	430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
435	440	445
<210> 290		
<211> 484		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Meditope-enabled lintuzumab heavy chain, variant 1		
<400> 290		
Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ala		
1	5	10
Arg Glu Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Glu Ala Lys Lys Ala Ala Glu		
20	25	30
Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu		
35	40	45
Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly		
50	55	60
Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly		
65	70	75
Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr		
85	90	95
Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu		
100	105	110
Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp		
115	120	125
Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp		
130	135	140
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
145	150	155
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr		
165	170	175

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

180 185 190

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

195 200 205

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

210 215 220

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

225 230 235 240

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

245 250 255

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

260 265 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

275 280 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

325 330 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

340 345 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

370 375 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

385 390 395 400

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

420	425	430
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
435	440	445
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
450	455	460
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
465	470	475
Ser Pro Gly Lys		

<210> 291
<211> 476
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Meditope-enabled lintuzumab heavy chain, variant 2
<400> 291

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ala		
1	5	10
Ala Ala Arg Ala Ala Ala Arg Ala Ala Ala Ala Arg Ala Glu Val		
20	25	30
Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val		
35	40	45
Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met		
50	55	60

His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr		
65	70	75
Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Ser		
85	90	95
Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu		
100	105	110
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg		
115	120	125

Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 130 135 140
 Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
 145 150 155 160
 Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
 165 170 175
 Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
 180 185 190

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
 195 200 205
 Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
 210 215 220
 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
 225 230 235 240
 Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 245 250 255

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 260 265 270
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 275 280 285
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 290 295 300
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 305 310 315 320

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 325 330 335
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 340 345 350
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 355 360 365
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

370	375	380	
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly			
385	390	395	400
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro			
405	410	415	
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser			
420	425	430	
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln			
435	440	445	
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His			
450	455	460	
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
465	470	475	
<210> 292			
<211> 471			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Meditope-enabled lintuzumab heavy chain, variant 3			
<400> 292			
Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Ser			
1	5	10	15
Lys Asp Glu Ile Asp Ser Ala Val Lys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser			
20	25	30	
Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys			
35	40	45	
Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln			
50	55	60	
Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn			
65	70	75	80
Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Ile Thr			
85	90	95	

Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg

100 105 110

Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met

115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

210 215 220

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

225 230 235 240

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

245 250 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

260 265 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

340	345	350
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
355	360	365
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
370	375	380
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
385	390	395
400		
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
405	410	415
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
420	425	430
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
435	440	445
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
450	455	460
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
465	470	
<210> 293		
<211> 213		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Light chain of CD33-SnAPbody MB-005-101		
<400> 293		
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly		
1	5	10
15		
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met		
20	25	30
His Trp Phe Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Trp Ile Tyr		
35	40	45
Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser		
50	55	60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu		

65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Leu Thr
 85 90 95
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys

210
<210> 294
<211> 484
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Heavy chain of CD33-SnAPbody MB-005-101. The cQFD meditope

(italic and underlined) and variant 1 linker (bold) are fused to
the heavy chain of meditope enabled gemtuzumab
<400> 294
Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ala
1 5 10 15
Arg Glu Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Glu Ala Lys Lys Ala Ala Glu
 20 25 30
Glu Ala Ala Lys Ala Ala Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu

35	40	45
----	----	----

Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly

50	55	60
----	----	----

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Arg Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly

65	70	75	80
----	----	----	----

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr

85	90	95
----	----	----

Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys

100	105	110
-----	-----	-----

Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp

115	120	125
-----	-----	-----

Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Val Phe Asp Tyr Trp

130	135	140
-----	-----	-----

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

165	170	175
-----	-----	-----

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

180	185	190
-----	-----	-----

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

195	200	205
-----	-----	-----

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

210	215	220
-----	-----	-----

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

245	250	255
-----	-----	-----

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

260	265	270
-----	-----	-----

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

275	280	285
-----	-----	-----

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 290 295 300

 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 305 310 315 320
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 325 330 335
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 340 345 350
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 355 360 365

 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 370 375 380
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 385 390 395 400
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 405 410 415
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Thr Thr Pro
 420 425 430

 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 435 440 445
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 450 455 460
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 465 470 475 480
 Ser Pro Gly Lys

<210> 295
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>

Light chain of CD33-SnAPbody MB-005-102

<400> 295

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Trp Ile Tyr

35 40 45

Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 296

<211> 476

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain of CD33-SnAPbody MB-005-102. The cQFD meditope
 (italic and underlined) and variant 2 linker (bold) are fused to
 the heavy chain of meditope enabled gemtuzumab

<400> 296

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ala

1 5 10 15

Ala Ala Arg Ala Ala Ala Arg Ala Ala Ala Ala Arg Ala Gln Val

20 25 30

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser Val

35 40 45

Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Arg Met

50 55 60

His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr

65 70 75 80

Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp

85 90 95

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln

100 105 110

Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg

115 120 125

Gly Gly Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val

130 135 140

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser

145 150 155 160

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys

165 170 175

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu

180 185 190

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu

195 200 205

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
 210 215 220
 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
 225 230 235 240
 Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 245 250 255

 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 260 265 270
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 275 280 285
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 290 295 300
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 305 310 315 320

 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 325 330 335
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 340 345 350
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 355 360 365
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 370 375 380

 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 385 390 395 400
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 405 410 415
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 420 425 430
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 435 440 445

 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

450	455	460
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
465	470	475
<210> 297		
<211> 213		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Light chain of CD33-SnAPbody MB-005-103		
<400> 297		
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly		
1	5	10
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met		
20 25 30		
His Trp Phe Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Trp Ile Tyr		
35	40	45
Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser		
50	55	60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu		
65	70	75
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Leu Thr		
85 90 95		
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro		
100	105	110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr		
115	120	125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys		
130	135	140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu		
145 150 155 160		
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser		
165	170	175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala		

180	185	190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe		
195	200	205
Asn Arg Gly Glu Cys		
210		
<210>		
> 298		
<211> 471		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Heavy chain of CD33-SnAPbody MB-005-103. The cQFD meditope (italic and underlined) and variant 3 linker (bold) are fused to the heavy chain of meditope enabled gemtuzumab		
<400> 298		
Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ser		
1	5	10
Lys Asp Glu Ile Asp Ser Ala Val Lys Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser		
20	25	30
Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys		
35	40	45
Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Arg Met His Trp Val Lys Gln		
50	55	60
Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr		
65	70	75
Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr		
85	90	95
Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr		
100	105	110
Phe Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Val Phe		
115	120	125
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr		
130	135	140
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser		

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

165	170	175
-----	-----	-----

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

180	185	190
-----	-----	-----

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

195	200	205
-----	-----	-----

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

210	215	220
-----	-----	-----

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

245	250	255
-----	-----	-----

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

260	265	270
-----	-----	-----

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

275	280	285
-----	-----	-----

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

290	295	300
-----	-----	-----

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

325	330	335
-----	-----	-----

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

340	345	350
-----	-----	-----

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

355	360	365
-----	-----	-----

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys

370	375	380
-----	-----	-----

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

385	390	395	400
-----	-----	-----	-----

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470

<210> 299

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain of EGFR-SnAPbody MB005-104

<400> 299

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 300

<211> 487

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain of EGFR-SnAPbody MB005-104. The cQFD meditope

(italic and underlined) and variant 1 linker (bold) are fused to
the heavy chain of cetuximab

<400> 300

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ala

1 5 10 15

Arg Glu Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Glu Ala Lys Lys Ala Ala Glu

20 25 30

Glu Ala Ala Lys Ala Ala Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly

35 40 45

Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly

50 55 60

Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly

65 70 75 80

Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp

85	90	95
Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser		
100	105	110
Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr		
115	120	125
Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe		
130	135	140
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr		
145	150	155
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser		
165	170	175
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		
180	185	190
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		
195	200	205
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
210	215	220
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
225	230	235
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu		
245	250	255
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
260	265	270
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
275	280	285
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
290	295	300
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
305	310	315
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
325	330	335

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 340 345 350
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 355 360 365
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 370 375 380

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 385 390 395 400
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 405 410 415
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 420 425 430
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 435 440 445

Lys Leu Thr Val Asp Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 450 455 460
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 465 470 475 480
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 485

<210> 301
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Light chain of EGFR-SnAPbody MB005-105
<400> 301

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15
Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30
Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 302

<211> 487

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain of EGFR-SnAPbody MB005-105. The cQFD meditope (italic

and underlined) and variant 3 linker (bold) are fused to the

heavy chain of I83E cetuximab

<400> 302

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ala

1	5	10	15
Arg Glu Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Glu Ala Lys Lys Ala Ala Glu			
20	25	30	
Glu Ala Ala Lys Ala Ala Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly			
35	40	45	
Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly			
50	55	60	
Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly			
65	70	75	80
Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp			
85	90	95	
Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser			
100	105	110	
Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr			
115	120	125	
Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe			
130	135	140	
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr			
145	150	155	160
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser			
165	170	175	
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu			
180	185	190	
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His			
195	200	205	
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser			
210	215	220	
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys			
225	230	235	240
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu			
245	250	255	

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

260 265 270

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

275 280 285

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

290 295 300

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

305 310 315 320

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

325 330 335

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

340 345 350

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

355 360 365

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gln Pro Arg

370 375 380

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys

385 390 395 400

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

405 410 415

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

420 425 430

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

435 440 445

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

450 455 460

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

465 470 475 480

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

485

<210> 303

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain of HER2-SnAPbody MB005-106

<400> 303

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ile Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 304

<211> 487

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain of HER2-SnAPbody MB005-106. The cQFD meditope
 (italic and underlined) and variant 3 linker (bold) are fused to
 the heavy chain of meditope enabled trastuzumab

<400> 304

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ala

1 5 10 15

Arg Glu Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Glu Ala Lys Lys Ala Ala Glu

20 25 30

Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

50 55 60

Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly

65 70 75 80

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr

85 90 95

Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr

100 105 110

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

115 120 125

Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala

130 135 140

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

145 150 155 160

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

165 170 175

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 180 185 190
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
 195 200 205
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
 210 215 220

 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
 225 230 235 240
 Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 245 250 255
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 260 265 270
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 275 280 285

 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 290 295 300
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 305 310 315 320
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 325 330 335
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 340 345 350

 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 355 360 365
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 370 375 380
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 385 390 395 400
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 405 410 415

 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

420	425	430
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr		
435	440	445
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe		
450	455	460
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys		
465	470	475
480		
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
485		
<210> 305		
<211> 211		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Light chain of CD19-SnAPbody MB005-107		
<400> 305		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly		
1	5	10
15		
Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Gly Val Asn Tyr Met		
20	25	30
His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr		
 35		
40		
45		
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser		
50	55	60
Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu		
65	70	75
80		
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Gln Arg Gly Ser Tyr Thr Phe Gly		
85	90	95
Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val		
 100		
105		
110		
Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser		
115	120	125
Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln		

130 135 140
Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
145 150 155 160
Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu

165 170 175
Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
180 185 190
Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
195 200 205
Gly Glu Cys

210

<210> 306

<211> 488

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain of CD19-SnAPbody MB005-107. The cQFD meditope (*italic*
and underlined) and variant 3 linker (**bold**) are fused to the

heavy chain of meditope enabled anti CD19 antibody

<400> 306
Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ala
1 5 10 15
Arg Glu Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Glu Ala Lys Lys Ala Ala Glu
20 25 30
Glu Ala Ala Lys Ala Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Pro Gly Ala Glu
35 40 45
Val Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly

50 55 60
Tyr Thr Phe Thr Ser Asn Trp Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly
65 70 75 80
Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr
85 90 95
Asn Tyr Asn Gln Asn Phe Gln Gly Lys Ala Lys Leu Thr Val Asp Lys

100	105	110
Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp		
115	120	125
Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Asn Pro Tyr Tyr Tyr Ala		
130	135	140
Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser		
145	150	155
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr		
165	170	175
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro		
180	185	190
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val		
195	200	205
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser		
210	215	220
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile		
225	230	235
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val		
245	250	255
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
260	265	270
Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
275	280	285
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
290	295	300
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val		
305	310	315
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
325	330	335
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		
340	345	350

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 355 360 365
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 370 375 380
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 385 390 395 400
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 405 410 415
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 420 425 430
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 435 440 445
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 450 455 460
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 465 470 475 480
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 485