



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월30일

(11) 등록번호 10-2802041

(24) 등록일자 2025년04월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07K 16/2866 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2020-7031788

(22) 출원일자(국제) 2019년04월03일

심사청구일자 2022년03월29일

(85) 번역문제출일자 2020년11월03일

(65) 공개번호 10-2021-0006359

(43) 공개일자 2021년01월18일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/058358

(87) 국제공개번호 WO 2019/193029

국제공개일자 2019년10월10일

(30) 우선권주장

18305395.8 2018년04월03일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

J IMMUNOLOGY, 196(6), 2016, 2893-2901

WO2005000875 A2

US20090280113 A1

(73) 특허권자

오제 이뮌노테라프틱스

프랑스공화국, 44200 낭뜨, 볼르바르 브노니 골랭 22

(72) 발명자

뿌와리에, 니콜라

프랑스공화국, 44119 트레일리에르, 슈맹 뒤 빠쓰-땅, 1

마리, 까를린

프랑스공화국, 44680 쉐뜨-빠잔느, 뤼 뒤 뷔이쑹, 7

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인오리진

전체 청구항 수 : 총 62 항

심사관 : 이동욱

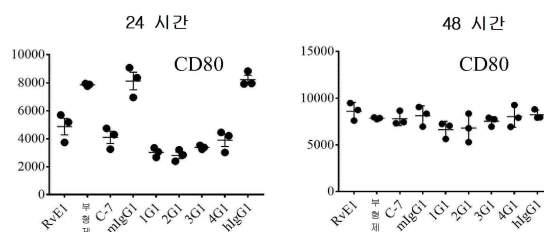
(54) 발명의 명칭 항-케모카인 유사 수용체 1 항체 및 이의 치료적 용도

(57) 요약

항-케모카인 유사 수용체 1 항체 및 이의 치료적 용도

본 발명은 레졸빈 E1과 CMKLR1 사이의 상호작용에 대하여 작용제 능력을 갖는 항-CMKLR1 화합물, 및 특히 염증의 해소가 지연되거나 중단되는 질병을 치료 또는 예방하기 위한 그의 용도를 제공한다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

C07K 16/2818 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

C07K 2317/75 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

방오브, 베르나르

프랑스공화국, 44400 허제, 뒤 앙리 바르뷔쓰, 72
비스

고티에, 바네썬

프랑스공화국, 44400 허제, 뒤 펠리씨앙 토마쵸 22

트릴요, 샤를렌느

프랑스공화국, 44400 허제, 뒤 오귀스탱 무이에, 7

뒤부르도, 마끄

프랑스공화국, 31240 썬-장, 뒤 데 셴느, 42

명세서

청구범위

청구항 1

CMKLR1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 키메라, 인간화 또는 변형(modified) 항체로부터 선택된 항-CMKLR1 화합물로서, 상기 화합물은

- 3개의 CDR인 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3를 포함하는 항체 중쇄 가변 도메인으로서,

* VHCDR1이 서열번호 4, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64 또는 서열번호 65에 기재된 아미노산 서열을 포함하고,

* VHCDR2가 서열번호 6, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71 또는 서열번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하고,

* VHCDR3이 서열번호 8, 서열번호 73, 서열번호 74 또는 서열번호 75에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 항체 중쇄 가변 도메인, 및

- 3개의 CDR인 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3를 포함하는 항체 경쇄 가변 도메인으로서,

* VLCDR1이 서열번호 12, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79 또는 서열번호 80에 기재된 아미노산 서열을 포함하고,

* VLCDR2가 서열번호 14, 서열번호 81, 서열번호 82, 서열번호 83, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87 또는 서열번호 88에 기재된 아미노산 서열을 포함하고,

* VLCDR3가 서열번호 15 또는 서열번호 89에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하며,

상기 화합물은 CMKLR1의 제3 세포외 루프(EL3)내에 위치한 에피토프에 특이적으로 결합하는, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항-CMKLR1 화합물이 서열번호 2의 아미노산 잔기의 서열을 포함하는 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하는, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항-CMKLR1 화합물은 CMKLR1의 레졸빈 E1-유사 작용제이고, 상기 CMKLR1의 레졸빈 E1-유사 작용제는 시험관내 및/또는 생체내에서 CMKLR1의 활성화 후에 Akt 및/또는 Erk의 인산화를 유도하는 능력을 갖는, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 VHCDR3는 서열번호 144 또는 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

* VHCDR1이 서열번호 4, 서열번호 62 또는 서열번호 63에 기재된 아미노산 서열을 포함하고,

* VHCDR2가 서열번호 67, 서열번호 70 또는 서열번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하고,

* VHCDR3이 서열번호 144 또는 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

- * VLCDR1이 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열을 포함하고,
- * VLCDR2가 서열번호 14, 서열번호 81 또는 서열번호 84에 기재된 아미노산 서열을 포함하고,
- * VLCDR3이 서열번호 15 또는 서열번호 89에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항-CMKLR1 화합물은, 시험관내 및/또는 생체내에서 항염증성 사이토카인의 분비를 향상시키고/시키거나, 시험관내 및/또는 생체내에서 전-염증성(pro-inflammatory) 사이토카인의 분비를 억제 또는 감소시키는, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항-CMKLR1 화합물은 항염증성 M2형 대식세포를 선호하도록 대식세포 분극화를 향상시키는, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항-CMKLR1 화합물은 수지상 세포의 활성화 및/또는 증식을 억제하는, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항-CMKLR1 화합물은 시험관내 또는 생체내에서, CMKLR1의 활성화 후에 유도된 Akt 및 Erk 모두의 인산화를 유도하는 능력을 갖는, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항-CMKLR1 화합물은 CMKLR1에의 결합을 위해 케메린과 경쟁하지 않거나 CMKLR1에의 케메린의 결합을 방해하지 않는, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 12

CMKLR1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 키메라, 인간화 또는 변형 항체로부터 선택된 항-CMKLR1 화합물로서, 상기 화합물은 서열번호 8에 기재된 아미노산 서열 또는 서열번호 8의 위치 1 및 2의 아미노산 잔기가 각각 L 및 I 또는 L이라는 것으로 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 이의 변이 서열을 포함하는 VHCDR3를 포함하는 항체 중쇄 가변 도메인을 포함하고;

상기 항-CMKLR1 화합물은 CMKLR1의 제3 세포외 루프(EL3) 내에 위치한 에피토프에 특이적으로 결합하고;

상기 항-CMKLR1 화합물은 CMKLR1의 레졸빈 E1-유사 작용제이고, 상기 CMKLR1의 레졸빈 E1-유사 작용제는 시험관내 및/또는 생체내에서 CMKLR1의 활성화 후에 Akt 및/또는 Erk의 인산화를 유도하는 능력을 갖는 것이며;

상기 화합물은 서열번호 2의 서열의 아미노산 잔기를 포함하는 폴리펩타이드에의 결합 또는 CMKLR1의 세포외 도메인의 제3 루프(EL3)를 포함하는 폴리펩타이드에의 결합을 위해, 서열번호 9에 해당하는 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 16에 해당하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항체와 경쟁하며,

상기 화합물은, 서열번호 9에 해당하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호 16에 해당하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항체의 폴리펩티드에 대한 결합을 항-CMKLR1 화합물의 부재하에 수행된 대조군과 비교하여 적어도 20% 차단할 때 경쟁하는 것으로 간주되는, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서,

- 상기 항체 중쇄 가변 도메인은 3개의 CDR인 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3를 포함하고, 여기서

* VHCDR1은 서열번호 4, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64 또는 서열번호 65에 기재된 아미노산 서열을 포함하고,

* VHCDR2는 서열번호 6, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71 또는 서열번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하고,

* VHCDR3는 서열번호 8, 서열번호 73, 서열번호 74 또는 서열번호 75에 기재된 아미노산 서열을 포함하고,

상기 항-CMKLR1 화합물은 3개의 CDR인 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3를 포함하는 항체 경쇄 가변 도메인을 추가로 포함하고, 여기서

* VLCDR1은 서열번호 12, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79 또는 서열번호 80에 기재된 아미노산 서열을 포함하고,

* VLCDR2는 서열번호 14, 서열번호 81, 서열번호 82, 서열번호 83, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87 또는 서열번호 88에 기재된 아미노산 서열을 포함하고,

* VLCDR3는 서열번호 15 또는 서열번호 89에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 14

제1항의 항-CMKLR1 화합물을 암호화하는 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 핵산 분자(들)가 상기 암호화된 중쇄 가변 도메인 및/또는 경쇄 가변 도메인의 전사 및 발현을 위한 조절 서열을 추가로 포함하는, 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트.

청구항 16

작동가능하게 연결된 제14항에 따른 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트를 포함하는 벡터.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 벡터가 플라스미드, 인공 염색체, 코스 미드 또는 바이러스 벡터인, 벡터.

청구항 18

제14항 또는 제15항의 핵산 분자 또는 제16항 또는 제17항의 벡터를 포함하는, 숙주 세포.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 숙주 세포가 포유동물 세포인, 숙주 세포.

청구항 20

제1항 또는 제2항에 있어서,

염증성 질환의 예방 및/또는 치료에서 사용하기 위한, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 21

제20항에 있어서,

염증성 장 질환의 치료에의 사용을 위한, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 22

제20항에 있어서,

대장염의 장기간 치료 및/또는 진행성 대장염의 치료에의 사용을 위한, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 23

제1항 또는 제2항에 있어서,

자가면역 질환의 예방 및/또는 치료에서 사용하기 위한, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 24

제1항 또는 제2항에 있어서,

암 또는 전이성 암의 예방 및/또는 치료에서 사용하기 위한, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 25

약제로서 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한,

- 제1항 또는 제2항에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 항-인간 CMKLR1 화합물; 제14항 또는 제15항의 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트; 제16항 또는 제17항의 벡터; 및/또는 상기 핵산 분자 또는 상기 벡터를 포함하는 숙주 세포, 및

- 화학 치료제, 방사선 치료제, 면역 치료제, 세포 치료제, 항생제 및 프로바이오틱스로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 제2 치료제,

를 포함하는 조합물.

청구항 26

- 제1항 또는 제2항에 정의된 바와 같은 항-CMKLR1 화합물; 제14항 또는 제15항의 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트; 제16항 또는 제17항의 벡터; 및/또는 상기 핵산 분자 또는 상기 벡터를 포함하는 숙주 세포, 및

- 항체, 이의 항원 결합 단편, 인간화 항체, 키메라 항체, 변형 항체 또는 항원 결합 항체 모방체에서 선택된 항-PD1 또는 항-PDL1 화합물,

을 포함하는 화합물의 조합물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 항-CMKLR1 화합물 및 항-PD1 항체를 포함하는, 화합물의 조합물.

청구항 28

- 제1항 또는 제2항에 정의된 바와 같은 항-CMKLR1 화합물; 제14항 또는 제15항의 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트; 제16항 또는 제17항의 벡터; 및/또는 상기 핵산 분자 또는 상기 벡터를 포함하는 숙주 세포; 및

- 항체, 이의 항원 결합 단편, 인간화 항체, 키메라 항체, 변형 항체 또는 항원 결합 항체 모방체로 이루어진 군에서 선택된 항-SIRPa 화합물,

을 포함하는 화합물의 조합물.

청구항 29

항-CMKLR1 화합물을 선별하는 방법으로서, 하기의 단계를 포함하는 방법:

a) 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 키메라 또는 인간화 항체의 군에서 선택된 화합물을 제공하는 단계로서, 상기 화합물이

- 3개의 CDR인 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3를 포함하는 항체 중쇄 가변 도메인으로서,

* VHCDR1이 서열번호 4에 기재된 아미노산 서열 또는 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 이의 돌연변이 서열을 포함하고,

* VHCDR2가 서열번호 6에 기재된 아미노산 서열 또는 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 이의 돌연변이 서열을 포함하고,

* VHCDR3가 서열번호 8에 기재된 아미노산 서열 또는 서열번호 8의 위치 1 및 2의 아미노산 잔기가 각각 L 및 I 또는 L이도록 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 이의 돌연변이 서열을 포함하는, 항체 중쇄 가변 도메인; 및

- 3개의 CDR인 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3을 포함하는 항체 경쇄 가변 도메인으로서,

* VLCDR1이 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열 또는 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 이의 돌연변이 서열

을 포함하고,

* VLCDR2가 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열 또는 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 이의 돌연변이 서열을 포함하고,

* VLCDR3가 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열 또는 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 이의 돌연변이 서열을 포함하는, 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는, 단계;

b) 염증의 해소에 유리한 화합물의 능력을 테스트함에 의해 CMKLR1의 RvE1-유사 작용제로서의 상기 화합물의 능력을 테스트하는 단계; 및 선택적으로

c) CMKLR1의 제3 루프 E3 내에 위치하는 에피토프에의 상기 화합물의 결합 능력을 바이오센서에 의해 테스트하는 단계로, 여기서 상기 화합물은 적어도 1×10^{-6} M, 1×10^{-7} M, 1×10^{-8} M, 1×10^{-9} M, 1×10^{-10} M, 1×10^{-11} M, 1×10^{-12} M 또는 그 이상의 친화도를 갖고/갖거나 비특이적 표적에 대한 친화도보다 적어도 2 배 더 큰 친화도로 결합하는 경우 특이적으로 결합하는 것으로 확인되는 단계; 및 선택적으로

d) CMKLR1에의 케메린의 결합과 경쟁하지 않는 상기 화합물의 능력을 테스트하는 단계; 및

e) 단계 c)에서 테스트된 상기 화합물의 결합 능력이 적어도 $10E-8$ KD인 경우,

e-i) CMKLR1에의 상기 화합물의 결합 후 Akt의 인산화 및/또는 Erk의 인산화를 유도하는 상기 화합물의 능력을 테스트하는 단계로, 화합물이, 상기 화합물과 함께 배양된 30분 후 마우스 M1 세포에서 인산화된 단백질 Akt 또는 Erk가 검출될 때, 대조군 항체와 비교하여 Akt 및/또는 Erk의 인산화를 유도할 수 있는 것인, 단계; 및/또는

e-ii) 항염증성 사이토카인의 분비를 향상시키는 상기 화합물의 능력; 및/또는 전염증성 사이토카인의 분비를 억제 또는 감소시키는 상기 화합물의 능력을 테스트하는 단계로, 화합물이, 인간 대식세포 M1 또는 M2에 의한 IL10 및 CCL17 발현이 대조군과 비교하여 상기 화합물의 존재하에서 향상될 때, 항염증성 사이토카인의 분비를 유도할 수 있고, 또는 화합물이 인간 대식세포 M1 또는 M2에 의한 IL12-p40 발현이 대조군과 비교하여 상기 화합물의 존재하에서 감소될 때 전염증성 사이토카인의 분비를 억제하거나 감소시킬 수 있는, 단계; 및/또는

e-iii) 항염증성 M2형 대식세포를 선호하도록 대식세포 분극화를 향상시키는 화합물의 능력을 테스트하는 단계로, 화합물이 대조군과 비교하여 대식세포에 의한 표현형 마커 CD200R의 분비를 향상시킬 때 대식세포 분극화를 향상시키는, 단계; 및/또는

e-iv) 수지상 세포의 활성화 및/또는 증식을 억제하는 상기 화합물의 능력을 테스트하는 단계.

청구항 30

제3항에 있어서,

상기 항-CMKLR1 화합물은 염증의 해소를 개시하거나 향상시키는 염증해소촉진 인자(pro-resolution factor)인, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 염증해소촉진 인자는 골수 세포 계통인, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 32

제3항에 있어서, 상기 항-CMKLR1 화합물은 항-인간 CMKLR1 화합물인, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 33

제7항에 있어서, 항염증성 사이토카인이 IL10 및/또는 CCL17인, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 34

제7항에 있어서, 전염증성 사이토카인이 IL12인, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 35

제7항에 있어서, 상기 분비가 CMKLR1를 발현하는 골수 세포에 의한 것인, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 36

제12항에 있어서, 상기 화합물이 서열번호 2의 서열의 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 구성되는 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하는, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 37

제12항에 있어서, 상기 항-CMKLR1 화합물이 염증의 해소를 개시하거나 향상시키는 염증해소촉진 인자인, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 38

제12항에 있어서, 상기 염증해소촉진 인자가 골수 세포 계통인, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 39

제14항에 있어서, 분리된 핵산 분자(들) 및/또는 재조합 핵산 분자(들)인, 핵산 분자 또는 핵산 분자의 세트.

청구항 40

제16항에 있어서, 재조합 벡터 및/또는 분리된 벡터인, 벡터.

청구항 41

제19항에 있어서, 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포인, 숙주 세포.

청구항 42

제20항에 있어서, 상기 염증성 질환이 급성 염증성 질환, 만성 염증성 질환, 천식, 각 결막염, 치주 질환, 습진, 또는 염증성 장 질환인, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 염증성 질환이 크론병 또는 대장염, 궤양성 대장염 또는 자발성 대장염이고/이거나; 상기 염증성 질환에서 염증의 해소가 지연 또는 중단되는, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 44

제21항에 있어서, 대상체의 골수 세포가 CMKLR1을 과발현하는, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 45

제21항에 있어서, 대상체가 코르티코스테로이드 및/또는 면역억제 치료에 반응하지 않는, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 46

제23항에 있어서, 자가면역 질환이 당뇨병, 급성 염증성 질환, 만성 염증성 질환, 천식, 각 결막염, 치주 질환, 습진, 또는 염증성 장 질환인, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 47

제46항에 있어서, 자가면역 질환이 크론병 또는 대장염인, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 48

제46항에 있어서, 자가면역 질환이 궤양성 대장염 또는 자발성 대장염인, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 49

제23항에 있어서, 자가면역 질환에서 염증의 해소가 지연 또는 중단되는, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 50

제24항에 있어서, 상기 암이 고형 암(solid tumor), 액상 암(liquid tumor), 또는 간암종(hepatocarcinoma)인, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 51

제24항에 있어서, 상기 암이 유선 암종, 결장 암종, 폐암, 골수성 암, 백혈병, 또는 암 세포가 CMKLR1을 발현하거나 종양의 미세 환경이 CMKLR1을 발현하거나 과발현하는 세포에 의해 침범되는 암인, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 52

제24항에 있어서, 암에서 염증의 해소가 지연 또는 중단되는, 항-CMKLR1 화합물.

청구항 53

제25항에 있어서, 면역 치료제가 적응 면역 세포의 체크포인트 차단제 또는 활성화제에서 선택되는, 조합물.

청구항 54

제53항에 있어서, 면역 치료제가 항-PDL1, 항-PD1, 항-CTLA4, 항-SIRPa, 항-CD137, 항-CD2, 항-CD28, 항-CD40, 항-HVEM, 항-BTLA, 항-CD160, 항-TIGIT, 항-TIM-1/3, 항-LAG-3, 항-2B4 및 항-OX40, 항-CD40 작용제, CD40-L, TLR 작용제, 항-ICOS, ICOS-L 및 B-세포 수용체 작용제에서 선택되는, 조합물.

청구항 55

제53항에 있어서, 면역 치료제가 항-PD1, 항-PDL1, 항-SIRPa 및/또는 항-CD137에서 선택되는, 조합물.

청구항 56

제27항에 있어서, 항-PD1 화합물이 항-PD1 단클론 항체인, 화합물의 조합물.

청구항 57

제28항에 있어서, 항-SIRPa 화합물이 항-SIRPa 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서 선택되는, 화합물의 조합물.

청구항 58

제29항에 있어서, 단계 c)에서 상기 화합물의 결합 능력이 서열번호 2 또는 서열번호 152의 아미노산 잔기를 포함하는 폴리펩타이드에 대하여 측정되는, 방법.

청구항 59

제29항에 있어서, 단계 e-i)에서의 테스트가 CMKLR1에의 상기 화합물의 결합 후 Akt의 인산화 및 Erk의 인산화 모두를 유도하는 화합물의 능력을 테스트하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 60

제29항에 있어서, 항염증성 사이토카인이 IL10 및/또는 CCL17인, 방법.

청구항 61

제29항에 있어서, 전염증성 사이토카인이 IL12인, 방법.

청구항 62

제29항에 있어서, 단계 e-ii)에서의 테스트가 CMKLR1을 발현하는 골수 세포에 대한 것인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 발명의 분야

[0002] 본 발명은 면역치료 분야에 관한 것이다. 본 발명은 케모카인 유사 수용체 -1(CMKLR1)에 대하여 작용제(agonist) 활성을 갖는 새로운 항-케메린 수용체(anti-chemerin receptor)항체를 제공한다. 또한, 본 발명은 치료, 특히 자가면역 질환 및 만성 염증성 질환, 감염성 질환, 암, 및 염증 해소 단계가 중단되거나 지연되는 임의의 상태를 치료하기 위한 이러한 항체의 용도를 제공한다.

배경 기술

[0003] 건강 및 질병에서 염증 과정의 중요한 역할은 오랫동안 인식되어 왔다. 염증의 진행 및 해소를 조절하는 상세한 분자 기작 및 생물학적 이벤트는 여전히 중요한 관심사이다. 최근의 조사는 염증의 해소가 이전에 믿었던 바와 같은 수동적인 과정이 아니라는 강력한 증거를 제공했다. 대신에, 염증의 해소는 생화학적 매개체 및 수용체 신호전달 경로에 의해 조절되는 생합성적 활성 과정이다. 따라서, 해소는 특수한 염증해소촉진 매개체(pro-resolving mediator)에 의해 주도된다. 염증은 감염, 부상 또는 외상 동안에 발생하는 자발적인 기작이다. 염증은 불가피하고 일반적으로 유익하며, 이의 반응은 긍정적인 피드백 루프와 부정적인 피드백 루프 사이의 미묘한 균형에 의해 조정된다. 염증은 일반적으로 개시, 증폭 및 해소의 3개의 단계로 나뉘어진다.

[0004] 개시 단계는 혈관의 혈관 확장을 특징으로 한다. 정수성 세포(수지상 세포(DCs) 및 대식세포)는 신체를 감염시키는 병원체 또는 위험 신호를 인식한다. 이러한 단계는 사이토카인, 케모카인의 분비 및 프로스타글란딘(PG) 및 류코트리엔으로 명명되는 전염증성 지질 매개체의 생성을 유도한다. 케모카인은 혈액을 통해 순환하여 선천성 면역의 세포 행위자(cellular actor)의 동원을 유도한다. 증폭 단계는 면역계의 염증 세포의 동원으로부터 시작된다. 감염 부위에 동원된 첫 번째 행위자는 다형핵(PMN)이다. 세포 단계 동안 PMN은 병원체를 인식하고 그 병원체의 제거를 담당한다. 다른 세포는 DC 및 전염증성 대식세포 M1과 같은 PMN을 돕기 위해 염증 부위로 이동한다. DC는 혈액 순환을 통해 림프절에 도달하여 적응 면역을 활성화한다. 림프구 T 및 B는 염증 부위에 도달하여 감염된 세포를 박멸한다. 병원균이 완전히 제거되면, 유기체에 병원성이 될 만성 염증을 예방하기 위해 염증이 중단되는 것이 일반적이다. 이를 위해, 염증 해소로 명명되는 활성 기작이 발생한다. 따라서 해소는 염증의 마지막 단계로 설명된다.

[0005] 염증 반응의 종결을 가능하게 하는 해소 과정은 세포(예를 들어, 과립구 또는 대식세포) 및 화학적(예를 들어, 사이토카인 또는 특수한 염증해소촉진 매개체 또는 인자) 이펙터의 순차적이고 시간순서적인 참여를 포함하는 복잡한 과정이다.

[0006] 해소 결함은 염증 부위에서 과립구의 침투를 증가시킬 수 있고(예를 들어, 조직검사, 세포 측정법, 또는 효소 면역 분석에 의한 엘라스타제 정량 또는 과립구 수용체 1의 PCR에 의한 분자 정량 및 간접 생화학적 기법에 의해 측정됨), 이러한 세포의 세포자멸사를 지연시킬 수 있다(예를 들어, 아넥신 5에 대한 특정 항체를 이용한 세포 검사에 의해 측정됨). 또한, 염증 해소의 결함은 TNF-알파, IL8 또는 IL12와 같은 전염증성 사이토카인의 합성을 지속 또는 증가시키고 IL-10과 같은 항염증성 사이토카인을 감소시킬 수 있고(효소 면역 분석 또는 PCR에 의해 측정됨), NF-kappaB와 같은 염증성 사이토카인의 합성에 관여하는 전사 인자의 활성화를 지속 또는 증가시킬 수 있다(예를 들어, 핵 전좌 또는 웨스턴 블롯 및 IkappaB의 분해 수준의 정량에 의해 측정됨). 또한 이는 질량 분광분석이나 효소 면역 분석을 통해 특수한 염증해소촉진 매개체(예를 들어, 리폭신, 레졸빈, 프로텍틴 또는 마레신) 또는 이의 전구체(예를 들어, 17-HDOHE 또는 14-HDOHE)를 정량하여 측정될 수 있다. 또한, 해소 결함은 이러한 매개체 중 하나 이상의 합성의 결함을 초래한다. 또한, 합성 결함은 해소 분자(ALX/CMK1R1, GPR32, GPR18)의 수용체의 발현 감소 또는 이러한 수용체의 세포질로의 내재화 및 가공으로부터 초래될 수 있거나 염증성 사이토카인 또는 지질의 몇몇 수용체의 과발현을 초래할 수 있다. 이러한 상태는 조직검사, 세포검사 또는 PCR을 통해 측정될 수 있다. 또한, 해소 결함은 M1에서 M2 대식세포로의 전환을 감소 또는 억제할 수 있으며, 동일한 세포의 식균작용 또는 사멸세포 인식 및 탐식작용(efferocytosis)의 손상을 초래할 수 있다.

[0007] 이제, 화학물질의 패밀리가 이러한 기작에 관여하는 체크포인트 활성화제 및/또는 억제제 외에도 숙주 방어를 손상시키지 않고 염증의 해소 및 조직 복구를 적극적으로 촉진한다는 것이 분명하다. 급성 염증이 시작될 때 발생하는 이벤트는 길항제 및 작용제(agonist)로서 작용할 수 있는 일련의 화학적 매개체에 대한 생합성 경로를 설정한다. 이는 이러한 이벤트가 단순히 염증 경로를 억제하는 것이 아니라 염증을 일으켜 조직 항상성 및 기능을 회복시킨다는 것을 의미한다. 따라서 항염증 및 염증해소촉진(pro-resolution) 인자는 동등하지 않다(Buckley 등, 2014)(Serhan, 2014a). 급성 염증의 해소의 실패는 만성 염증 발생에 관여한다. 따라서, 항염증 화합물은 분자가 면역 유출(immune extravasation)을 막는 것과 마찬가지로 염증 해소의 억제제 또는 차단제를

의미하는 반면에, 염증해소촉진 인자는 염증의 해소를 개시하거나 향상시키는 세포자멸사 또는 사멸세포 탐식작용과 같은 특정 과정을 자극하고/하거나 활성화한다.

- [0008] PMN에 의해 염증 반응이 시작된 직후에 해소가 개시되어 병원균을 제거하고 동시에 특수한 염증해소촉진 매개체(SPM)의 합성을 개시한다. 이러한 SPM은 해소 단계의 주요 행위자이다. 호중구는 염증 반응의 안전한 결론을 확보하기 위해 염증해소촉진 회로의 활성화를 가능하게 함으로써 염증의 해소 단계의 개시를 제어한다. 해소의 초기 단계에서, 호중구는 표현형 전환을 받아서 즉각적인 환경에 존재하는 세포 및 기질에 따라 지질 매개체의 다양한 프로파일을 생성한다. PMN-LT는 리폭신 및 레졸빈(Resolvin)의 작용하에 PMN-LO(리폭시게나제) 경로로 전환된다. 이들은 표현형 변화를 개시하는 오토키나이드 구배(autacoid gradient)에 노출된다. 리폭신은 세포-세포 상호작용(PMN-5-LO/조직 상주 세포-5-LO) 동안에 참여하는 생합성 경로를 통해 생성된다. 호중구 결실 모델에서 상처 치유가 지연되고, 호중구가 염증성 사이토카인을 불활성화시키는 프로테아제를 방출하는 것으로 관찰되었다.
- [0009] 다양한 분자가 염증의 개시 또는 억제에 관여한다. 하기의 분자들이 이러한 활성 분자의 예시이다. 프로스타글란딘-엔도퍼옥사이드 신타제(PTGS)인 COX-2 (Cyclooxygenase-2)는 트롬복산 및 프로스타사이클린과 같은 프로스타글란딘을 포함한 프로스타노이드의 형성을 담당하는 효소이며, 염증 발병에 기여하고 나중에 그 과정을 해소하는 이중 역할을 한다. COX-2 억제제는 염증의 초기 단계에서 유익한 영향을 미칠 수 있다. 또한, COX-2 억제제는 초기 PMN 이동(trafficking)을 감소시키고, LXA 생성을 저해하고, 대식세포 식균작용을 감소시키고, PGE2 및 LXA를 감소시키는 것과 해로운 결과를 초래한다. 또한, PGD2/15dPGJ로 불리우는 항염증성 프로스타글란딘은 부정적인 피드백에 관여하지만, PGE2와 같은 다른 프로스타글란딘은 염증 해소 동안 긍정적인 피드백에 관여한다.
- [0010] G 단백질-결합 수용체(GPCR)는 다양한 자가분비, 주변분비 및 내분비 과정을 포함한 광범위한 기능을 포함하는 방대한 단백질 패밀리를 구성한다. 이들은 서열 수준에서 상당한 다양성을 보여주며, 이를 기반으로 별개의 그룹들로 분리될 수 있다. 일반적으로 GPCR 활성화는 G 단백질 또는 B-아레스틴 또는 둘 다에 의해 매개되는 신호 전달 경로의 광범위한 네트워크에 관여한다.
- [0011] ChemR23으로도 알려진 케모카인 유사 수용체 1(CMKLR1) 및 케모카인 유사체 2(CCRL2)는 알려진 G-단백질-결합 수용체와의 그의 상동성에 의해 확인된 7-막관통 수용체이다(AJ Kennedy 및 AP Davenport, 2018). 케모카인 유사 수용체 1(CMKLR1; 쥐과 동물에서는 Dez라고도 함)은 GPR-1(38%의 전체 아미노산 동일성), C3a 수용체(38%), C5a 아나필라톡신 수용체(36%) 및 포르밀 Met-Leu-Phe 수용체(35%)와 관련된 고아(orphan) G 단백질-결합 수용체이다. ChemR23은 케모카인 수용체의 서브패밀리와 더욱 먼 관련이 있다(Samson 등, 1998). CMKLR1은 단핵구, 대식세포, 수지상 세포 및 NK 세포뿐만 아니라 지방 세포 및 내피 세포에서도 발현된다. 또한, CMKLR1 발현은 지방전구 세포 및 지방 세포(Goraliski 등, 2007; Roh 등, 2007), 골격근 세포(Se11 등, 2009) 및 내피 세포(Kaur 등 2010)를 비롯하여, 백혈구 이외의 많은 세포 집단에서도 설명되었고, 지질 및 포도당 대사(Bozaoglu 등, 2007; Ernst 및 Sinal, 2010), 혈압(Watts 등, 2013) 및 혈관신생(Kaur 등, 2010)에서 케메린/CMKLR1 시스템의 추가 역할이 제안되었다.
- [0012] 최근의 연구는 이러한 수용체에 대한 리간드를 확인했고 이의 기능이 밝혀지기 시작했다. 따라서, 혈장 단백질 유래의 화학유인제인 케메린은 CMKLR1의 리간드이며, 케메린에 의한 CMKLR1의 활성화는 시험관내에서 대식세포 및 수지상 세포(DC)의 이동을 유도하는 것으로 확인되어, 케메린의 전염증성 역할이 확인되었다. 반대로, CMKLR1 결핍 마우스를 사용한 생체내 연구는 이러한 수용체가 아마도 형장세포양(plasmacytoid) DC의 동원으로 인해 항염증성 역할을 할 수 있다는 것을 암시한다. 또한, 케메린/CMKLR1 상호작용은 지방형성 및 혈관형성을 촉진한다.
- [0013] 케메린은 염증 동안에 케모카인으로 작용하여 감염 부위에 세포를 동원한다. 이러한 리간드는 PMN 세포자멸사 및 M2 의존성 사멸세포 포식작용(비소화성 식균작용; 전염증성 매개체를 방출하지 않음)을 향상시키고 DC의 이동 및 IL12(전염증성 사이토카인)의 분비를 감소시킴으로써 급성 염증의 동물 모델에서 염증의 해소를 촉진한다(Serhan, 2014b).
- [0014] 케메린은 염증성 유체에 다량으로 존재하고, 항균 활성을 가지며, CMKLR1 발현 백혈구를 유인하고 세포외 기질 단백질에의 대식세포의 부착을 촉진하는 것으로 확인되었다(Wittamer 등, 2003). 또한, 최근에 케메린은 아디포카인인 것으로 밝혀졌다. 이는 성숙한 지방 세포에 의해 분비되어 지방전구세포의 분화를 촉진한다. 케메린의 증가된 혈청 수준은 만성 염증성 질환, 관상 동맥 질환, 대사 증후군 및 비만과 관련이 있다. 비만 지방 조직에서 높은 케메린 생성이 비만 지방 조직에서 관찰되는 대식세포의 침윤 증가에 기여하여 낮은 수준의 염증을 유

발할 수 있다는 암시가 있다. 케메린이 CMKLR1에 결합하면, G-단백질 신호전달 경로 및 β -아레스틴 신호전달 경로의 두 가지 신호전달 경로가 활성화된다.

[0015] CMKLR1의 두 번째 리간드는 레졸빈(Resolvin) 패밀리에 속하는 지질 매개체인 레졸빈 E1(RvE1)이다. 항염증성 지질 매개체인 레졸빈 E1은 백혈구 침윤 및 전염증성 유전자 발현을 억제한다. 이러한 다양한 결과는 CMKLR1이 다기능성 수용체라는 것을 암시한다. 이는 PMN 세포자멸사 및 M2 사멸세포 탐식작용을 증가시키는 데 관여하고 IL12와 같은 전염증성 사이토카인의 DC 이동 및 분비를 감소시킨다. RvE1은 호중구 및 내피 세포에 의해 생성된다. 또한, 아스피린은 RvE1 생성을 담당하는 COX-2 경로를 활성화하기 때문에 RvE1은 아스피린 처리를 통해 시험관내에서 유도된다. 또한, 호중구는 18R-HEPE를 RvE1로 전환할 수 있다. 국소 공격성 치주염(LAP) 환자에서 대식세포가 식균작용을 감소시키는 것으로 관찰되었다. RvE1은 LAP 대식세포의 손상된 식세포 활동을 구제(rescue)한다. 또한, RvE1은 마우스의 알레르기성 기도에서 IL-23 및 IL-6을 감소시키고 IFN- γ 를 증가시킴으로써 해소를 촉진한다. RvE1은 자연살해(NK) 세포 이동 및 세포독성을 조절한다. RvE1이 CMKLR1에 결합하면, G-단백질 신호전달 경로만이 활성화되고 B-아레스틴 경로는 억제된다. 특정 조건에서는, B-아레스틴 경로가 억제된다.

[0016] 처음에는, 케메린 시스템에 대한 관심은 건선 질환에서의 이의 발견 이후에 면역세포의 염증 및 화학주성에서의 그의 역할에 초점이 두어졌다. 가장 최근에는, 염증, 비만, 대사 증후군에서의 그의 역할과 관련하여, 심혈관 기능과 관련된 그의 잠재적 역할과 생식 생물학에서의 그의 역할이 고려되어 왔다. 따라서 케메린 시스템은 염증 과정에서의 그의 역할, 특히 염증의 해소에서의 그의 역할이 주로 관심을 받고 있다. 다수의 질병은 해소 과정의 지연 또는 중단과 관련이 있다. 현재 알려진 대부분의 특수한 염증해소촉진 인자 매개체는 리포신을 비롯한 다중 불포화 지방산, E-계열(series) 레졸빈 및 D-계열 레졸빈을 비롯한 해소 패밀리, 및 마레신에서 유래된다. 그럼에도 불구하고, 염증해소촉진 분자는 이의 지질 특성 때문에 합성하기가 어렵다. 예를 들어, 임상 시험을 위해 충분한 양의 염증해소촉진 분자를 생산하는 것은 부담이 되며 효율적인 생산을 거친 SPM은 거의 없다. 그 외에도, G-단백질-결합 수용체를 특이적으로 표적하는 항체는 생산하기 어렵다. 그러므로, 염증해소촉진 인자와 같은, 염증 반응의 해소 단계를 개시하거나 향상시킬 수 있는 능력을 갖는 분자가 필요하다.

발명의 내용

[0017] 발명의 요약

[0018] 제1 측면에서, 본 발명은 항-CMKLR1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 항체 모방체(mimetic) 또는 변형 항체(modified antibody)에 관한 것이다. 하기의 개시에서, 항-CMKLR1 화합물은 항-CMKLR1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체로 간주된다. 본 발명의 특정 구체예에서, 상기 화합물은 이의 CDRs의 서열에 의해 정의된다. 본 발명의 보다 특정의 구체예에서, 항 -CMKLR1 화합물은 이의 CDR 및 이의 프레임워크 영역(FR)의 서열에 의해 정의된 항체이다. 항-CMKLR1 화합물은 케모카인 유사 수용체 1(CMKLR1)에 특이적으로 결합하는 화합물이다. 하기의 개시에서, 용어 케모킨-유사 수용체 1, CMKLR1 및 ChemR23은 상호교환적으로 사용되며, 모두 인간에서 유전자 *CMKLR1* 또는 비-인간 동물에서 *cmklr1*에 의해 암호화되는 수용체를 지칭한다. 본 발명의 특정 구체예에서, 항-CMKLR1 화합물은 인간 CMKLR1에 특이적으로 결합한다. 즉, 본 발명은 항-인간 CMKLR1 화합물에 관한 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "CMKLR1"은 포유동물 중 유래의 G-단백질-결합 수용체 패밀리의 구성원인 케모카인 유사 수용체 1 단백질(chemR23으로도 지칭됨), 바람직하게는 인간 CMKLR1을 의미한다. 본 출원의 실시예에서 사용된 인간 CMKLR1 단백질의 참조 서열은 Uniprot 기탁 번호 Q99788(서열번호 1)과 관련된 서열에 해당한다.

[0019] 제2 측면에서, 본 발명은 적어도 하나의 기능적 특징에 의해 정의된 항-CMKLR1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체에 관한 것이다. 바람직한 구체예에서, 상기 항-CMKLR1 화합물은 전염증성 사이토카인, 특히 IL12의 분비를 억제하는 능력 및/또는 항염증성 사이토카인, 특히 IL10 및/또는 CCL17의 분비를 향상시키는 능력에 의해 정의된다. 더욱 특정의 구체 예에서, 항-CMKLR1 화합물은 대식세포, 특히 M1 및/또는 M2 대식세포에 의한 사이토카인 분비를 억제하거나 향상시킨다. 특정 구체예에서, 본 발명의 항-CMKLR1 화합물은 항염증성 대식세포, 특히 M2 대식세포로의 대식세포의 분극화(polarization)를 향상시킨다.

[0020] 제3 측면에서, 본 발명은 레졸빈 E1(RvE1)에 대한 작용제 특성을 가짐으로써 CMKLR1 양성 세포에서 CMKLR1에의 RvE1의 결합을 모방하는 항-CMKLR1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 항체 모방체에 관한 것이다. "RvE1-CMKLR1 상호작용에 대한 작용제 특성"은 CMKLR1을 표적하는 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체가 CMKLR1에의 RvE1의 결합을 모방함으로써 RvE1에 의해 정상적으로 활성화되는 수용체 신호전달 경로를 활성화하는 효과, 특히 수지상 세포, 단핵구 및 대식세포에서 인간 CMKLR1

에의 인간 RvE1의 결합을 모방하는 효과를 갖는 것을 의미한다. 생물학적 반응을 생성하기 위한 수용체의 결합 및 활성화의 결과로서, 본 발명의 화합물은 β -아레스틴 경로를 활성화하지 않고 G-단백질 신호전달 경로, 특히 $G\alpha_i$ 신호전달 경로 및/또는 $G\alpha_o$ 의 활성화를 유도할 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 β -아레스틴 경로의 억제제를 유도할 수 있다. 특히, 본 발명에 따른 화합물의 결합은 시험관내 및/또는 생체내에서 Akt 및/또는 Erk 단백질(들)의 활성화를 유도한다. 즉, 레졸빈-E1 유사 작용제 항체는 CMKLR1에 결합함으로써, 대조 항체와 비교하여 Akt 및/또는 Erk 단백질(들)의 인산화를 유도할 수 있는 항체로 정의될 수 있다. 대조 항체는 CMKLR1에 특이적으로 결합하지 않는 항체일 수 있다. 단백질의 인산화는 당업자에게 잘 알려진 방법, 예를 들어 본 설명의 실시예에 개시된 방법에 따라 측정될 수 있다.

[0021] 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 RvE1-유사 작용제(agonist)이다. 즉, 본 발명의 화합물은 RvE1에 의해 유도된 CMKLR1 신호전달 경로의 작용제이다. 즉, 본 발명의 항-CMKLR1 화합물은 RvE1과 CMKLR1, 특히 인간 RvE1과 인간 CMKLR1 간의 상호작용의 작용제이다. 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 CMKLR1에 의해 유도된 G 단백질 경로의 활성화를 향상시킨다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 CMKLR1에 의해 유도된 β -아레스틴 경로의 활성화를 유도하지 않는다. 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 CMKLR1에 의해 유도된 β -아레스틴 경로를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 CMKLR1에의 RvE1의 결합의 적어도 하나의 작용제 효과를 유도하고, RvE1은 염증해소촉진 인자 또는 염증해소촉진 매개체이기 때문에, 본 발명의 화합물은 염증해소촉진 인자 또는 염증해소촉진 매개체이다.

[0022] 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 CMKLR1에의 케메린의 결합을 방해하지 않는다. 케메린은 CMKLR1의 천연 리간드 중 하나이다. 즉, 본 발명에 따른 화합물은 케메린과 CMKLR1 사이의 상호작용의 작용제가 아니다. 이러한 작용제 능력의 부재는 본 발명의 실시예에 따라 평가될 수 있으며, 그 실시예에서는 본 발명의 항-CMKLR1 항체의 존재하에 CMKLR1 수용체에 의한 케메린-의존성 B-아레스틴 동원을 측정하기 위한 경쟁 분석이 개시된다. 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항-CMKLR1 화합물은 CMKLR1에의 결합을 위해 케메린과 경쟁하지 않는다. 본 발명의 항-CMKLR1 화합물과 케메린 사이의 경쟁의 부재는, 본 발명의 CMKLR1 화합물의 존재하에서의 CMKLR1에의 케메린의 결합이 본 발명의 항-CMKLR1 화합물의 존재가 없는 동일한 실험 조건하에서의 CMKLR1에의 케메린의 결합과 적어도 50%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 여전히 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 유사한 경우에 확인될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 항-CMKLR1 화합물과 케메린 사이의 경쟁의 부재는 실시예 11에 예시된 방법에 따라 확인될 수 있다.

[0023] 특정 구체예에서, 항-CMKLR1 화합물은 시험관내 및/또는 생체내에서 Akt 신호전달 경로 단백질(PI3K-Akt 경로로도 알려짐) 및/또는 Erk 신호전달 경로 단백질 중 적어도 하나, 바람직하게는 Akt 단백질 및/또는 Erk 단백질, 바람직하게는 Akt 및 Erk 단백질 둘 모두를 활성화하는 능력을 갖는다. 경로의 활성화는 당업계에 알려진 방법에 따라, 특히 본 발명의 실시예에 개시된 방법에 따라 평가될 수 있다.

[0024] 특정 구체예에서, 본 발명의 항체, 이의 항원 결합 단편, 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 시험관내 및/또는 생체내에서 IL10 사이토카인의 RvE1-유도된 분비, 특히 대식세포에 의한 IL10 사이토카인의 분비를 향상시킨다. 특정 구체예에서, 본 발명의 항체, 이의 항원 결합 단편, 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 시험관내 및/또는 생체내에서 IL10 및 CCL17 사이토카인의 RvE1-유도 분비, 특히 대식세포에 의한 IL10 및 CCL17의 분비를 향상시킨다. 특정 구체예에서, 본 발명의 항체, 이의 항원 결합 단편, 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 시험관내 및/또는 생체내에서 IL12 사이토카인의 분비, 특히 대식세포에 의한 IL12의 분비를 억제한다. 억제는 부분적일 수 있고, 즉, 항-CMKLR1 화합물의 존재하에서 IL12의 분비 수준이 기준선 수준(즉, RvE1 또는 항-CMKLR1 화합물이 없는 경우의 수준)이상으로 감소하거나, 억제는 완전할 수 있다(IL12의 분비 없음).

[0025] 발명의 상세한 설명

[0026] 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 다클론 항체, 단클론 항체 또는 재조합 항체를 포함한다. 본원에서 사용되는 "단클론 항체"는 다른 아미노산 서열의 항체의 혼합물을 함유하는 "다클론" 항체 제제와 대조적으로, 공통 중쇄 및 공통 경쇄 아미노산 서열을 공유하는 항체를 얻기 위한 항체 분자의 제제를 의미하는 것으로 의도된다. 단클론 항체는 파지, 박테리아, 효모 또는 리보솜 디스플레이와 같은 여러 알려진 기술뿐만 아니라 하이브리도마 유래 항체로 예시되는 고전적인 방법에 의해 생성될 수 있다. 또한, 이들 항체는 개시된 아미노산 서열을 참조로서 사용하여 합성될 수 있다. 따라서, 용어 "단클론"은 하나의 핵산 클론으로부터 유래된 모든 항체를 의미하기 위해 사용된다.

[0027] 본 발명의 항체는 재조합 항체를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "재조합 항체"는 숙주 세포에 형질감염된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현되는 항체와 같은, 재조합 수단에 의해 생성, 발현, 발생 또는 분리되는

항체; 재조합 조합 항체 라이브러리로부터 분리된 항체; 인간 면역글로불린 유전자로 인해 형질전환되는 동물(예를 들어, 마우스)로부터 분리된 항체; 또는 특정 면역글로불린 유전자 서열(예를 들어, 인간 면역글로불린 유전자 서열)이 다른 DNA 서열과 조립되는 다른 방식으로 생성, 발현, 발생 또는 분리되는 항체를 의미하는 것으로 의도된다. 재조합 항체는 예를 들어 키메라 및 인간화 항체를 포함한다.

[0028] 본원에서 사용되는 "키메라 항체"는 마우스와 같은 포유동물 종의 생식선으로부터 유래된 가변 도메인의 서열이 인간과 같은 다른 포유동물 종의 생식선으로부터 유래된 불변 도메인의 서열에 그래프트되어 있는 항체를 의미한다.

[0029] 본원에서 사용되는 "인간화 항체"는 제1 구체예에서는 마우스와 같은 다른 포유동물 종의 생식선으로부터 유래된 CDR 서열이 인간 또는 인간화 프레임워크 서열에 그래프트되어 있는 항체를 의미한다. 추가의 구체예에서, "인간화 항체"는 적어도 하나의 CDR 및 프레임워크 서열의 전부 또는 일부가 인간화되어 있는 항체를 의미한다.

[0030] 본원에서 사용되는 "항체의 항원 결합 단편"은 아마도 그의 고유 형태로 CMKLR1에의 항원 결합 능력을 나타내는 항체의 일부, 즉 본 발명의 항체 구조의 일부에 해당하는 분자를 의미하고; 이러한 단편은 특히, 상응하는 4-쇄(chain) 항체의 항원 결합 특이성과 비교하여 상기 항원에 대해 동일하거나 실질적으로 동일한 항원 결합 특이성을 나타낸다. 유리하게는, 항원 결합 단편은 상응하는 4-쇄 항체와 유사한 결합 친화성을 갖는다. 그러나, 상응하는 4-쇄 항체와 비교하여 감소된 항원 결합 친화성을 갖는 항원 결합 단편도 본 발명에 포함된다. 항원 결합 능력은 항체와 표적 단편 사이의 친화성을 측정함으로써 결정될 수 있다. 이러한 항원 결합 단편은 항체의 "기능적 단편"으로도 지칭될 수 있다.

[0031] 항체의 항원 결합 단편은 항원, 즉 CMKLR1의 세포외 도메인, 특히 CMKLR1의 세포외 도메인의 제3 루프(EL3로 지칭됨)에 대한 인식 부위를 포함하는 CDRs(상보성 결정 영역) 또는 이의 일부로 지칭되는 초가변 도메인을 포함함으로써 항원 인식 특이성을 정의하는 단편이다. EL3은 서열번호 1의 아미노산 잔기 283과 아미노산 잔기 300의 사이에 위치한다. EL3은 서열번호 2의 아미노산 잔기에 해당한다. 또한, EL3은 서열번호 18의 폴리펩타이드 내에 포함된다.

[0032] 4-쇄 면역글로불린의 경쇄 및 중쇄 가변 도메인(각각 VL 및 VH)은 각각 경쇄 가변 도메인의 경우 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3으로 지칭되고 중쇄 가변 도메인의 경우 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3으로 지칭되는 3 개의 CDR을 가진다. 4-쇄 면역 글로불린의 경쇄 및 중쇄 가변 도메인은 각각 경쇄 가변 도메인의 경우 LFR1, LFR2, LFR3 및 LFR4로 지칭되고 중쇄 가변 도메인의 경우 HFR1, HFR2, HFR3 및 HFR4로 지칭되는 4 개의 프레임워크 영역(FR)을 갖는다.

[0033] 당업자는 참조 넘버링 시스템을 비롯하여, 이러한 측면에서 기재된 표준 정의를 참조하거나, KABAT의 넘버링 시스템을 참조하거나 또는 IMGT "collier de perle" 알고리즘을 적용하여 항체의 다양한 영역/도메인의 위치를 결정할 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 서열의 정의를 위해, 영역/도메인의 경계는 하나의 참조 시스템에서 또 다른 시스템으로 변화할 수 있다는 점에 유의한다. 따라서, 본 발명에 정의된 영역/도메인은 항체의 가변 도메인의 전장 서열 내에서 관련 서열의 길이 또는 위치의 대략 +/- 10%의 변이를 나타내는 서열을 포함한다.

[0034] 따라서, 4-쇄 면역 글로불린의 구조에 기초하여, 항원 결합 단편은 이용가능한 데이터베이스 및 선행 기술의 항체 서열과의 비교, 특히 이러한 서열에서 기능적 도메인의 위치를 비교하여 정의될 수 있으므로, 프레임워크 및 불변 도메인의 위치는 다양한 부류의 항체, 구체적으로 IgG, 특히 포유동물 IgG에 대하여 잘 정의되어 있다. 또한, 이러한 비교에는 항체의 3차원 구조에 관한 데이터도 포함된다.

[0035] 본 발명의 특정 구체예의 예시 목적을 위해, 항체의 CDR을 포함하는 가변 도메인을 포함하는 상기 항체의 항원 결합 단편은 Fv, dsFv, scFv, Fab, Fab', F(ab')₂를 포함한다. Fv 단편은 소수성 상호작용에 의해 서로 결합된 항체의 VL 및 VH 도메인으로 구성되고, dsFv 단편에서, VH:VL 이종이량체는 이황화 결합에 의해 안정화되고, scFv 단편에서, VL 및 VH 도메인은 유연한 펩티드 링커를 통해 서로 연결되어 단일 사슬 단백질을 형성한다. Fab 단편은 항체의 파파인 분해에 의해 얻어질 수 있는 단량체 단편이며; 이들 단편은 이황화 결합을 통해 서로 결합된 전체 L 사슬 및 H 사슬의 VH-CH1 단편으로 구성된다. F(ab')₂ 단편은 힌지 디설파이드 아래에서 항체의 펩신 분해에 의해 생성될 수 있으며; 이러한 단편은 2 개의 Fab' 단편, 및 추가적으로 면역글로불린 분자의 힌지 영역의 일부를 포함한다. Fab' 단편은 힌지 영역에서 이황화 결합을 절단함으로써 F(ab')₂ 단편으로부터 얻을 수 있다. F(ab')₂ 단편은 2가이다. 즉, 이들은 천연 면역글로불린 분자와 같이 2개의 항원 결합 부위를 포함한다. 다른 한편으로, Fv(Fab의 가변 부분을 구성하는 VHVL 이량체), dsFv, scFv, Fab 및 Fab' 단편은 1가이다.

즉, 이들은 단일 항원 결합 부위를 포함한다. 본 발명의 이러한 기본 항원 결합 단편은 서로 조합되어 디아바디, 트리바디 또는 테트라바디와 같은 다가 항원 결합 단편을 얻을 수 있다. 이들 다가 항원 결합 단편도 본 발명의 일부이다.

[0036] 본원에서 사용되는 용어 변형 항체는 "이중 특이적" 항체를 포함하고, 제1 항원에 특이적인 적어도 하나의 영역(예를 들어, 제1 항체의 가변 영역으로부터 유래 됨), 및 제2 항원에 특이적인 적어도 제2 영역(예를 들어, 제2 항체의 가변 영역으로부터 유래됨)을 보유함으로써 2개의 상이한 항원을 인식하는 항체를 의미한다. 이중 특이적 항체는 2개의 표적 항원에 특이적으로 결합하므로 일 종의 다중 특이적 항체이다. 2개 이상의 상이한 항원을 인식하는 다중 특이적 항체는 재조합 DNA 방법에 의해 생성될 수 있거나, 임의의 편리한 방법에 의해 화학적으로 생성된 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이중 특이적 항체에는 모든 항체 또는 항체의 접합체, 또는 2개의 상이한 항원을 인식할 수 있는 항체의 중합체 형태가 포함된다. 이중 특이적 항체로는 2가 특성을 유지하도록 환원 및 개질된 항체, 및 BiME(이중 특이적 대식세포 강화 항체), BiTE(이중 특이적 T 세포 참여자), DART(이중 친화성 재표적화; DNL(dock-and-lock), DVD-Ig(이중 가변 도메인 면역글로불린), HAS(인간 혈청 알부민), kih (knobs into holes)와 같은, 각 항원에 대한 여러 항원 인식 부위를 가질 수 있도록 화학적으로 결합된 항체가 있다.

[0037] 항원 결합 항체 모방체는 항원에 특이적으로 결합하지만 항체와 구조적으로 관련이 없는 유기 화합물이다. 이들 항체 모방체는 일반적으로 약 3 내지 20 kDa의 물 질량을 갖는 인공 펩티드 또는 작은 단백질이다. 핵산 및 소분자는 때때로 항체 모방체로도 간주되지만 이들로 부터 구성된 인공 항체, 항체 단편 및 융합 단백질은 아니다. 항체에 비해 일반적인 장점은 더 나은 용해도, 조직 침투, 열 및 효소에 대한 안정성, 비교적 낮은 생산 비용이다. 항체 모방체는 치료제 및 진단제로 개발되고 있다. 또한, 항원 결합 항체 모방체는 아피바디(affibody), 아필린(affilin), 아피머(affimer,) 아피틴(affitin), DARP인 및 모노바디를 포함하는 그룹 중에서 선택될 수 있다.

[0038] 항원 결합 항체 모방체는 아피틴 및 안티칼린을 포함하는 군으로부터 더욱 우선적으로 선택된다. 아피틴은 항원에 선택적으로 결합하는 능력을 갖는 인공 단백질이다. 이들은 구조적으로, 고세균 도메인에 속하는 미생물인 *설포로버스 에시도칼다리우스* (*Sulfolobus acidocaldarius*)에서 확인되는 DNA 결합 단백질인 Sac7d에서 유래된다. Sac7d의 결합 표면 상의 아미노산을 무작위화함으로써, 예를 들어, Sac7d의 결합 계면의 11 개 잔기의 무작위 치환에 해당하는 변이체를 생성함으로써, 아피틴 라이브러리가 생성될 수 있고, 생성된 단백질 라이브러리를 리보솜 디스플레이의 라운드에 적용함으로써, 친화성은 펩타이드, 단백질, 바이러스 및 박테리아와 같은 다양한 표적을 향할 수 있다. 아피틴은 항체 모방체이고, 생명 공학에서 도구로 개발되고 있다. 또한, 이들은 다양한 효소에 대한 특정 억제제로 사용되어 왔다(Krehenbrink 등, J. mol. Biol., 383:5, 2008). 당업자는 특히 특허출원 W02008068637호 및 상기 인용된 간행물에 개시된 바와 같은 당업계에 알려진 방법, 특히 파지 디스플레이 및/또는 리보솜 디스플레이 라이브러리의 생성 및 본원에 개시된 항원을 이용한 이들의 스크리닝을 이용하여 필요한 결합 특성을 갖는 아피틴을 쉽게 개발할 수 있다. 안티칼린은 단백질 또는 소분자 항원에 결합할 수 있는 인공 단백질이다. 이들은 자연적으로 결합하는 단백질의 패밀리에 인장 리포칼린에서 유래된 항체 모방체이다. 안티칼린은 약 180개 아미노산의 크기 및 약 20 kDa의 질량으로 약 8 배 더 작다(Skerra, Febs J., 275:11, 2008). 특히 특정 결합 특성을 갖는 안티칼린의 스크리닝 및 선택을 가능하게 하는 안티칼린 파지 디스플레이 라이브러리가 생성되어 왔다. 당업자는 특히 EP 특허 EP1270725 B1호, 미국 특허 US8536307 B2호, Schlehuber 및 Skerra, Biophys. Chem., 96:2-3, 2002 및 상기 인용된 간행물에 개시된 바와 같이 당업계에 알려진 방법, 특히 파지 디스플레이 및/또는 리보솜 디스플레이 라이브러리의 생성 및 본원에 개시된 항원을 이용한 이들의 스크리닝을 이용하여 필요한 결합 특성을 갖는 안티칼린을 용이하게 개발할 수 있다. 안티칼린 및 아피틴은 모두 박테리아 발현 시스템을 포함하는 다수의 발현 시스템에서 생성될 수 있다. 따라서, 본 발명은 특히 CMKLR1에 대한 결합 능력, RvE1과 CMKLR1 사이의 결합에 대한 작용제 능력, 본원에 기재된 바와 같은 특정 사이토카인의 분비 또는 유도를 억제하는 능력, 본원에 기재된 바와 같은 질병의 치료 또는 예방에서의 사용에 관하여 본원에서 기재된 항체의 특징을 갖는 아피틴, 안티칼린 및 다른 유사한 항체 모방체의 사용을 포함하고, 이들 항체 모방체 모두는 본 발명에 따른 모방체로서 고려된다.

[0039] 본원에서 사용되는 "변형 항체"는 그의 아미노산 서열이 적어도 하나의 아미노산 잔기의 돌연변이에 의해 변형된 항체를 의미한다. 따라서, "변형 항체"는 본원에 정의된 키메라 항체 또는 인간화 항체를 포함하고, 또한, "변형 항체"는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 분자에 해당할 수 있으며, 여기서 상기 단일 클론 항체 또는 이의 기능적 단편은 기능적으로 다른 분자와 관련이 있다. 본 발명의 변형 항체는 항체 또는 기능적 단편의 안정성 및/또는 반감기의 개선을 위한 융합 키메라 단백질이거나, 또는 화학적 또는 생물학적 기, 또는

생체내 프로테아제 절단에 대한 보호에 적합한 PEG 중합체 또는 또 다른 보호기 또는 분자와의 화학적 결합, 공유 결합, 그래프팅을 포함한 임의의 적합한 형태의 부착으로부터 생성되는 접합체일 수 있다. 유사한 기법, 특히 화학적 결합 또는 그래프팅에 의해 생물학적 활성 분자를 이용하여 변형 항체를 제조할 수 있고, 상기 활성 분자는 예를 들어 독소, 특히 슈도모나스 외독소 A, 식물 독소 리신 또는 사포린 독소의 A-사슬, 특히 치료적 활성 성분, 인체의 특정 세포 또는 조직으로 항체 또는 기능적 단편을 표적화하는데 적합한 벡터(특히 단백질 벡터 포함) 중에서 선택되고, 또는 변형 항체는 특히 항체 단편이 사용되는 경우 라벨 또는 링커와 관련이 있을 수 있다. 항체 또는 이의 기능적 단편의 폐길화(PEGylation)는 특히 치료적 적용을 위해 숙주로의 활성 물질의 전달 조건을 개선하기 때문에 특히 흥미로운 구체예이다. 폐길화는 항체 또는 기능적 단편의 인식 부위와의 간섭을 방지하기 위해 부위 특이적일 수 있고, 고분자량 PEG를 이용하여 수행할 수 있다. 폐길화는 항체 또는 기능적 단편의 서열에 존재하는 유리 시스템 잔기를 통해 달성될 수 있거나 또는 항체 또는 기능적 단편의 아미노 서열에 추가된 유리 시스템 잔기를 통해 달성될 수 있다. 본 발명에 따르면, "항체"라는 용어가 사용되는 경우, 이는 항체, 이의 항원 결합 단편, 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체를 의미한다.

[0040] 비-인간(예를 들어, 무인) 항체의 "인간화" 형태는 비인간 면역 글로불린에서 유래된 최소 서열을 포함하는 키메라 면역글로불린, 면역글로불린 사슬 또는 이의 단편(예를 들어, 항체의 Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ 또는 다른 표적 결합 서브 서열)이다. 일반적으로, 인간화 항체는 실질적으로 적어도 1개 및 일반적으로 2개의 가변 도메인을 모두 포함할 것이며, 여기서 모든 CDR 영역은 비-인간 면역글로불린 및/또는 인간화 버전의 것들에 해당하고; 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 면역 글로불린 주형 서열의 영역이다. 또한, 인간화 항체는 일반적으로 선택된 인간 면역글로불린 주형의 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명은 본원에 개시된 중쇄 가변 영역 및 본원에 개시된 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체에 관한 것이고, 이때 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역은 불변 영역, Fc 영역을 추가로 포함한다.

[0041] 용어 "특이적으로 결합하는" 및 "에 특이적으로 결합하는"은 본 발명에 따른 항체, 이의 항원 결합 단편, 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체가 적어도 1×10^{-6} M, 1×10^{-7} M, 1×10^{-8} M, 1×10^{-9} M, 1×10^{-10} M, 1×10^{-11} M, 1×10^{-12} M 또는 그 이상의 친화도로 CMKLR1에 결합하고/하거나 비특이적 표적(예를 들어 CMKLR1 이외의 다른 단백질)에 대한 친화도보다 적어도 2 배 더 큰 친화도로 CMKLR1에 결합하는 능력을 의미한다. 친화도는 당업자에게 잘 알려진 다양한 방법에 따라 평가될 수 있다. 이러한 방법으로는 Biacore 분석, Blitz 분석 및 Scatchard 플롯과 같은 바이오센서가 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0042] 용어 "치료적 유효량"은 치료 환자의 임상적 또는 생리학적 상태를 적어도 개선하는데 충분한 본원에 정의된 임의의 주어진 화합물의 양을 의미하기 위해 사용된다. 투여되는 본 발명에 따른 항체, 이의 항원 결합 단편, 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체의 치료적 유효량은 치료할 장애, 치료할 특정 포유동물, 개별 환자의 임상 상태, 장애의 원인, 약제 전달 부위, 투여 방법, 투여 일정, 및 의사에게 알려진 다른 요인과 같은 고려 사항에 의해 결정된다.

[0043] 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대해 본원에 개시된 모든 구체예는 본 발명의 거대 분자, 특히 항원-결합 항체 모방체 및 변형 항체에 준용된다.

[0044] 제1 측면에서, 본 발명은 CMKLR1, 특히 CMKLR1의 EL3 루프, 특히 서열번호 2 또는 CMKLR1의 EL3 루프내에 위치하고 아미노산 잔기 서열 "AMPGS"(서열번호 152)로 구성되는 에피토프에 특이적으로 결합하고 다음을 포함하는 항체, 이의 항원 결합 단편, 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체에 관한 것이다:

[0045] - HCDR1, HCDR2 및 HCDR3를 포함하는 중쇄 가변 도메인;

[0046] - LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하는 경쇄 가변 도메인.

[0047] 또 다른 측면에서, 본 발명은 CMKLR1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 키메라 또는 인간화 항체의 군으로부터 선택된 항-CMKLR1 화합물에 관한 것으로, 상기 화합물은

[0048] - 3개의 CDR인 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3를 포함하는 항체 중쇄 가변 도메인으로서,

[0049] * VHCDR1이 서열번호 4에 기재된 아미노산 서열 또는 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 그의 돌연변이 서열을 포함하거나 이로 구성되고,

[0050] * VHCDR2가 서열번호 6에 기재된 아미노산 서열 또는 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 그의 돌연변이 서열을 포함하거나 이로 구성되고,

- [0051] * VHCDR3은 서열번호 8에 기재된 아미노산 서열 또는 서열번호 8의 위치 1 및 2의 아미노산 잔기가 각각 L 및 I 또는 L이라는 조건으로 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 그의 돌연변이 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 항체 중쇄 가변 도메인; 및
- [0052] - 3개의 CDR인 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3를 포함하는 항체 경쇄 가변 도메인으로서,
- [0053] * VLCDR1이 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열 또는 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 그의 돌연변이 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0054] * VLCDR2가 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열 또는 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 그의 돌연변이 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0055] * VLCDR3이 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열 또는 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 그의 돌연변이 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 항-CMKLR1 화합물은 CMKLR1의 RvE1-유사 작용제이고, 특히 항-CMKLR1 화합물은 특히 골수 세포 계통의 염증해소촉진 인자이고; 특히 항-CMKLR1 화합물은 항-인간 CMKLR1 화합물이다.
- [0056] 또 다른 측면에서, 본 발명은 CMKLR1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 키메라 또는 인간화 항체의 군으로부터 선택된 항-CMKLR1 화합물에 관한 것으로, 상기 화합물은 서열번호 8에 기재된 아미노산 서열 또는 서열번호 8의 위치 1 및 2의 아미노산 잔기가 각각 L 및 I 또는 L이라는 조건으로 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 그의 돌연변이 서열을 포함하거나 이로 구성되는 VHCDR3를 포함하는 항체 중쇄 가변 도메인을 포함하고;
- [0057] 항-CMKLR1 화합물은 CMKLR1의 제3 세포외 루프(EL3) 내에 위치한 에피토프에 특이적으로 결합하고, 특히 화합물은 서열번호 2 또는 서열번호 152의 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 구성된 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하고;
- [0058] 항-CMKLR1 화합물은 CMKLR1의 레졸빈 E1-유사 작용제이고, 특히 항-CMKLR1 화합물은 특히 골수 세포 계통의 염증해소촉진 인자이고;
- [0059] 상기 화합물은 서열번호 2 또는 서열번호 152의 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 구성되는 폴리펩타이드에의 결합 또는 CMKLR1의 세포외 도메인의 제3 루프(EL3)를 포함하거나 이로 구성되는 폴리펩타이드에의 결합을 위해, 서열번호 9에 해당하는 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 16에 해당하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항체, 특히 항체 2G1와 경쟁한다.
- [0060] 또 다른 측면에서, 본 발명은 CMKLR1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 키메라 또는 인간화 항체의 군으로부터 선택된 항-CMKLR1 화합물에 관한 것으로, 상기 화합물은
- [0061] - 3개의 CDR인 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3를 포함하는 항체 중쇄 가변 도메인으로서,
- [0062] * VHCDR1은 서열번호 4에 기재된 아미노산 서열 또는 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 그의 돌연변이 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0063] * VHCDR2은 서열번호 6에 기재된 아미노산 서열 또는 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 그의 돌연변이 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0064] * VHCDR3은 서열번호 8에 기재된 아미노산 서열 또는 서열번호 8의 위치 1 및 2의 아미노산 잔기가 각각 L 및 I 또는 L이라는 조건으로 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 그의 돌연변이 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 항체 중쇄 가변 도메인; 및
- [0065] - 3개의 CDR인 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3를 포함하는 항체 경쇄 가변 도메인으로서,
- [0066] * VLCDR1은 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열 또는 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 그의 돌연변이 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0067] * VLCDR2은 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열 또는 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 그의 돌연변이 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0068] * VLCDR3은 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열 또는 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 그의 돌연변이 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하고,

- [0069] 항-CMKLR1 화합물은 CMKLR1의 RvE1-유사 작용제이고, 특히 항-CMKLR1 화합물은 특히 골수성 세포 계통의 염증해 소촉진 인자이고;
- [0070] 상기 화합물은 서열번호 2 및/또는 서열번호 152의 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 구성되는 폴리펩타이드(또는 항원)에의 결합 및/또는 CMKLR1의 제3 세포의 루프에의 결합을 위해, 서열번호 9에 해당하는 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 16에 해당하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항체, 더욱 특히 항체 2G1과 경쟁한다(즉, 서열번호 2 및/또는 서열번호 152의 아미노산 잔기에의 결합, 또는 CMKLR1의 제3 세포의 루프에의 결합을 위해 교차 경쟁한다). 서열번호 2 및/또는 서열번호 152의 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 구성되는 폴리펩타이드에의 결합 및/또는 CMKLR1의 제3 세포의 루프에의 결합은 본 발명의 실시예, 특히 실시예 9에 개시된 예에 의해 평가될 수 있다. 시험 항체가 2G1 항체(또는 서열번호 9에 해당하는 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 16에 해당하는 경쇄 도메인을 포함하는 항원 결합 단편)에 의해 결합된 에피토프와 동일한 항원 또는 제3 루프에의 결합을 위해 경쟁할 수 있는지를 확인하기 위해, 교차-차단 분석(예를 들어, 경쟁 ELISA 분석)이 수행될 수 있다. 예시적인 경쟁 ELISA 분석에서, 에피토프 또는 제3 루프를 포함하거나 이로 구성되는 폴리펩타이드는 마이크로 타이터 플레이트의 웰에 코팅되고 후보 경쟁 항체와 함께 또는 없이 사전 인큐베이션된 다음 본 발명의 비오틴-표지 2G1 항체가 첨가된다. 웰에서 서열번호 2 또는 서열번호 152의 폴리펩타이드 또는 CMKLR1의 제3 루프를 포함하거나 이로 구성되는 폴리펩타이드에 결합된 표지 항-2G1 항체의 양은 아비딘-퍼옥시다제 접합체 및 적절한 기질을 사용하여 측정된다. 항체는 방사성 또는 형광 표지 또는 몇몇의 다른 검출가능하고 측정가능한 표지로 표지될 수 있다. 서열번호 2 또는 서열번호 152의 폴리펩타이드 또는 제3 루프에 결합된 표지 항-2G1 항체의 양은 동일 에피토프 또는 동일 루프에 결합하기 위해 경쟁하는 후보 경쟁 항체(시험 항체)의 능력과 간접적인 상관관계가 있을 수 있다. 즉, 동일 에피토프에 대한 시험 항체의 친화성이 클수록 덜 표지된 2G1 항체가 항원-코팅된 웰에 결합될 것이다. 후보 항체가 후보 경쟁 항체의 부재하에서(그러나, 알려진 비경쟁 항체가 존재할 수 있음) 병행되는 대조군과 비교하여 2G1 항체의 결합을 적어도 20%, 바람직하게는 적어도 20 내지 50%, 더욱 바람직하게는 적어도 50%만큼 차단할 수 있는 경우 후보 경쟁 항체는 본 발명의 2G1 항체와 동일한 폴리펩타이드 또는 제3 루프에의 결합을 위해 경쟁하는 항체로 간주된다. 이러한 분석법의 변형은 동일한 정량적 값에 도달하도록 수행될 수 있음을 이해할 수 있다.
- [0071] 또 다른 측면에서, 본 발명은 CMKLR1, 특히 인간 CMKLR1에 특이적으로 결합하는 항체, 이의 항원 결합 단편, 항원 결합 항체 모방체 또는 키메라 또는 인간화 항체에 관한 것으로,
- [0072] - 3개의 CDR인 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3를 포함하는 항체 중쇄 가변 도메인으로서,
- [0073] * VHCDR1은 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64 또는 서열번호 65에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0074] * VHCDR2는 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71 또는 서열번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0075] * VHCDR3는 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 144, 서열번호 145, 서열번호 146, 서열번호 147, 서열번호 148, 서열번호 149, 서열번호 150 또는 서열번호 151에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 항체 중쇄 가변 도메인, 및/또는
- [0076] - 3개의 CDR인 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3를 포함하는 항체 경쇄 가변 도메인으로서,
- [0077] * VLCDR1은 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79 또는 서열번호 80에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0078] * VLCDR2는 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 81, 서열번호 82, 서열번호 83, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87 또는 서열번호 88에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0079] * VLCDR3는 서열번호 15 또는 서열번호 89에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항체, 이의 항원 결합 단편, 항원 결합 항체 모방체 또는 키메라 또는 인간화 항체에 관한 것이다.
- [0080] 특정 구체예에서, 본 발명은 CMKLR1, 특히 인간 CMKLR1에 특이적으로 결합하는 항체, 이의 항원 결합 단편, 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체에 관한 것으로,
- [0081] - 3개의 CDR인 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3를 포함하는 항체 중쇄 가변 도메인으로서,

- [0082] * VHCDR1은 서열번호 4, 서열번호 62 또는 서열번호 63에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고;
- [0083] * VHCDR2은 서열번호 67, 서열번호 70 또는 서열번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고;
- [0084] * VHCDR3은 서열번호 8, 서열번호 144 또는 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 항체 중쇄 가변 도메인, 및/또는
- [0085] - 3개의 CDR인 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3를 포함하는 항체 경쇄 가변 도메인으로서,
- [0086] * VLCDR1은 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고;
- [0087] * VLCDR1은 서열번호 14, 서열번호 81 또는 서열번호 84에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고;
- [0088] * VLCDR1은 서열번호 15 또는 서열번호 89에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항체, 이의 항원 결합 단편, 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체에 관한 것이다.
- [0089] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 중쇄 가변 도메인은 서열번호 4에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR1, 서열번호 67에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR2 및 서열번호 144 또는 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열, 특히 서열번호 144에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR3를 포함한다.
- [0090] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 중쇄 가변 도메인은 서열번호 4에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR1, 서열번호 70에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR2 및 서열번호 144 또는 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열, 특히 서열번호 144에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR3를 포함한다.
- [0091] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 중쇄 가변 도메인은 서열번호 4에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR1, 서열번호 72에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR2 및 서열번호 144 또는 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열, 특히 서열번호 144에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR3를 포함한다.
- [0092] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 중쇄 가변 도메인은 서열번호 62에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR1, 서열번호 67에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR2 및 서열번호 144 또는 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열, 특히 서열번호 144에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR3를 포함한다.
- [0093] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 중쇄 가변 도메인은 서열번호 62에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR1, 서열번호 70에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR2 및 서열번호 144 또는 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열, 특히 서열번호 144에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR3를 포함한다.
- [0094] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 중쇄 가변 도메인은 서열번호 62에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR1, 서열번호 72에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR2 및 서열번호 144 또는 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열, 특히 서열번호 144에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR3를 포함한다.
- [0095] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 중쇄 가변 도메인은 서열번호 63에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR1, 서열번호 67에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR2 및 서열번호 144 또는 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열, 특히 서열번호 144에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR3를 포함한다.
- [0096] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 중쇄 가변 도메인은 서열번호 63에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR1, 서열번호 70에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR2 및 서열번호 144 또는 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열, 특히 서열번호 144에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR3를 포함한다.
- [0097] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 중쇄 가변 도메인은 서열번호 63에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR1, 서열번호 72에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR2 및 서열번호 144 또는 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열, 특히 서열번호 144에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR3를 포함한다.
- [0098] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 경쇄 가변 도메인은 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR1, 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR2 및 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR1를 포함한다.
- [0099] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 경쇄 가변 도메인은 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR1, 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR2 및 서열번호 89에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR1를 포함한다.
- [0100] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 경쇄 가변 도메인은 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR1, 서열번호

81에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR2 및 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR1를 포함한다.

- [0101] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 경쇄 가변 도메인은 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR1, 서열번호 81에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR2 및 서열번호 89에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR1를 포함한다.
- [0102] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 경쇄 가변 도메인은 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR1, 서열번호 84에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR2 및 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR1를 포함한다.
- [0103] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 경쇄 가변 도메인은 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR1, 서열번호 84에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR2 및 서열번호 89에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR1를 포함한다.
- [0104] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 무린 항체의 인간화 항체이고, 특히 항체 경쇄 및/또는 중쇄 가변 도메인의 적어도 하나의 프레임워크 영역(FR1 및/또는 FR2 및/또는 FR3 및/또는 FR4)은 인간 사슬 프레임워크 영역으로부터 유도되고, 상기 경쇄 및/또는 중쇄는 본원에 기재된 CDR, 또는 야생형 CDR의 임의의 조합을 추가로 포함한다.
- [0105] 본 개시에서 2G1 및 2G4(동일한 가변 영역을 갖지만 서로 다른 중쇄 불변 영역을 가짐)로 언급된 야생형 항체는 중쇄의 세 번째 CDR의 아미노산 서열에서 다수의 옵션으로부터 시작하여 정의되고 합성되었다. 따라서 몇몇의 추정 항체 서열이 생성 및 합성되고, 결합 및 생물학적 특성에 대해 테스트되었다. 다수의 새로이 합성된 항체 내에서, 중쇄 가변 도메인의 세 번째 CDR(IGMT에 따른)내 아미노산 잔기 "5'RLIY 3'" 또는 "5'RLLY 3'"의 서열의 존재는 RvE1-CMCLR1 상호작용에 대한 항체의 작용제 특성에 크게 관여하는 것으로 확인되었다. 상이한 아미노산 잔기 서열("5'RIIY 3'"; "5' RILY 3'"와 같은)을 갖는 항체는 CMCLR1에의 RvE1 결합의 작용제로서 덜 인지 가능한 능력을 나타냈다.
- [0106] 따라서, 합성된 야생형 항-CMCLR1 항체(본 개시에서는 2G1 및 4G1로 언급 됨)는 무린 가변 영역 및 인간 불변 영역(2G1의 경우 인간 IgG1 또는 2G4의 경우 인간 IgG4)을 갖는 키메라 항체이다. 2G1의 가변 서열은 하기의 아미노산 서열을 갖는다:
- [0107] 중쇄:
- [0108] metdtl1llwv1llwvpgstgdeVQLVASGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSSYGMSWVRQTPDRRLVATINRYGGSTIYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSLKSSEDAMYYCPRLIYYGNEGDSWGQGTTLTVSS
- [0109] 여기서, 신호 펩티드는 소문자로 표시되고, CDR은 굵은 문자(Kabat에 따라) 또는 밑줄(IGMT에 따라)로 표시되어 있다. 중쇄의 전체 서열은 신호 펩티드가 있는 서열번호 10에 해당하는 반면, 서열번호 9는 신호 펩티드가 없는 중쇄에 해당한다. Kabat에 따른 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열번호 4, 서열번호 6 및 서열번호 144에 해당하는 반면, IGMT에 따른 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열번호 3, 서열번호 5 및 서열번호 7에 해당한다. CDR3은 두 번째 위치의 아미노산 잔기인 ILE를 아미노산 잔기인 LEU(Kabat numbering에 따른 두 번째 위치)로 치환하여 서열의 중쇄로 이어지게 함으로써 변형될 수 있다:
- [0110] metdtl1llwv1llwvpgstgdeVQLVASGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSSYGMSWVRQTPDRRLVATINRYGGSTIYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSLKSSEDAMYYCPRLIYYGNEGDSWGQGTTLTVSS
- [0111] 경쇄
- [0112] metdtl1llwv1llwvpgstgdQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVFMHWYQQKSGTSPKRWIYDITKLTSQVPRFSGSGSGTFYSLTISMEAEADAATYYCQQWNSKPLPLTFGPGTKLELKR
- [0113] 여기서, 신호 펩티드는 소문자로 표시되고, CDR은 굵은 문자(Kabat에 따라) 또는 밑줄(IGMT에 따라)로 표시되어 있다. 경쇄의 전체 서열은 신호 펩티드가 있는 서열번호 17에 해당하는 반면, 서열번호 16은 신호 펩티드가 없는 중쇄에 해당한다. Kabat에 따른 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열번호 12, 서열번호 14 및 서열번호 15에 해당하는 반면; IGMT에 따른 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열번호 11, 서열번호 13 및 서열번호 15에 해당한다.
- [0114] 당 업계에 알려져 있고 본 발명의 키메라 항체로 예시된 바와 같이, 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인은 모두 3개의 CDR(각각 5' 말단으로부터 3' 말단까지 CDR1, CDR2 및 CDR3) 및 4 개의 프레임워크 영역(각각 5' 말단으로부터 3' 말단까지 FR1, FR2, FR3 및 FR4)을 포함한다. 무린 항체의 인간화는 경쇄 가변 영역 또는 중쇄 가변 영역 또는 둘 모두 내에서 적어도 하나의 프레임워크 영역을 인간화하는 것으로 구성될 수 있다. 특정 구체예에서, 여러 프레임워크 영역, 특히 중쇄 가변 영역 내에서 및 경쇄 가변 영역 내에서 인간화될 수 있다. 야생형 CDR은 보존될 수 있지만, CDR은 본원에서 이미 설명된 CDR로 치환될 수도 있다. 따라서, 본 발명에 따른

항-CKLMR1 화합물은 프레임워크 영역이 인간화되는 경우, 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상 또는 4개 이상, 5개 이상 또는 6개 이상의 야생형 CDR을 포함할 수 있다. 즉, 항-CMKLR1 화합물은 모 키메라 항체인 2G1의 인간화 버전이며, 여기서 적어도 1개의 프레임워크 영역이 인간화되어 있고, 특히 적어도 1개의 프레임워크 영역 및 적어도 1개의 CDR이 인간화되어 있다. 본 발명의 특정 구체예에서, 항체의 가변 영역은 항체 불변 영역, 예를 들어, 서열번호 134(서열번호 133의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화됨), 서열번호 136(서열번호 135의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화됨), 서열번호 138(서열번호 137의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화됨), 서열번호 139, 서열번호 140 및 서열번호 141에 기재된 불변 영역과 조합될 수 있다. 이러한 조합은 서열번호 142의 경쇄 및 서열번호 143의 중쇄로 예시된다.

- [0115] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 이의 항체 중쇄 가변 도메인 내에서 적어도 하나의 인간화 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서
- [0116] * 항체 중쇄 가변 도메인은 4개의 프레임워크 영역인 HFR1, HFR2, HFR3 및 HFR4를 포함하고,
- [0117] * HFR1은 서열번호 90, 서열번호 91, 서열번호 92 또는 서열번호 93에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고/되거나,
- [0118] * HFR2은 서열번호 94, 서열번호 95, 서열번호 96, 서열번호 97, 서열번호 98, 서열번호 99 또는 서열번호 100에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고/되거나,
- [0119] * HFR3은 서열번호 101, 서열번호 102, 서열번호 103, 서열번호 104, 서열번호 105 또는 서열번호 106에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고/되거나,
- [0120] * HFR4은 서열번호 107 또는 서열번호 108에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0121] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 이의 항체 경쇄 가변 도메인 내에 적어도 하나의 인간화 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서
- [0122] * 항체 경쇄 가변 도메인은 4개의 프레임워크 영역인 LFR1, LFR2, LFR3 및 LFR4를 포함하고,
- [0123] * LFR1은 서열번호 109, 서열번호 110, 서열번호 111 또는 서열번호 112에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고/되거나,
- [0124] * LFR2은 서열번호 113, 서열번호 114, 서열번호 115, 서열번호 116 또는 서열번호 117에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고/되거나,
- [0125] * LFR3은 서열번호 118, 서열번호 119, 서열번호 120, 서열번호 121, 서열번호 122 또는 서열번호 132에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고/되거나,
- [0126] * LFR4은 서열번호 123 또는 서열번호 124에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0127] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 이의 항체 경쇄 가변 도메인 내에서 및 이의 항체 중쇄 가변 도메인 내에서 적어도 하나의 인간화 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서
- [0128] * 항체 중쇄 가변 도메인은 4개의 프레임워크 영역인 HFR1, HFR2, HFR3 및 HFR4를 포함하고, 여기서
- [0129] * HFR1은 서열번호 90, 서열번호 91, 서열번호 92 또는 서열번호 93에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고/되거나,
- [0130] * HFR2은 서열번호 94, 서열번호 95, 서열번호 96, 서열번호 97, 서열번호 98, 서열번호 99 또는 서열번호 100에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고/되거나,
- [0131] * HFR3은 서열번호 101, 서열번호 102, 서열번호 103, 서열번호 104, 서열번호 105 또는 서열번호 106에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고/되거나,
- [0132] * HFR4은 서열번호 107 또는 서열번호 108에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0133] * 항체 경쇄 가변 도메인은 4개의 프레임워크 영역인 LFR1, LFR2, LFR3 및 LFR4를 포함하고, 여기서
- [0134] * LFR1은 서열번호 109, 서열번호 110, 서열번호 111 또는 서열번호 112에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고/되거나,

- [0135] * LFR2은 서열번호 113, 서열번호 114, 서열번호 115, 서열번호 116 또는 서열번호 117에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고/되거나,
- [0136] * LFR3은 서열번호 118, 서열번호 119, 서열번호 120, 서열번호 121, 서열번호 122 또는 서열번호 132에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고/되거나,
- [0137] * LFR4은 서열번호 123 또는 서열번호 124에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0138] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는
- [0139] - 서열번호 91의 HFR1, 서열번호 95의 HFR2, 서열번호 102의 HFR3 및 서열번호 108의 HFR4을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 이러한 항체는 모 키메라 항체의 CDR(즉, 서열번호 4의 HCDR1, 서열번호 6의 HCDR2, 서열번호 8 또는 서열번호 144 또는 서열번호 148의 HCDR3; 서열번호 12의 LCDR1, 서열번호 14의 LCDR2 및 서열번호 15의 LCDR3)을 포함할 수 있다.
- [0140] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는
- [0141] - 서열번호 92의 HFR1, 서열번호 96의 HFR2, 서열번호 103의 HFR3 및 서열번호 108의 HFR4을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 이러한 항체는 모 키메라 항체의 CDR(즉, 서열번호 4의 HCDR1, 서열번호 6의 HCDR2, 서열번호 8 또는 서열번호 144 또는 서열번호 148의 HCDR3; 서열번호 12의 LCDR1, 서열번호 14의 LCDR2 및 서열번호 15의 LCDR3)을 포함할 수 있다.
- [0142] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는
- [0143] - 서열번호 92의 HFR1, 서열번호 98의 HFR2, 서열번호 106의 HFR3 및 서열번호 108의 HFR4을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 이러한 항체는 모 키메라 항체의 CDR(즉, 서열번호 4의 HCDR1, 서열번호 6의 HCDR2, 서열번호 8 또는 서열번호 144 또는 서열번호 148의 HCDR3; 서열번호 12의 LCDR1, 서열번호 14의 LCDR2 및 서열번호 15의 LCDR3)을 포함할 수 있다.
- [0144] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는
- [0145] - 서열번호 93의 HFR1, 서열번호 96의 HFR2, 서열번호 104의 HFR3 및 서열번호 108의 HFR4을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 이러한 항체는 모 키메라 항체의 CDR(즉, 서열번호 4의 HCDR1, 서열번호 6의 HCDR2, 서열번호 8 또는 서열번호 144 또는 서열번호 148의 HCDR3; 서열번호 12의 LCDR1, 서열번호 14의 LCDR2 및 서열번호 15의 LCDR3)을 포함할 수 있다.
- [0146] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는
- [0147] - 서열번호 111의 LFR1, 서열번호 115의 LFR2, 서열번호 120의 LFR3 및 서열번호 124의 LFR4을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 이러한 항체는 모 키메라 항체의 CDR(즉, 서열번호 4의 HCDR1, 서열번호 6의 HCDR2, 서열번호 8 또는 서열번호 144 또는 서열번호 148의 HCDR3; 서열번호 12의 LCDR1, 서열번호 14의 LCDR2 및 서열번호 15의 LCDR3)을 포함할 수 있다.
- [0148] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는
- [0149] - 서열번호 110의 LFR1, 서열번호 114의 LFR2, 서열번호 119의 LFR3 및 서열번호 124의 LFR4을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 이러한 항체는 모 키메라 항체의 CDR(즉, 서열번호 4의 HCDR1, 서열번호 6의 HCDR2, 서열번호 8 또는 서열번호 144 또는 서열번호 148의 HCDR3; 서열번호 12의 LCDR1, 서열번호 14의 LCDR2 및 서열번호 15의 LCDR3)을 포함할 수 있다.
- [0150] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는
- [0151] - 서열번호 110의 LFR1, 서열번호 114의 LFR2, 서열번호 122의 LFR3 및 서열번호 124의 LFR4을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 이러한 항체는 모 키메라 항체의 CDR(즉, 서열번호 4의 HCDR1, 서열번호 6의 HCDR2, 서열번호 8 또는 서열번호 144 또는 서열번호 148의 HCDR3; 서열번호 12의 LCDR1, 서열번호 14의 LCDR2 및 서열번호 15의 LCDR3)을 포함할 수 있다.
- [0152] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는
- [0153] - 서열번호 112의 LFR1, 서열번호 116의 LFR2, 서열번호 121의 LFR3 및 서열번호 124의 LFR4을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 이러한 항체는 모 키메라 항체의 CDR(즉, 서열번호 4의 HCDR1, 서열번호 6의 HCDR2, 서

서열번호 8 또는 서열번호 144 또는 서열번호 148의 HCDR3; 서열번호 12의 LCDR1, 서열번호 14의 LCDR2 및 서열번호 15의 LCDR3)을 포함할 수 있다.

- [0154] 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 인간화 항체 경쇄 가변 도메인 및 인간화 항체 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서
- [0155] * 항체 중쇄 가변 도메인은
- [0156] * 서열번호 4에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR1, 서열번호 67에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR2 및 서열번호 8 또는 서열번호 144 또는 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR3, 또는
- [0157] * 서열번호 4에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR1, 서열번호 70에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR2 및 서열번호 8 또는 서열번호 144 또는 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR3, 또는
- [0158] * 서열번호 4에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR1, 서열번호 72에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR2 및 서열번호 8 또는 서열번호 144 또는 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR3, 또는
- [0159] * 서열번호 62에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR1, 서열번호 67에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR2 및 서열번호 8 또는 서열번호 144 또는 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR3, 또는
- [0160] * 서열번호 62에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR1, 서열번호 70에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR2 및 서열번호 8 또는 서열번호 144 또는 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR3, 또는
- [0161] * 서열번호 62에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR1, 서열번호 72에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR2 및 서열번호 8 또는 서열번호 144 또는 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR3, 또는
- [0162] * 서열번호 63에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR1, 서열번호 67에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR2 및 서열번호 8 또는 서열번호 144 또는 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR3, 또는
- [0163] * 서열번호 63에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR1, 서열번호 70에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR2 및 서열번호 8 또는 서열번호 144 또는 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR3, 또는
- [0164] * 서열번호 63에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR1, 서열번호 72에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR2 및 서열번호 8 또는 서열번호 144 또는 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열의 VHCDR3를 포함하고,
- [0165] * 항체 경쇄 가변 도메인은
- [0166] * 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR1, 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR2 및 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR3, 또는
- [0167] * 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR1, 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR2 및 서열번호 89에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR3, 또는
- [0168] * 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR1, 서열번호 81에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR2 및 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR3, 또는
- [0169] * 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR1, 서열번호 81에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR2 및 서열번호 89에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR3, 또는
- [0170] * 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR1, 서열번호 84에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR2 및 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR3, 또는
- [0171] * 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR1, 서열번호 84에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR2 및 서열번호 89에 기재된 아미노산 서열의 VLCDR3을 포함한다.
- [0172] CDR(VHCDR 및 VLCDR)의 이러한 조합은 본원에 기재된 인간화 프레임워크 영역, 특히 하기의 프레임워크 영역과 조합될 수 있음에 유의해야 한다:
- [0173] - 서열번호 91의 HFR1, 서열번호 95의 HFR2, 서열번호 102의 HFR3 및 서열번호 108의 HFR4; 또는
- [0174] - 서열번호 92의 HFR1, 서열번호 96의 HFR2, 서열번호 103의 HFR3 및 서열번호 108의 HFR4; 또는
- [0175] - 서열번호 92의 HFR1, 서열번호 98의 HFR2, 서열번호 106의 HFR3 및 서열번호 108의 HFR4; 또는

- [0176] - 서열번호 93의 HFR1, 서열번호 96의 HFR2, 서열번호 104의 HFR3 및 서열번호 108의 HFR4; 및
- [0177] - 서열번호 111의 LFR1, 서열번호 115의 LFR2, 서열번호 120의 LFR3 및 서열번호 124의 LFR4을 포함하는 경쇄 가변 영역, 또는
- [0178] - 서열번호 110의 LFR1, 서열번호 114의 LFR2, 서열번호 119의 LFR3 및 서열번호 124의 LFR4을 포함하는 경쇄 가변 영역, 또는
- [0179] - 서열번호 110의 LFR1, 서열번호 114의 LFR2, 서열번호 122의 LFR3 및 서열번호 124의 LFR4을 포함하는 경쇄 가변 영역, 또는
- [0180] - 서열번호 112의 LFR1, 서열번호 116의 LFR2, 서열번호 121의 LFR3 및 서열번호 124의 LFR4을 포함하는 경쇄 가변 영역.
- [0181] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41 또는 서열번호 42에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 특히 중쇄 가변 도메인은 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 또는 서열번호 39에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0182] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60 또는 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 특히 경쇄 가변 도메인은 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 또는 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0183] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는
- [0184] - 서열번호 4의 HCDR1, 서열번호 6의 HCDR2, 서열번호 8 또는 서열번호 144 또는 서열번호 148의 HCDR3, 서열번호 90의 HFR1, 서열번호 94의 HFR2, 서열번호 101의 HFR3 및 서열번호 107의 HFR4를 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및
- [0185] - 서열번호 12의 LCDR1, 서열번호 14의 LCDR2, 서열번호 15의 LCDR3, 서열번호 109의 LFR1, 서열번호 113의 LFR2, 서열번호 118의 LFR3 및 서열번호 123의 LFR4를 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0186] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 서열번호 10의 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 17의 경쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0187] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는
- [0188] - 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41 또는 서열번호 42에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 중쇄 가변 도메인, 특히, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38 서열번호 39에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 중쇄 가변 도메인;
- [0189] - 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60 또는 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 경쇄 가변 도메인, 특히, 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59 또는 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0190] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는

HFR1이 서열번호 19(E/Q VQLV A/E/Q SG G/A/S G L/E V/L Q/K P/K PG G/A S L/V K/R/V L/V SC A/K AS)에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 것인, 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0191] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 HFR2이 서열번호 125(WVR Q/A TP D/G R/K R/G/Q LELVA)에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 것인, 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0192] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 HFR3이 서열번호 126(R F/V T/V I S/T RDN A/S K/T/V N/S TLY L/M Q/E M/L/I SSL K/R S/A EDTA M/V YYCPR)에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 것인, 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0193] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 HFR4이 서열번호 127(WGQGT T/L L/V TVSS)에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 것인, 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0194] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 LFR1이 서열번호 128(Q/A/E I V/Q LTQSP A/S/D I/S/F/T M/L/Q S A/S/L S/V P/V/T G/P E/D/K K/R V/A T M/I/L TC)에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 것인 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0195] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 LFR2이 서열번호 129(WYQQK S/P G/D T/K S/A P K/R RWIY)에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 것인 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0196] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 LFR3이 서열번호 130(G V/I P A/S RFSGSGSGT F/D Y S/T LTI S/N S M/L E/Q A/P ED A/F A T/V YYC)에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 것인 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0197] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 LFR4이 서열번호 131(FG P/G GTK L/V E L/I KR)에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 것인 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0198] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는

[0199] - 서열번호 20에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 중쇄 가변 도메인; 및

[0200] - 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59; 서열번호 60 또는 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0201] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는

[0202] - 서열번호 21에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 중쇄 가변 도메인; 및

[0203] 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59; 서열번호 60 또는 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0204] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는

[0205] - 서열번호 22에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 중쇄 가변 도메인; 및

[0206] 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59; 서열번호 60 또는 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0207] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는

[0208] - 서열번호 23에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 중쇄 가변 도메인; 및

- [illegible]

- [illegible]

- [0251] 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59; 서열번호 60 또는 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0252] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는
- [0253] - 서열번호 38에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 중쇄 가변 도메인; 및
- [0254] 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59; 서열번호 60 또는 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0255] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는
- [0256] - 서열번호 39에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 중쇄 가변 도메인; 및
- [0257] 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59; 서열번호 60 또는 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0258] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는
- [0259] - 서열번호 40에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 중쇄 가변 도메인; 및
- [0260] 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59; 서열번호 60 또는 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0261] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는
- [0262] - 서열번호 41에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 중쇄 가변 도메인; 및
- [0263] 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59; 서열번호 60 또는 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0264] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는
- [0265] - 서열번호 42에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 중쇄 가변 도메인; 및
- [0266] 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59; 서열번호 60 또는 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0267] 본 발명은 염증의 해소가 지연되거나 중단되는 질환 및/또는 염증성 질환, 특히 급성 염증성 질환, 천식과 같은 만성 염증성 질환, 각결막염, 치주 질환, 습진, 염증성 장 질환, 특히 크론병 또는 대장염, 특히 궤양 성 대장염 또는 자발성 대장염; 당뇨병, 특히 I형 당뇨병, 건선, 루푸스, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 쇼그렌 증후군, 셀리악 병, 혈관염, 중증 근무력증과 같은 자가 면역 질환; 폐혈증, 복막염과 같은 감염 질환; 퇴행성 질환; 상저 치유 장애, 안구 건조증; 암 질환, 특히 고형 및 액상 암, 전이성 암, 특히 암종, 특히 유선 암종 또는 결장 암종, 또는 폐암 또는 골수암, 특히 백혈병, 특히 암 세포가 CMKLR1을 발현하거나 종양의 미세 환경이 CMKLR1을 발현하거나 과발현하는 세포에 의해 침범되는 암의 군으로부터 선택된 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 임의의 상기 정의된 화합물에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 염증의 해소가 지연되거나 중단되는 질환 및/또는 염증성 질환, 특히 염증성 질환, 천식, 각 결막염, 치주 질환, 습진, 염증성 장 질환, 특히 크론병 또는 대장염, 특히 궤양성 대장염 또는 자발적 대장염과 같은 만성 염증성 질환; 당뇨병,

특히 I형 당뇨병, 건선, 루푸스, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 쇼그렌 증후군, 셀리악 병, 혈관염, 중증 근무력증과 같은 자가 면역 질환; 패혈증, 복막염과 같은 감염 질환; 퇴행성 질환; 상처 치유 장애 및 안구 건조증의 군에서 선택된 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 임의의 상기 정의된 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 특정 구체예에서, 본 발명은 암, 특히 고형 및 액상 암, 전이성 암, 특히 암종, 특히 유선 암종 또는 결장 암종, 또는 폐암 또는 골수암, 특히 백혈병, 특히 암 세포가 CMKLR1을 발현하거나 종양의 미세 환경이 CMKLR1을 발현하거나 과발현하는 세포에 의해 침범되는 암의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 임의의 상기 정의된 화합물에 관한 것이다.

- [0268] 특정 구체예에서, 본 발명은 염증의 해소가 지연되거나 중단되는 질환 및/또는 염증성 질환, 특히 급성 염증성 질환, 천식과 같은 만성 염증성 질환, 각결막염, 치주 질환, 습진, 염증성 장 질환, 특히 크론병 또는 대장염, 특히 궤양 성 대장염 또는 자발성 대장염; 당뇨병, 특히 I형 당뇨병, 건선, 루푸스, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 쇼그렌 증후군, 셀리악 병, 혈관염, 중증 근무력증과 같은 자가 면역 질환; 패혈증, 복막염과 같은 감염 질환; 퇴행성 질환; 상처 치유 장애, 안구 건조증; 암 질환, 특히 고형 및 액상 암, 전이성 암, 특히 암종, 특히 유선 암종 또는 결장 암종, 또는 폐암 또는 골수암, 특히 백혈병, 특히 암 세포가 CMKLR1을 발현하거나 종양의 미세 환경이 CMKLR1을 발현하거나 과발현하는 세포에 의해 침범되는 암의 군으로부터 선택된 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, CMKLR1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체의 군으로부터 선택된 항-CMKLR1 화합물에 관한 것으로, 상기 화합물은
- [0269] - 3개의 CDR인 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3를 포함하는 항체 중쇄 가변 도메인으로서,
- [0270] * VHCDR1는 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64 또는 서열번호 65에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고;
- [0271] * VHCDR2는 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71 또는 서열번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고;
- [0272] * VHCDR3는 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 144, 서열번호 145, 서열번호 146, 서열번호 147, 서열번호 148, 서열번호 149; 서열번호 150 또는 서열번호 151에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 항체 중쇄 가변 도메인, 및/또는
- [0273] - 3개의 CDR인 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3를 포함하는 경쇄 가변 도메인으로서,
- [0274] * VLCDR1은 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79 또는 서열번호 80에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고;
- [0275] * VLCDR2는 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 81, 서열번호 82, 서열번호 83, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87 또는 서열번호 88에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고;
- [0276] * VLCDR3는 서열번호 15 또는 서열번호 89에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 특정 구체예에서, 본 발명은 염증의 해소가 지연되거나 중단되는 질환 및/또는 염증성 질환, 특히 급성 염증성 질환, 천식, 각 결막염, 치주 질환, 습진, 염증성 장 질환, 특히 크론병 또는 대장염, 특히 궤양성 대장염 또는 자발적 대장염과 같은 만성 염증성 질환; 당뇨병, 특히 I형 당뇨병, 건선, 루푸스, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 쇼그렌 증후군, 셀리악 병, 혈관염, 중증 근무력증과 같은 자가 면역 질환; 패혈증, 복막염과 같은 감염 질환; 퇴행성 질환; 상처 치유 장애 및 안구 건조증의 군에서 선택된 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 임의의 상기 정의된 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 특정 구체예에서, 본 발명은 암, 특히 고형 및 액상 암, 전이성 암, 특히 암종, 특히 유선 암종 또는 결장 암종, 또는 폐암 또는 골수암, 특히 백혈병, 특히 암 세포가 CMKLR1을 발현하거나 종양의 미세 환경이 CMKLR1을 발현하거나 과발현하는 세포에 의해 침범되는 암의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 임의의 상기 정의된 화합물에 관한 것이다.
- [0277] 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 염증의 해소가 지연되거나 중단되는 질환 및/또는 염증성 질환, 특히 급성 염증성 질환, 천식과 같은 만성 염증성 질환, 각 결막염, 치주 질환, 습진, 염증성 장 질환, 특히 크론병 또는 대장염, 특히 궤양 성 대장염 또는 자발성 대장염; 당뇨병, 특히 I형 당뇨병, 건선, 루푸스, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 쇼그렌 증후군, 셀리악 병, 혈관염, 중증 근무력증과 같은 자가 면역 질환; 패혈증, 복막염과 같은 감염 질환; 퇴행성 질환; 상처 치유 장애, 안구 건조증; 암 질환, 특히 고형 및 액상 암, 전이성 암, 특히 암종, 특히 유선 암종 또는 결장 암종, 또는 폐암 또는 골수암, 특히 백혈병, 특히 암 세포가 CMKLR1을 발현하거나 종양의 미세 환경이 CMKLR1을 발현하

거나 과발현하는 세포에 의해 침범되는 암의 군에서 선택된 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 것으로,

- [0278] - 서열번호 4의 HCDR1, 서열번호 6의 HCDR2, 서열번호 8 또는 서열번호 144 또는 서열번호 148의 HCDR3, 서열번호 90의 HFR1, 서열번호 94의 HFR2, 서열번호 101의 HFR3 및 서열번호 107의 HFR4를 포함하는 중쇄 가변 도메인, 및
- [0279] - 서열번호 12의 LCDR1, 서열번호 14의 LCDR2, 서열번호 15의 LCDR3, 서열번호 109의 LFR1, 서열번호 113의 LFR2, 서열번호 118의 LFR3 및 서열번호 123의 LFR4를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구체예에서, 본 발명은 염증의 해소가 지연되거나 중단되는 질환 및/또는 염증성 질환, 특히 급성 염증성 질환, 천식, 각 결막염, 치주 질환, 습진, 염증성 장 질환, 특히 크론병 또는 대장염, 특히 궤양성 대장염 또는 자발적 대장염과 같은 만성 염증성 질환; 당뇨병, 특히 I형 당뇨병, 건선, 루푸스, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 쇼그렌 증후군, 셀리악 병, 혈관염, 중증 근무력증과 같은 자가 면역 질환; 패혈증, 복막염과 같은 감염 질환; 퇴행성 질환; 상처 치유 장애 및 안구 건조증의 군으로부터 선택된 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 임의의 상기 정의된 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 특정 구체예에서, 본 발명은 암, 특히 고형 및 액상 암, 전이성 암, 특히 암종, 특히 유선 암종 또는 결장 암종, 또는 폐암 또는 골수암, 특히 백혈병, 특히 암 세포가 CMKLR1을 발현하거나 종양의 미세 환경이 CMKLR1을 발현하거나 과발현하는 세포에 의해 침범되는 암의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 임의의 상기 정의된 화합물에 관한 것이다.
- [0280] 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 염증의 해소가 지연되거나 중단되는 질환 및/또는 염증성 질환, 특히 급성 염증성 질환, 천식과 같은 만성 염증성 질환, 각 결막염, 치주 질환, 습진, 염증성 장 질환, 특히 크론병 또는 대장염, 특히 궤양 성 대장염 또는 자발성 대장염; 당뇨병, 특히 I형 당뇨병, 건선, 루푸스, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 쇼그렌 증후군, 셀리악 병, 혈관염, 중증 근무력증과 같은 자가 면역 질환; 패혈증, 복막염과 같은 감염 질환; 퇴행성 질환; 상처 치유 장애, 안구 건조증; 암 질환, 특히 고형 및 액상 암, 전이성 암, 특히 암종, 특히 유선 암종 또는 결장 암종, 또는 폐암 또는 골수암, 특히 백혈병, 특히 암 세포가 CMKLR1을 발현하거나 종양의 미세 환경이 CMKLR1을 발현하거나 과발현하는 세포에 의해 침범되는 암의 의 군으로부터 선택된 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 것으로, 서열번호 10의 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 17의 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 특정 구체예에서, 본 발명은 염증의 해소가 지연되거나 중단되는 질환 및/또는 염증성 질환, 특히 급성 염증성 질환, 천식, 각 결막염, 치주 질환, 습진, 염증성 장 질환, 특히 크론병 또는 대장염, 특히 궤양성 대장염 또는 자발적 대장염과 같은 만성 염증성 질환; 당뇨병, 특히 I형 당뇨병, 건선, 루푸스, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 쇼그렌 증후군, 셀리악 병, 혈관염, 중증 근무력증과 같은 자가 면역 질환; 패혈증, 복막염과 같은 감염 질환; 퇴행성 질환; 상처 치유 장애 및 안구 건조증의 군으로부터 선택된 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 임의의 상기 정의된 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 특정 구체예에서, 본 발명은 암, 특히 고형 및 액상 암, 전이성 암, 특히 암종, 특히 유선 암종 또는 결장 암종, 또는 폐암 또는 골수암, 특히 백혈병, 특히 암 세포가 CMKLR1을 발현하거나 종양의 미세 환경이 CMKLR1을 발현하거나 과발현하는 세포에 의해 침범되는 암의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 임의의 상기 정의된 화합물에 관한 것이다.
- [0281] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는
- [0282] - 서열번호 4의 HCDR1, 서열번호 6의 HCDR2, 서열번호 8 또는 서열번호 144 또는 서열번호의 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인으로서,
- [0283] * HFR1는 서열번호 91, 서열번호 92 또는 서열번호 93에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0284] * HFR2는 서열번호 95, 서열번호 96, 서열번호 97, 서열번호 98, 서열번호 99 또는 서열번호 100에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0285] * HFR3는 서열번호 102, 서열번호 103, 서열번호 104, 서열번호 105 또는 서열번호 106에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0286] * HFR4는 서열번호 108에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 중쇄 가변 도메인, 및
- [0287] - 서열번호 12의 LCDR1, 서열번호 14의 LCDR2, 서열번호 15의 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인으로서,
- [0288] * LFR1는 서열번호 110, 서열번호 111 또는 서열번호 112에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0289] * LFR2는 서열번호 114, 서열번호 115, 서열번호 116 또는 서열번호 117에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나

이로 구성되고,

- [0290] * LFR3는 서열번호 119, 서열번호 120, 서열번호 121, 서열번호 122 또는 서열번호 132에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0291] * LFR4는 서열번호 124에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 경쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0292] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 염증의 해소가 지연되거나 중단되는 질환 및/또는 염증성 질환, 특히 급성 염증성 질환, 천식과 같은 만성 염증성 질환, 각결막염, 치주 질환, 습진, 염증성 장 질환, 특히 크론병 또는 대장염, 특히 궤양 성 대장염 또는 자발성 대장염; 당뇨병, 특히 I형 당뇨병, 건선, 루푸스, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 쇼그렌 증후군, 쉐리악 병, 혈관염, 중증 근무력증과 같은 자가 면역 질환; 패혈증, 복막염과 같은 감염 질환; 퇴행성 질환; 상처 치유 장애, 안구 건조증; 암 질환, 특히 고형 및 액상 암, 전이성 암, 특히 암종, 특히 유선 암종 또는 결장 암종, 또는 폐암 또는 골수암, 특히 백혈병, 특히 암 세포가 CMKLR1을 발현하거나 종양의 미세 환경이 CMKLR1을 발현하거나 과발현하는 세포에 의해 침범되는 암의 군으로부터 선택된 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 것으로,
- [0293] - 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41 또는 서열번호 42에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 중쇄 가변 도메인, 특히, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38 또는 서열번호 39에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 중쇄 가변 도메인;
- [0294] - 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60 또는 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 경쇄 가변 도메인, 특히, 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59 또는 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 특정 구체예에서, 본 발명은 염증의 해소가 지연되거나 중단되는 질환 및/또는 염증성 질환, 특히 급성 염증성 질환, 천식, 각 결막염, 치주 질환, 습진, 염증성 장 질환, 특히 크론병 또는 대장염, 특히 궤양성 대장염 또는 자발적 대장염과 같은 만성 염증성 질환; 당뇨병, 특히 I형 당뇨병, 건선, 루푸스, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 쇼그렌 증후군, 쉐리악 병, 혈관염, 중증 근무력증과 같은 자가 면역 질환; 패혈증, 복막염과 같은 감염 질환; 퇴행성 질환; 상처 치유 장애 및 안구 건조증의 군으로부터 선택된 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 임의의 상기 정의된 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 특정 구체예에서, 본 발명은 암, 특히 고형 및 액상 암, 전이성 암, 특히 암종, 특히 유선 암종 또는 결장 암종, 또는 폐암 또는 골수암, 특히 백혈병, 특히 암 세포가 CMKLR1을 발현하거나 종양의 미세 환경이 CMKLR1을 발현하거나 과발현하는 세포에 의해 침범되는 암의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 임의의 상기 정의된 화합물에 관한 것이다.
- [0295] 본 발명의 특정 구체예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 코르티코스테로이드 및/또는 면역 억제 치료에 불응성인 대상체에서 대장염 또는 크론 병의 치료에 사용하기 위한 것으로,
- [0296] - 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41 또는 서열번호 42에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 중쇄 가변 도메인, 특히, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38 또는 서열번호 39에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 중쇄 가변 도메인; 및
- [0297] 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60 또는 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 경쇄 가변 도메인, 특히, 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 50,

서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59 또는 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 경쇄 가변 도메인을 갖는다.

[0298] 또 다른 측면에서, 본 발명은 항염증성 사이토카인의 분비, 특히 대식세포에 의한 I10의 분비를 향상시키는 본원에 정의된 항-CMKLR1 화합물에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 항염증성 사이토카인의 분비, 특히 대식세포에 의한 CCL17의 분비를 향상시키는 본원에 정의된 항-CMKLR1 화합물에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 항염증성 사이토카인의 분비, 특히 대식세포에 의한 I10 및/또는 CCL17의 분비를 향상시키는 본원에 정의된 항-CMKLR1 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 대식세포에 의한 전염증성 사이토카인, 특히 IL12의 분비를 억제하는 본원에 정의된 항-CMKLR1 화합물에 관한 것이다. 사이토카인 분비는 당 업계에 공지된 방법 또는 본 발명의 실시예에 개시된 방법에 의해 평가될 수 있다.

[0299] 또 다른 측면에서, 본 발명은 수지상 세포, 특히 인간 수지상 세포의 증식 및/또는 활성화를 억제하는 본원에 정의된 항-CMKLR1 화합물에 관한 것이다. 수지상 세포의 증식 및/또는 활성화는 본 발명의 실시예에 개시된 방법에 의해 평가될 수 있다.

[0300] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 항-CMKLR1 화합물을 포함하는 조성물, 특히 본 발명에 따른 항-CMKLR1 화합물 및 추가의 치료제 또는 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 특정의 구체예에서, 본 발명은 본 발명에 따른 항-CMKLR1 화합물, 및 면역 조절제, 면역 체크포인트 차단제, 면역 체크포인트 활성화제, 항체, 특히 항-CD137 항체(CD137로도 알려진 TNF 수용체 슈퍼패밀리 구성원인 4-1BB을 표적으로 함) 또는 항-SIRPa 항체(P84-Merck Millipore 사의 항-마우스 SIRPa)로 구성된 군에서 선택된 치료제를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0301] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 항-CMKLR1 화합물을 포함하는 화합물의 조합, 특히 본 발명에 따른 항-CMKLR1 화합물 및 항-PD1 또는 항-PDL1 화합물, 특히 항 PD1 화합물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 특히, 이러한 항-PD1 또는 항-PDL1 화합물은 PD1 또는 PDL1에 결합할 수 있는 것으로, 항체, 항원 결합 항체 단편, 항원 결합 항체 모방체, 압타머 또는 펩티드와 같은 소분자, 인간화 또는 키메라 항체 등과 같은 변형 항체로 이루어진 군에서 선택된다.

[0302] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 항-CMKLR1 화합물을 포함하는 화합물의 조합, 특히 본 발명에 따른 항-CMKLR1 화합물 및 항-SIRPa 화합물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 특히, 이러한 항-SIRPa 화합물은 SIRPa, 특히 인간 SIRPa에 결합할 수 있는 것으로, 항체, 항원 결합 항체 단편, 항원 결합 항체 모방체, 압타머 또는 펩티드와 같은 소분자, 인간화 또는 키메라 항체 등과 같은 변형 항체로 이루어진 군에서 선택된다.

[0303] 또 다른 측면에서, 본 발명은 염증의 연장이 병리적이거나 염증의 해소 기간이 병적인 질병을 치료하는 관점에서, 염증의 해소를 유도하고/하거나 향상하기 위한, 특히 염증의 해소가 지연되거나 중단되는 경우 염증의 해소를 유도하고/하거나 향상하기 위한 본 발명의 항-CMKLR1 화합물의 치료적 용도에 관한 것이다.

[0304] 본 발명의 특정 구체예에서, 항-CMKLR1 화합물은 적어도 $10E-8$ M의 친화도(KD 값), 보다 바람직하게는 적어도 $10E-9$ M의 친화도로 CMKLR1에 결합한다. 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체와 CMKLR1(또는 서열번호 2 및 18에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 제3 세포 외 루프를 포함하는 CMKLR1의 영역) 사이의 특이적 결합은 항체가 CMKLR1에 대해 상당한 친화성을 나타낸다는 것을 의미한다. "상당한 친화성"은 약 10^{-8} M(KD) 이상의 친화도를 갖는 결합을 포함한다. 바람직하게는, 결합 친화도가 10^{-8} M 내지 10^{-12} M, 선택적으로 10^{-9} M 내지 10^{-10} M, 특히 적어도 10^{-9} M 일 때 결합은 특이적인 것으로 간주된다.

결합 도메인이 표적과 특이적으로 반응하거나 결합하는지의 여부는 특히 상기 결합 도메인과 표적 단백질 또는 항원과의 반응을 상기 결합 도메인과 표적 단백질 이외의 단백질을 비교함으로써 용이하게 시험될 수 있다. 본 발명의 이러한 항체는 CMKLR1에 특이적으로 결합하고 RvE1과 CMKLR1 사이의 상호작용에 대하여 작용제 효과를 갖는다. 경쟁적 억제에 의해 항체 특이성 및 친화성을 결정하는 방법은 당업계에 알려져 있다(예를 들어, Harlow 등, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY (1998); Colligan 등, *Current Protocols in Immunology*, Green Publishing Assoc., NY (1992; 1993); Muller, *Meth. Enzym.*, 92:589-601 (1983) 참조). 이러한 방법으로는 Biacore 분석, Blitz 분석, 유세포 분석 및 ELISA 분석이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0305] 본 발명의 특정 구체예에서, 항-CMKLR1 화합물은 CMKLR1의 제3 세포 외 루프 내에 위치하는 에피토프, 특히 서열번호 2 또는 서열번호 18, 특히 서열번호 2에 기재된 아미노산 잔기 서열 내에 위치하는 에피토프에 특이적으로

결합한다. CMKLR1의 이러한 특정 영역 내에서 결합하는 항-CMKLR1 화합물은 CMKLR1에 대하여 작용제 특성을 가짐으로써, CMKLR1에의 RvE1의 결합을 모방할 수 있다.

[0306] 또 다른 측면에서, 본 발명은 의약으로 사용하기 위한 것으로, RvE1과 CMKLR1 사이의 상호작용에 대한 작용제 능력을 갖는 항-CMKLR1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체에 관한 것이다.

[0307] 또 다른 측면에서, 본 발명은 시험관내 및/또는 생체내에서 Akt 및/또는 Erk 단백질(들)의 활성화를 유도하는 능력을 갖는 것으로, 상기 정의된 바와 같은 항-CMKLR1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체에 관한 것이다. 이들 단백질의 활성화는 본 발명의 실시예에 기재된 방법에 의해 평가될 수 있다. 특히, 항-CMKLR1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 대식세포, 특히 인간 대식세포에서 Akt 및/또는 Erk 단백질 중 하나 또는 둘 다를 활성화하는 능력을 갖는다.

[0308] 또한, 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체의 치료 방법으로서, RvE1과 CMKLR1 사이의 상호작용에 대하여 작용제 능력을 갖거나, RvE1 작용제 유사 인자 또는 조절제인 위에서 정의된 바와 같은 항-CMKLR1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 항체 모방체를 상기 대상체에게 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0309] 항염증 세포를 선호하도록 대식세포의 분극화를 변경하는 것은 다수의 병리 또는 상황에서 유용할 수 있다. 전술한 바와 같이, 이러한 변형은 급성 염증성 질환 및 만성 염증성 질환, 염증성 장 질환, 크론병, 천식, 각 결막염, 치주 질환, 습진, 대장염, 특히 궤양성 대장염 또는 자발성 대장염, 당뇨병, 특히 I형 당뇨병, 복막염, 건선, 암종, 특히 유선 암종 또는 결장 암종, 암, 전이성 암, 폐암, 퇴행성 질환, 감염 질환, 특히 패혈증, 자가 면역 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는 염증성 질환의 군에서 선택된 질환의 맥락에서 특히 유용하다.

[0310] 또한, 본 발명은 약제의 제조에서, RvE1과 CMKLR1 사이의 상호작용에 대한 작용제 능력을 갖는 상기 정의된 항-CMKLR1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 항체 모방체의 용도에 관한 것이다.

[0311] 또 다른 측면에서, 본 발명은 만성 염증성 질환, 특히 만성 대장염의 치료에 사용하기 위한, 위에서 정의된 바와 같은 인간화 또는 키메라 항체 등과 같은 항-CMKLR1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항원-결합 항체 모방체 또는 변형 항체에 관한 것이다.

[0312] 또 다른 측면에서, 본 발명은 염증성 상태의 해소의 지연 또는 중단, 특히 해소가 지연 또는 중단되는 염증성 질환의 치료, 및/또는 급성 염증성 질환 및 만성 염증성 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는 염증성 질환, 염증성 장 질환, 크론병, 천식, 각 결막염, 치주 질환, 습진, 대장염, 특히 궤양성 대장염 또는 자발성 대장염, 당뇨병, 특히 I형 당뇨병, 복막염, 건선, 암종, 특히 유선 암종 또는 결장 암종, 암, 전이성 암, 폐암, 퇴행성 질환, 감염 질환, 특히 패혈증, 자가 면역 질환의 군에서 선택된 질환의 치료에 사용하기 위한 것으로, RvE1과 CMKLR1 사이의 상호작용에 대하여 작용제 활성을 갖는 상기 정의된 바와 같은 항-CMKLR1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 항체 모방체에 관한 것이다.

[0313] 본원에서 정의되는 것으로 "염증 상태의 해소의 지연 또는 중단"은 염증의 해소가 정상 해소(즉, 염증 이벤트 후 정상 해소를 경험하는 환자에서 발생하는 해소)에 비해 지연되거나 중단될 때 발생한다. 해소 지연 또는 결함은 염증 부위에서의 과립구의 침투를 증가시킬 수 있다. 따라서, 해소 지연 또는 결함은 염증 부위의 과립구의 정량을 통해 평가될 수 있다. 과립구 집단은 예를 들어 조직검사, 세포검사 또는 효소 면역 분석에 의한 엘라스타제 정량 또는 과립구 수용체 1)의 PCR에 의한 분자 정량과 같은 간접 생화학적 기법에 의해 측정될 수 있다. 또한, 해소 지연 또는 결함은 예를 들어 아넥신 5에 대한 특정 항체를 사용하는 세포검사에 의해 측정되는 과립구의 세포 자멸사의 지연을 확인함으로써 평가될 수도 있다. 또한, 염증 해소의 결함 또는 지연은 TNF-알파, IL8 또는 IL12와 같은 전염증성 사이토카인 또는 IL-10와 같은 항염증성 사이토카인의 합성을 정량화함으로써 확인될 수도 있다. 사이토카인 분비는 효소 면역 분석 또는 PCR에 의해 평가될 수 있다. 또한, 염증 해소의 결함 또는 지연은 예를 들어 핵 전위 또는 웨스턴 블롯 및/또는 IkappaB 분해 수준의 정량에 의해 측정될 수 있는 NF-kappaB와 같은 염증성 사이토카인의 분비에 관여하는 전사 인자의 활성화를 평가함으로써 확인될 수도 있다. 염증 해소의 결함 또는 지연은 질량 분광분석법 또는 효소 면역 분석법에 의해 특수한 염증해소촉진 매개체(예를 들어, 리포신, 레졸빈, 프로텍틴 또는 마레신) 또는 이들의 전구체(예를 들어, 17-HDOHE 또는 14-HDOHE)를 정량하여 확인될 수도 있다. 해소의 결함 또는 지연은 하나 이상의 이러한 매개체의 합성에 결함을 초래한다. 해소 결함 또는 지연은 해소 분자의 수용체의 발현이 감소할 때 확인될 수도 있다. 이들 수용체는 ALX, CMK1R1, GPR32 또는 GPR18을 포함하는 군에서 선택될 수 있다. 대안적으로 또는 보완적으로, 이들 수용체의 세포질 내로

의 내재화 및 가공 또한 평가될 수 있다. 대안적으로 또는 보완적으로, 염증성 사이토카인 또는 지질의 몇몇 수용체의 발현이 또한 평가될 수 있으며, 정상 상태에 비해 과발현은 염증의 해소의 지연 또는 결함을 나타낸다. 이러한 상태는 조직검사, 세포검사 또는 PCR을 통해 측정할 수 있다. 또한, 해소 결함은 M1에서 M2 대식세포로의 전환을 감소시키거나 억제할 수 있으며, 동일한 세포의 식균작용 또는 사멸세포 포식작용의 손상을 초래할 수 있다. 따라서, 본 발명의 실시예에서 예시된 바와 같이 정상 상태와 비교하여 특정 상태에서 M1에서 M2 대식세포로의 전환을 분석함으로써 해소의 지연 또는 결함을 평가할 수 있다.

[0314] 특정 구체예에 따르면, 항-CMKLR1 화합물은 암세포가 CMKLR1을 과발현하는 경우, 유방암, 특히 유방 암종 암, 흑색종, 결장암, 특히 결장 암종 암, 백혈병, 특히 진피 골수성 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택된 암을 갖는 개체를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0315] 일 구체예에서, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 용도를 위한 상기 정의된 항-인간 CMKLR1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 항체 모방체 또는 변형 항체에 관한 것으로, 본 발명의 상기 항-인간 CMKLR1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항원-결합 항체 모방체 또는 변형 항체는 CMKLR1-양성 종양을 제시하는 환자에게 투여된다.

[0316] 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다양한 적절한 경로, 예를 들어, 정맥내(IV), 피하(SC), 또는 근육내(IM)로 대상체에게 투여될 수 있다. 항 -CMKLR1 화합물은 단독으로 또는 다른 치료제, 예를 들어 제2 인간 단클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 조합으로 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 항체는 치료적 세포 조성물 등과 조합으로 다른 작용제, 예를 들어 면역 억제제, 적혈구 생성 자극제(ESA)와 함께 투여된다. 일 구체예에서, 본 발명은 상기 정의된 바와 같이 사용하기 위한 항-CMKLR1 화합물 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 항체 모방체에 관한 것으로, 항-CMKLR1 항체 또는 항원 결합 단편은 제2 치료제와 조합된다.

[0317] 제2 치료제의 투여는 항-CMKLR1 화합물의 투여와 동시적이거나 또는 그렇지 않을 수 있다. 제2 치료제의 특성에 따라, "콤보(combo)"라고도 알려진 복합 약물(제품)의 형태로 공동 투여가 준비될 수 있다. 콤보는 고정 용량으로 제조 및 유통되는, 단일 투여 형태로 조합된 둘 이상의 활성 제약 성분을 포함하는 고정 용량 조합물(fixed-dose combination)이다. 그러나 용량 요법 및/또는 투여 경로도 다를 수 있다.

[0318] 바람직한 구체예에서, 이러한 제2 치료제는 화학치료제, 방사선치료제, 면역치료제, 세포치료제(예를 들어, CAR-T 세포), 항생제 및 프로바이오틱스로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0319] 특히, 본 발명의 맥락에서 유용한 면역치료제는 치료용 백신(DNA, RNA 또는 펩티드 백신), 면역 체크포인트 차단제 또는 활성화제, 특히 적응성 면역 세포(T 또는 B 림프구) 또는 항체-약물 접합체와 같은 면역 접합체로 구성된 군에서 선택된다.

[0320] 본원에서 사용되는 용어 "면역치료제"는 특히, 흥미로운 생물학적 현상으로부터 하기의 것을 포함하는 효과적인 치료제로 암 백신을 이용할 수 있는 치료제를 의미한다: 순진 T 세포의 수 및 레퍼토리를 증가시키는 T 세포 성장 인자, 수지상 세포(DC)의 수를 증가시키는 성장 인자, DC 및 다른 항원-제시 세포(APC)를 활성화하는 작용제, 암 백신을 허용하고 증대시키는 보조제, T 세포를 활성화하고 자극하는 작용제, T 세포 체크포인트 차단제의 억제제, 면역 T 세포의 성장 및 생존을 증가시키는 T 세포 성장 인자, 암세포 및 면역세포 유래 면역억제 사이토카인을 억제, 차단 또는 중화시키는 치료제.

[0321] 수많은 면역 체크포인트 차단제 또는 활성화제가 당업계에 알려져 있다. 본 발명의 맥락에서, 유용할 수 있는 적응 면역 세포(B 또는 T 림프구)의 면역 체크포인트 차단제 또는 활성화제의 예로는 항-PDL1, 항-PD1, 항-CTLA4, 항-SIRPa; 항-CD137, 항-CD2, 항-CD28, 항-CD40, 항-HVEM, 항-BTLA, 항-CD160, 항-TIGIT, 항-TIM-1/3, 항-LAG-3, 항-2B4, 및 항-OX40, 항-CD40 작용제, CD40-L, TLR 작용제, 항-ICOS, ICOS-L 및 B-세포 수용체 작용제, 특히 항-CD137 및 항-SIRPa가 있다. 본 발명의 특정 구체예에서, 제2 치료제는 항-PDL1 또는 항-PD1 화합물, 특히 항-PD1 화합물, 더욱 특히 항-PD1 항체이다. 본 발명의 특정 구체예, 제2 치료제는 항-SIRPa 화합물, 특히 항-SIRPa 항체이다.

[0322] 또한, 상기 면역치료제는 종양 항원을 표적하는 항체, 특히 항-Her2, 항-EGFR, 항-CD20, 항-CD19, 항-CD52로 구성된 군으로부터 선택된 항체일 수 있다.

[0323] 항체는 약 1 ng/kg 체중 내지 약 30 mg/kg 체중 또는 그 이상의 유효 용량으로 제공될 수 있다. 특정 구체예에서, 용량은 1 µg/kg 내지 약 20 mg/kg, 선택적으로 10 µg/kg 내지 10 mg/kg 또는 100 µg/kg 내지 5 mg/kg 범위일 수 있다.

- [0324] 용어 "유효 용량" 또는 "유효 투여량" 또는 "유효량"은 원하는 효과를 달성하거나 적어도 부분적으로 달성하기에 충분한 양으로 정의된다. 용어 "유효 용량"은 질병 및 이의 합병증을 치료하거나 적어도 부분적으로 정지시키거나 이미 질병을 앓고 있는 환자에서 질병의 증상을 완화하기에 충분한 양을 포함하는 것을 의미한다. 이러한 용도에 효과적인 양 또는 용량은 치료할 상태, 전달된 항체 구조, 치료 상황 및 목적, 질병의 중증도, 이전 치료, 환자의 임상 이력 및 치료제에 대한 반응, 투여 경로, 환자의 크기(체중, 신체 표면 또는 장기 크기) 및/또는 상태(연령 및 일반적인 건강 상태) 및 환자 자신의 면역 체계의 일반적인 상태에 의존하게 된다. 적절한 용량은 환자에게 1회 또는 일련의 투여에 걸쳐 투여될 수 있도록 하고 최적의 치료 효과를 얻기 위해 조절될 수 있다.
- [0325] 이러한 목적을 위한 투여는 예를 들어 매일, 반주, 매주, 반월, 매월 필요에 따라 반복될 수 있고 재발시 필요에 따라 반복될 수 있다.
- [0326] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 정의된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0327] 본원에서 사용되는 "제약 조성물"은 포유동물, 특히 인간과 같은 대상체 또는 환자에게 투여하기에 적합한 조성물을 포함하는 것을 의미한다. 일반적으로, "제약 조성물"은 무균이고 일반적으로 대상체 내에서 바람직하지 않은 반응을 유발할 수 있는 오염물질이 없다(예를 들어, 제약 조성물의 화합물(들)은 제약 등급이다). 제약 조성물은 경구, 흡입, 직장, 비경구, 복강내, 피내, 기관내 등을 포함하는 다수의 상이한 투여 경로를 통해 이를 필요로 하는 대상체 또는 환자에게 투여하기 위해 설계될 수 있다.
- [0328] 본원에서 사용되는 "제약학적으로 허용되는 담체"는 일반적으로 안전하고 무독성이며 생물학적이거나 다른 측면에서 바람직한 제약 조성물을 제조하는데 유용한 부형제, 희석제, 담체 및 보조제를 포함하는 것을 의미하고, 수의학적 용도 및 인체 의약품 용도로 허용되는 부형제, 희석제, 담체 및 보조제를 포함한다. 본원에서 사용되는 "제약학적으로 허용되는 담체"는 이러한 부형제, 희석제, 담체 및 보조제를 하나 이상 포함한다.
- [0329] 특히, 본 발명은 유효 성분으로서 상기 정의된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0330] 또 다른 측면에서, 본 발명은 유효 성분으로서 상기 정의된 바와 같은 항-SIRPa 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 항체 모방체 및 제2 치료제를 포함하는 치료 수단, 특히 조합물(combination product) 수단에 관한 것으로, 상기 유효 성분은 개별, 순차 또는 병용 치료, 병용 또는 순차적 사용을 위해 제형화된다.
- [0331] 특히, 본 발명은 약제로서 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 사용하기 위한 상기 정의된 항-CMKLR1 화합물 및 제2 치료제를 포함하는 조합물(combination product)에 관한 것이다.
- [0332] 일 구체예에서, 본 발명은 제2 치료제가 화학치료제, 방사선치료제, 세포치료제, 면역치료제, 항생제 및 프로바이오틱스로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 상기 정의된 조합물에 관한 것이다.
- [0333] 일 구체예에서, 본 발명은 상기 면역 치료제가 치료 백신, 면역 체크포인트 차단제 또는 활성화제, 특히 적응 면역 세포(T 및 B 림프구) 및 항체-약물 접합체로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인, 상기 정의된 조합물에 관한 것이다.
- [0334] 일 구체예에서, 본 발명은 상기 면역 체크포인트 차단제 또는 적응성 면역 세포(T 및 B 림프구)의 활성화제가 항-PDL1, 항-PD1, 항-SIRPA, 항-CTLA4, 항-CD137, 항-CD2, 항-CD28, 항-CD40, 항-HVEM, 항-BTLA, 항-CD160, 항-TIGIT, 항-TIM-1/3, 항-LAG-3, 항-2B4 및 항-OX40, 항-CD40 작용제, CD40-L, TLR 작용제, 항-ICOS, ICOS-L 및 B-세포 수용체 작용제로 이루어진 군에서 선택되고, 특히 항-PDL1, 항-PD1 및 항-CD137로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 상기 정의된 조합물에 관한 것이다. 본 발명의 구체예에서, 제2 치료제는 항-PDL1 또는 항-PD1 화합물, 특히 항-PD1 화합물, 더욱 특히 항-PD1 항체이다. 본 발명의 특정 구체예에서, 제2 치료제는 항-SIRPa 화합물, 특히 항-SIRPa 항체이다.
- [0335] 일 구체예에서, 상기 면역치료제는 특히 항-Her2, 항-EGFR, 항-CD20, 항-CD19, 항-CD52로 이루어진 군으로부터 선택된, 종양 항원을 표적하는 항체이다.
- [0336] 일 측면에서, 본 발명은 항염증성 대식세포를 선호하도록 대식세포 분극화를 변경함으로써 개선되거나 예방될 수 있는 임의의 상태의 치료에서 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 상기 정의된 조합물에 관한 것이다.
- [0337] 일 구체예에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 개체에서 항염증성 대식세포를 선호하도록 대식세포 분극화를 변경함으로써 개선되거나 예방될 수 있는 임의의 상태의 치료 방법에 관한 것으로, 상기 개체에게 위에서 정의된

조합물을 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

- [0338] 일 구체예에서, 본 발명은 항염증성 대식세포를 신호하도록 대식세포 분극화를 변경함으로써 개선되거나 예방될 수 있는 임의의 상태를 치료하기 위한 약제의 제조에서 상기 정의된 조합물의 용도에 관한 것이다.
- [0339] 일 측면에서, 본 발명은 급성 염증성 질환 및 만성 염증성 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는 염증성 질환, 염증성 장 질환, 크론병, 천식, 각 결막염, 치주 질환, 습진, 대장염, 특히 궤양성 대장염 또는 자발성 대장염, 당뇨병, 특히 I형 당뇨병, 복막염, 건선, 암종, 특히 유방 암종 또는 결장 암종, 암, 전이성 암, 폐암, 퇴행성 질환, 감염 질환, 특히 패혈증, 자가 면역 질환으로 이루어진 군에서 선택된 병리상태의 치료에서 동시, 개별적 또는 순차적 사용 또는 예방접종에 사용하기 위한 위에서 정의된 조합물에 관한 것이다.
- [0340] 일 구체예에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체에서 급성 염증성 질환 및 만성 염증성 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는 염증성 질환, 염증성 장 질환, 크론병, 천식, 각 결막염, 치주 질환, 습진, 대장염, 특히 궤양성 대장염 또는 자발성 대장염, 당뇨병, 특히 I형 당뇨병, 복막염, 건선, 암종, 특히 유방 암종 또는 결장 암종, 암, 전이성 암, 폐암, 퇴행성 질환, 감염 질환, 특히 패혈증, 자가 면역 질환으로 이루어진 군에서 선택된 병리상태의 치료 방법으로서, 상기 대상체에게 위에서 정의된 조합물의 유효량을 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0341] 일 구체예에서, 본 발명은 급성 염증성 질환 및 만성 염증성 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는 염증성 질환, 염증성 장 질환, 크론병, 천식, 각 결막염, 치주 질환, 습진, 대장염, 특히 궤양성 대장염 또는 자발성 대장염, 당뇨병, 특히 I형 당뇨병, 복막염, 건선, 암종, 특히 유방 암종 또는 결장 암종, 암, 전이성 암, 폐암, 퇴행성 질환, 감염 질환, 특히 패혈증, 자가면역 질환으로 이루어진 군에서 선택된 병리상태의 치료를 위한 약제의 제조에서 위에서 정의된 조합물의 용도에 관한 것이다.
- [0342] 또한, 본 발명은 하기의 단계를 포함하는 항-CMKLR1 화합물을 선별하는 방법에 관한 것이다:
- [0343] a) 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 키메라 또는 인간화 항체의 군에서 선택된 화합물을 제공하는 단계로서, 상기 화합물은
- [0344] - 3개의 CDR인 VHCDR1, VHCDR2 및 VHCDR3를 포함하는 항체 중쇄 가변 도메인으로서,
- [0345] * VHCDR1는 서열번호 4에 기재된 아미노산 서열 또는 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 이의 돌연변이 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0346] * VHCDR2는 서열번호 6에 기재된 아미노산 서열 또는 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 이의 돌연변이 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0347] * VHCDR3는 서열번호 8 또는 서열번호 144 또는 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열 또는 서열번호 8의 위치 1 및 2의 아미노산 잔기가 각각 L 및 I라는 조건으로 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 이의 돌연변이 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 항체 중쇄 가변 도메인; 및
- [0348] - 3개의 CDR인 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3을 포함하는 항체 경쇄 가변 도메인, 여기서
- [0349] * VLCDR1는 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열 또는 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 이의 돌연변이 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0350] * VLCDR2는 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열 또는 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 이의 돌연변이 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0351] * VLCDR3는 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열 또는 아미노산 잔기(들)가 치환되어 있는 이의 돌연변이 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하고;
- [0352] b) 특히 골수 세포에서 CMKLR1의 RvE1-유사 작용제로서의 화합물의 능력을 테스트, 특히 염증의 해소에 유리한 화합물의 능력을 테스트하는 단계; 및 선택적으로
- [0353] c) CMKLR1의 제3 루프 E3 내에 위치하는 에피토프에의 화합물의 결합 능력을 BLITZ 분석 또는 바이오센서에 의해 테스트, 특히 서열번호 2 또는 서열번호 152의 아미노산 잔기를 포함하는 폴리펩타이드에의 화합물의 결합 능력을 테스트하는 단계; 및 선택적으로
- [0354] d) CMKLR1에의 케메린의 결합과 경쟁하지 않는 화합물의 능력을 테스트하는 단계; 및

- [0355] e) 단계 c)에서 테스트된 화합물의 결합 능력이 적어도 $10E-8$ KD 인 경우,
- [0356] i) CMKLR1에의 화합물 결합 후 Akt의 인산화 및/또는 Erk의 인산화, 특히 Akt의 인산화 및 Erk의 인산화를 유도하는 화합물의 능력을 테스트하는 단계;
- [0357] ii) 특히 CMKLR1을 발현하는 골수 세포에서 항염증성 사이토카인, 특히 IL10, 더욱 특히 IL10 및 CCL17의 분비를 향상시키는 화합물의 능력; 및/또는 전염증성 사이토카인, 특히 IL12의 분비를 억제 또는 감소시키는 화합물의 능력을 테스트하는 단계; 및/또는
- [0358] iii) 항염증성 M2형 대식세포를 선호하도록 대식세포 분극화를 향상시키는 화합물의 능력, 특히 표현형 마커인 CD200R의 분비를 향상시키는 화합물의 능력을 테스트하는 단계; 및/또는
- [0359] iv) 수지상 세포의 활성화 및/또는 증식을 억제하는 화합물의 능력을 테스트하는 단계.
- [0360] 화합물의 능력은 본 개시의 실시예에 개시된 예에 따라 테스트될 수 있다.
- [0361] 또한, 본 발명은 본원에 정의된 항-CMKLR1 화합물을 암호화하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다. 이를 위하여, 본 발명은 본 개시에 따른 임의의 항-CMKLR1 화합물을 암호화, 더욱 특히 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41 또는 서열번호 42에 기재된 서열의 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 구성되는 중쇄 가변 도메인 및/또는 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60 또는 서열번호 61에 기재된 서열의 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 구성되는 경쇄 가변 도메인을 암호화하는 핵산 분자, 또는 핵산 분자의 군, 더욱 특히 분리된 핵산 분자(들) 및/또는 재조합 핵산 분자(들)에 관한 것이다. 핵산 분자(들)는 암호화된 중쇄 가변 도메인 및/또는 경쇄 가변 도메인의 전사 및 발현을 위한 인핸서, 사일런서, 프로모터, 특히 발현 프로모터, 신호 펩티드와 같은 것이지만 이에 제한되지 않는 조절 서열을 추가로 포함할 수 있다.
- [0362] 또한, 본 발명은 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드를 포함하거나 본원에 개시된 핵산 분자(들)를 포함하는 벡터에 관한 것이다. 본원에서 사용되는 벡터는 유전 물질을 세포에 전달하는 비히클(vehicle)로 사용되는 핵산 분자이며, 바람직한 구체예에서는 벡터내에 삽입된 폴리뉴클레오티드의 발현을 가능하게 한다. 용어 벡터는 플라스미드, 바이러스, 코스미드 및 인공 염색체를 포함한다. 벡터는 일반적으로 복제 기점, 다중 클로닝 사이트 및 선택가능한 마커를 포함한다. 벡터 자체는 일반적으로 뉴클레오티드 서열, 보통은 DNA 서열이며, 삽입물(이식 유전자) 및 벡터의 "백본" 역할을 하는 더 큰 서열을 포함한다. 현대의 벡터는 이식 유전자 삽입물 및 백본 외에도 하기의 추가 특징을 포함할 수 있다: 프로모터, 유전자 마커, 항생제 내성, 리포터 유전자, 표적화 서열, 단백질 정제 태그. 특히 발현 벡터(발현 작제물)라고 불리우는 벡터는 표적 세포에서 이식 유전자의 발현을 위한 것이며 일반적으로는 제어 서열을 갖는다.
- [0363] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 정의된 벡터를 포함하는 세포, 분리된 세포, 숙주 세포, 분리된 숙주 세포, 또는 세포주에 관한 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, 세포와 관련된 이러한 용어는 본 발명의 항체 작제물을 암호화하는 벡터, 외인성 핵산 분자 및 폴리뉴클레오티드의 수용체일 수 있고/있거나 항체 작제물 자체의 수용체일 수 있는 임의의 개별 세포 또는 세포 배양물을 포함하는 것으로 의도된다. 각각의 물질의 세포 내로의 도입은 형질 전환, 형질 감염 등에 의해 수행될 수 있다. 또한, 이들 용어는 단일 세포의 자손 또는 잠재적 자손을 포함하는 것으로 의도된다. 적합한 숙주 세포는 원핵 또는 진핵 세포를 포함하고, 또한 박테리아, 효모 세포, 진균 세포, 식물 세포, 및 곤충 세포 및 포유 동물 세포와 같은 동물 세포, 예를 들어 무린, 래트, 토끼, 원숭이 또는 인간을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0364] 하기의 도면 및 실시예는 본 발명을 제조하고 사용하는 방법에 대한 완전한 개시 및 설명을 당업자에게 제공하기 위해 제시된 것이며, 본 발명자들이 자신의 것으로 간주하는 범위를 제한하려는 의도도 아니고, 아래의 실험이 전부이거나 또는 수행된 유일한 실험임을 나타내려는 의도도 아니다. 본 발명이 특정 실시예를 참조하여 설명되었지만, 당업자는 본 발명의 진정한 사상 및 범위를 벗어나지 않고 다양한 변경이 이루어질 수 있고 등가물이 대체될 수 있음을 이해하여야 한다. 또한, 본 발명의 목적, 정신 및 범위 내에서 특정 상황, 재료, 물질의 구성, 공정, 공정 단계 또는 단계를 적용하기 위해 많은 수정이 이루어질 수 있다. 이러한 모든 수정은 여기에 첨부된 청구항의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다.

도면의 간단한 설명

도면 범위

도 1. DC 성숙 및 분화에 대한 항-CMKLR1 변이체인 1G1, 2G1, 3G1 및 4G1 키메라 항체의 효과. 마우스 수지상 세포를 성숙 단계(24 시간 또는 48 시간) 동안 배양한 다음 부형제 또는 RvE1 또는 항-CMKLR1 항체 변이체(서열 번호 8의 위치 1 및 2의 돌연변이, VH-CDR3: 1G1 (LL), 2G1 (LI), 3G1 (IL) 또는 4G1 (II) 또는 동형(isotype) 대조 항체(hIgG1 또는 mIgG)에 해당)를 이용하여 분화 단계를 수행했다. 다음에, 세포 마커 항체를 이용한 FACS 분석을 위해 세포를 염색했다: **A.** CD80-PE; **B.** CD86-FITC; **C.** CD103-PerCPCy5.5; **D.** I/Ab-APC. 형광의 평균은 각각의 조건에서 측정했다. **E** 및 **F**는 각각 24 시간 또는 48 시간의 성숙 후 각각의 조건에서 Life Technologies 사의 LIVE/DEAD® 키트를 사용하여 FACS에 의해 측정된 세포의 생존력을 나타낸다.

도 2. DSS에 의해 유도된 마우스 급성 염증성 대장염 모델에 대한 항-CMKLR1 항체의 효과. 6일의 DSS 유도 후 마우스에게 동형 대조 hIgG1(마우스 당 10 μ g)(x), RvE1(마우스 당 1 μ g)를 매일(●) 또는 2G1 항체(마우스 당 10 μ g)를 5 일 동안 3 회(□) 주입했다. 처리되지 않은 야생형 마우스는 ▼로 표시된다. **B.** 동물 대변 점수. **C.** 결장 길이. **D.** 해소 지수.

도 3. TNBS에 의해 유도된 마우스 급성 염증성 대장염 모델에 대한 항-CMKLR1 항체의 효과. 마우스에게 0 일에 50% 에탄올에 5%로 용해된 합텐화제 TNBS 200 μ L를 투여한 다음, 동형 대조 hIgG1(마우스 당 10 μ g)(x), RvE1(마우스 당 1 μ g)를 매일(●) 또는 2G1 항체(마우스 당 10 μ g)를 5 일 동안 3 회(□)를 주입하거나 무처리(야생형 동물)(▲)했다. 희생된 마우스는 각 조건에서 결장 길이를 측정하였다.

도 4. IL10 KO 마우스 만성 염증성 대장염 모델에 대한 항-CMKLR1 항체의 효과. IL10 KO 마우스는 자발적인 염증성 대장염을 발생한다. 이들 마우스는 항-CMKLR1 항체(2G1)(□) 또는 동형 대조 항체(hIgG1)(x)를 복강내 주사(25 μ g/주사, 주 3회)하여 처리하였다. **A.** 치료 동안 및 치료 후 동물 체중 감소. **B.** 동물 대변 점수.

도 5. 마우스 타입 1 비-비만 당뇨병 모델에 대한 항-CMKLR1 항체의 효과. 마우스는 자발적 당뇨병에 걸린다. 혈당이 180 내지 234 mg/dL인 때, 마우스는 항-CMKLR1 항체(A 및 B에서 □, C에서 ■) 또는 동형 대조 항체(A 및 B에서 x, C에서 □)를 20 μ g/주사로 2주간 일주일에 3회 복강내 주사하여 처리하였다. **A.** 생존율, **B.** 혈당 농도(mg/dL)의 개별 표현. **C.** 혈당 농도(mg/dL)의 풀링된 표현.

도 6. 마우스 건선 모델과 같은 자가면역 질환에 대한 레졸빈 E1의 효과. 연속 6일 동안 Aldara 처리된 마우스에게 하기의 것을 복강내 주사했다: RvE1(1 μ g)(●) 및 PBS 매일 주사, 및 동형 대조 항체(10 μ g)(x) 0, 2 및 4 일에 주사. **A.** 귀 두께, **B.** 피부 두께는 회복될 때까지 매일 측정하였다.

도 7. 마우스 복막염 모델에 대한 항-CMKLR1 항체의 효과. 항-CMKLR1의 예방 주사는 Zymosan A 주사 전에 수행하였다(1 mL에서 마우스 당 1 mg): RvE1(마우스 당 1 μ g)(●), 2G1 항체(마우스 당 10 μ g)(□) 또는 동형 대조 항체(x). **A.** Zymosan A 주사 후 처음 50 시간 동안 넘버링된 PMN. **B.** Zymosan A 주사 후 처음 50 시간 동안 넘버링된 대식세포. **C.** 해소 지수.

도 8. 4T1 유방 종양 모델에 대한 항-CMKLR1 항체의 효과. 마우스의 유선에 4T1 세포(0.25 백만)를 접종하였다. 다음에, 항-CMKLR1 항체(2G1)(A. □B. ●) 또는 항-41BB 항체(3H3)(●) 또는 두 항체(▲) 모두를 4 일 및 7 일에 2회 주사(10 μ g/주사)하거나, 대조 항체(IgG1 동형 항체 클론 3G8)(x A. 및 B.)를 3주간 일주일에 3회 주사하였다. **A.** 종양 면적은 종양 주입 후 8일 후 2일마다 측정하였다. **B.** 종양의 폐 전이는 동형 대조 항체 및 항-CMKLR1 항체로 처리한 동물(n = 4)에서 생물 발광 이미징(BLI)으로 측정하였다.

도 9. 2 개의 상이한 결장 암종 마우스 모델에 대한 항-CMKLR1 항체의 효과. 2 개의 마우스 모델을 연구하였고, 동물에게 3주 동안 동형 대조 항체(3G8)(x) 또는 항-CMKLR1 (2G1)(□)를 20 μ g/주사로 복강내 투여했다. **A-C.** p84(A) 및 2G1(B)의 단일 치료와 두 항체(C)의 조합 치료를 비교하는 CT26 결장 암종 모델의 결과. **D:** MC38 결장 암종 모델의 결과.

도 10. 항-TNF α 처리 전후에 궤양성 대장염(UC) 또는 크론병 환자 생검에서 CMKLR1의 발현. x는 대조군을 나타내고; □는 인플릭시맵 처리 전 코르티코스테로이드 처리 및/또는 면역억제 치료에 반응하는 환자에서 CMKLR1 발현을 나타내고; ■는 인플릭시맵 처리 전 코르티코스테로이드 처리 및/또는 면역억제 치료에 반응하지 않는 환자에서 CMKLR1 발현을 나타내고; △는 인플릭시맵 처리 후 코르티코스테로이드 처리 및/또는 면역억제 치료에 반응하는 환자에서 CMKLR1 발현을 나타내고; ▲는 인플릭시맵 처리 후 코르티코스테로이드 처리 및/또는 면역억제 치료에 반응하지 않는 환자에서 CMKLR1 발현을 나타낸다. **A.** 인플릭시맵 처리 전 및 후 궤양성 대장염 환자

에서 CMKLR1 전사체 발현. B. 염증성 결장 생검에서 인플릭시맙 처리 전 및 후 크론병 환자에서 CMKLR1 전사체 발현.

도 11. 항 $\alpha 4\beta 7$ (VDZ) 처리 전후의 UC 환자 생검에서 CMKLR1의 발현. A. 염증성 결장 생검에서 베돌리주맙 처리 전후에 궤양성 대장염 환자에서 CMKLR1 (CMKLR1) 전사체 발현을 나타낸다. R은 VDZ 처리에 반응하는 환자에 해당한다. NR은 VDZ 처리에 반응하지 않는 환자에 해당한다.

도 12. ELISA에 의한 CMKLR1 펩티드에 대한 항-CMKLR1 항체의 결합 분석. CMKLR1 EL3 루프(서열번호 18)에의 2G1 항체(□)의 결합은 ELISA에 의해 450 nm에서 OD를 측정함으로써 동형 대조 대조 항체(3G8)(x)와 비교하였다.

도 13. FACS 및 웨스턴 블롯에 의한 상이한 세포주에서의 CMKLR1 발현의 연구. A. CMKLR1의 세포 표면에서의 단백질 발현은 2개의 인간 상이한 T 세포주인 Thp1 및 U937에서 상이한 농도(ng/ml)에서 2G1 항체를 사용하여 확인하였다. B. CMKLR1 단백질 발현은 T 세포주(Thp1 및 U937), 섬유 아세포주 MRC5, NK 세포주 NKL 및 CMKLR1 음성 및 형질도입된 CHO 세포에서 웨스턴 블롯에 의해 테스트하였다.

도 14. FACS에 의한 마우스 골수 세포에서 CMKLR1의 발현. 분화 후, 마우스 골수 계통 세포를 세포 표면에서의 그의 CMKLR1 발현에 대해 분석하였다. A. 대식세포 단핵구(M0)에서의 발현. B 및 C. 대식세포(mM1 및 mM2)에서의 발현. D 및 E. 수지상세포(mDC 및 iDC)에서의 발현.

도 15. CMKLR1 활성화 동안 인간 대식세포에 의한 염증성 사이토카인 분비의 연구. 인간 대식세포 M1 또는 M2의 분화 후, 세포를 배지, 동형 대조 항체, 항 -CMKLR1 항체(H6 및 BZ194), C15 펩티드, 2G1 항-CMKLR1 항체 또는 RvE1의 존재하에 배양하였다. IL10, CCL17 및 IL12p40의 분비는 ELISA에 의해 평가하였다. BD 사의 ELISA 키트를 사용하여 상층액에서 사이토카인 분비를 측정하였다. 상층액은 IL10 사이토카인의 경우 1/10, CCL17 사이토카인의 경우 1/50, IL12p40 사이토카인의 경우 1/100으로 희석하였다. A. M2 세포에 의한 IL10 사이토카인 분비. B. M2 세포에 의한 CCL17 사이토카인 분비. C. M1 세포에 의한 IL12 사이토카인 분비.

도 16. CMKLR1 활성화 동안 인간 대식세포에 의한 염증성 사이토카인 분비의 연구. 인간 단핵구의 분화 후, 세포는 상이한 동형 대조 항체(mIgG4; hIgG4 또는 hIgG1, 2 μ g/ml), C7 상업적인 항-CMKLR1 항체(2 μ g/ml); 2G4 또는 2G1 항체(2 μ g/ml), 또는 다른 상업적인 항-CMKLR1 항체(H6(2 μ g/ml), BZ332(2 μ g/ml) 또는 84939(2 μ g/ml)), C15 펩티드(10 nM), 또는 RvE1(10 ng/ml)의 존재하에 배양하였다. A. FACS로 측정된 CD200R 마커의 발현. B. M2 세포에 의한 IL10 사이토카인 분비. C. M2 세포에 의한 CCL17 사이토카인 분비. D. M1 세포에 의한 IL12 사이토카인 분비를 나타낸다. IL10, CCL17 및 IL12p40의 분비는 ELISA에 의해 평가하였다.

도 17. CMKLR1 경로 활성화 후 골수 세포 활성화 마커의 연구. 부형제, RvE1, 2G1 또는 동형 대조 항체(hIgG1)에서 배양된 수지상 세포를 마커 항체를 이용하여 FACS 분석을 위해 염색했다: A. CD80-PE. B. CD86-FITC. C. CD103-PerCPCy5.5. D. CD40-PeCy7. E. I/Ab-APC. 형광의 평균은 각각의 조건에서 확인하였다.

도 18. CMKLR1 경로 활성화 연구: Akt 및 Erk 인산화. 2G1 또는 RvE1과 함께 마우스 M1 세포 배양 후 5, 10 및 30 분 후 ERK 및 AKT 활성화 경로의 웨스턴 블롯 분석. 인산화된 단백질 Akt 또는 Erk는 P-Akt 항체 또는 P-Erk 항체(p44/42)를 사용하여 평가하였다. A. RvE1을 이용한 Erk 및 Akt 활성화. B. 2G1를 이용한 Erk 및 Akt 활성화.

도 19. 전염증성 자극제를 이용하여 자극한 인간 단핵구 및 마우스 골수 세포에서 CMKLR1의 발현. LPS, TNF α 또는 IL6를 이용하여 세포를 16 또는 48 시간 자극한 후, CMKLR1(ChemR23)의 발현을 FACS로 측정하였다. A. 인간 혈액 단핵구에 대한 결과, B. 및 C. 마우스 골수 유래의 골수 및 호중구 세포에 대한 결과.

도 20. 케메린-CMKLR1과 항-CMKLR1 항체의 상호작용에 대한 경쟁 연구

A. 2개의 상이한 공급자로부터의 케메린에 의한 cAMP의 억제 DiscoverX(●) 또는 R & D System(▲)으로부터 테스트하거나 항-CMKLR1 항체(2G1) 단독(◇)과 조합하거나 DiscoverX(□)의 케메린과 조합했다.

B. 1 μ M 내지 1nM의 상이한 농도의 항-CMKLR1 항체 및 케메린 2nM (◇) 또는 6nM (●)의 존재하에서 베타-아레스틴 활성화

도 21. CD45Rb^{high} T-세포 전달 만성 대장염 마우스 모델에서 항-CMKLR1 항체의 효과. 처리된 동물의 체중 변화는 최대 60 일까지 추적하였다. 동물을 동형 대조 hIgG1(x) 또는 항-CMKLR1 항체(■)로 처리했다.

도 22. 간암 마우스 모델(HCC 모델)에 대한 항-CMKLR1 항체의 효과. 4 일 및 8 일에 항-PD1 mAb(RMP1-14 클론,

8mg/kg)의 주사(2회) 또는 항-PD-1 항체 단독(Δ)의 주사(일주일에 2회)와 조합으로(\blacktriangle) 또는 조합하지 않고(\bullet) 2주간 1주에 3회 항-CMKLR1 항체(2G1, 0.8mg/kg) 복막내 투여의 항종양 효과. 마우스는 무린 간종양의 이방성 모델에서 2주 동안 처리하였다(0 일에 문맥을 통해 주입된 Hepa 1.6 세포의 2.5×10^6). 동형 대조 항체는 2주 동안 주 3회 0.8 mg/kg으로 사용되었다. 마우스 반응은 마우스가 처리 중지 후 몇일 내지 1개월까지 생존할 때 부분적인 것(PR)으로 간주하거나 마우스가 1개월 이상 생존할 때 완전(CR)한 것으로 간주하거나 모든 대조 마우스 염색에 필요한 시간보다 3배 더 오래 생존할 때 완치된 것으로 간주하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0366] 실시예

[0367] 항-CMKLR1 항체의 생성 및 선별

[0368] 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 내에서 상이한 CDR 서열을 갖는 여러 항체를 합성하였다. 독특한 항체는 전염증성 경로 또는 항염증성 경로를 향한 수지상 세포의 성숙 및 분화를 유도하는 능력에 대해 테스트하였다. 상이한 결과를 고려하여, 본 발명자들은 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 얻어진 아미노산 서열을 비교하였고, HCDR3의 아미노산 차이가 상기 실험 결과에 중요할 수 있다는 것을 확인했다. 본 발명자들은 항체 2G1(서열번호 10 및 서열번호 17)을 선택하여 적어도 염증 해소 단계에서 상기 상태에 영향을 미치는 염증 상태를 해소하는 그 항체의 특성을 평가했다.

[0369] 도 1에 도시된 바와 같이, 2G1 및 1G1(또 다른 합성 항체) 항체는 다른 합성 항체(3G1 및 4G1) 처리 세포보다 더욱 강하게 전염증성 경로를 향한 DC 활성화 및/또는 성숙을 억제할 수 있었는데, 2G1로 처리된 CD103 및 IAb를 발현하는 DC의 검출 수준은 C7 항체로 처리된 DC 세포보다 낮았기 때문이다(이러한 분석에 사용된 방법은 실시예 10.2에 설명되어 있다). 도 1E 및 1F에 나타난 바와 같이, C7 또는 레졸빈 E1을 포함하는 다른 항체로 처리된 세포에 비해 1G1 또는 2G1 항체로 처리한 후에 세포의 생존율이 향상된다.

[0370] 2G1은 당업계에서 잘 알려진 인간화 방법인 인실리코(*in silico*) CDR 그래프팅 방법을 사용하여 인간화하였다. CDR 및 FR 영역 뿐만 아니라 가변 중쇄 및 경쇄로부터의 얻어지는 인간화 서열은 다음 표에 기재되어 있다.

표 1

서열번호		서열
4	VHCDR1 WT	GFTFSSYGMS
6	VHCDR2 WT	TINRYGGSTYYPDSVKG
144	VHCDR3 WT	LIYYGNEGDS
62	VHCDR1	GFTFSSYAMS
63	VHCDR1	GYTFTSYGMS
64	VHCDR1	GYTFTSYAMS
65	VHCDR1	GYTFTSYAMN
66	VHCDR2	TINRYGGSTYYAASVKG
67	VHCDR2	TISRSGGSTYYAASVKG
68	VHCDR2	TINRYGGSTYYPDSFKG
69	VHCDR2	TINRYGGSTYYAQKFQG
70	VHCDR2	IINRNGGSTYYAQKFQG
71	VHCDR2	TINRYGGSPYYAQGFTG
72	VHCDR2	TINRYGGNPYYAQGFTG
145	VHCDR3	LIYYGNEGES
146	VHCDR3	LIYYGNEGDT
147	VHCDR3	LIYYGNEGET

[0371]

[0372] 표 1: 항-CMKLR1 화합물의 중쇄 가변 도메인의 야생형(서열번호 4, 서열번호 6 및 서열번호 144) 및 인간화 CDR

의 서열.

표 2

서열번호		서열
12	VLCDR1 WT	SASSSVSFMH
14	VLCDR2 WT	DTTKLTS
15	VLCDR3 WT	QQWNSKPPLT
76	VLCDR1	RASQSVSFMH
77	VLCDR1	RASQSVSFLH
78	VLCDR1	RASQGISFLA
79	VLCDR1	RASQSVSFLA
80	VLCDR1	RASQSISFLH
81	VLCDR2	DATKLTS
82	VLCDR2	DASKLTS
83	VLCDR2	DASKLES
84	VLCDR2	DATKSTS
85	VLCDR2	DASKSFS
86	VLCDR2	DATKRTT
87	VLCDR2	DASKSTS
88	VLCDR2	DASKRTT
89	VLCDR3	QQWQSKPPLT

[0373]

[0374] 표 2: 항-CMKLR1 화합물의 경쇄 가변 도메인의 야생형(서열번호 12, 서열번호 14 및 서열번호 15) 및 인간화 CDR(서열번호 76 내지 서열번호 89)의 서열.

표 3

서열번호		서열
90	HFR1 WT	EVQLVASGGGLVQPGGSLKLSCAAS
91	HFR1 /1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS
92	HFR1 /2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS
93	HFR1 /3	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKAS
94	HFR2 WT	WVRQTPDRRLVA
95	HFR2 /1	WVRQAPGKGLELVA
96	HFR2 /2	WVRQAPGQGLELVA
97	HFR2 /3	WVRQAPGQGLELVA
98	HFR2 /4	WVRQAPGKGLELVS
99	HFR2 /5	WVRQAPGQGLELVG
100	HFR2 /6	WVRQAPGQGLELMG
101	HFR3 WT	RFTISRDNKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCPR
102	HFR3 /1	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCPK
103	HFR3 /2	RVITRDNSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYCPR
104	HFR3 /3	RFVISRDNSVSTLYLQISSLKAEDTAVYYCPR
105	HFR3 /4	RVITRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCPR
106	HFR3 /5	RFVISRDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCPR
107	HFR4 WT	WGQGTTTLTVSS
108	HFR4	WGQGTLVTVSS
19	HFR1 con.	XVQLVXSGXGXXXXPGXXXXSCXAS
125	HFR2 con.	WVRXTPXXXLELVA
126	HFR3 con	RXXIXRDNXXXTLYXXXSSLXXEDTAXYYCPR
127	HFR4 con.	WGQGTXXTVSS

[0375]

[0376]

표 3: 항-CMKLR1 화합물의 중쇄 가변 도메인의 야생형, 인간화 및 컨센서스 FR의 서열.

표 4

서열번호		서열
109	<i>LFR1 WT /1</i>	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC
110	<i>LFR1 /1</i>	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITTC
111	<i>LFR1 /2</i>	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC
112	<i>LFR1 /3</i>	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
113	<i>LFR2 WT /1</i>	WYQQKSGTSPKRWIY
114	<i>LFR2 /1</i>	WYQQKPGKAPKRWIY
115	<i>LFR2 /2</i>	WYQQKPDQSPKRWIY
116	<i>LFR2 /3</i>	WYQQKPGQAPRRWIY
117	<i>LFR2 /4</i>	WYQQKPGKAPKRLIY
118	<i>LFR3 WT /1</i>	GVPARFSGSGSGTFYSLTISSMEAEDAATYYC
119	<i>LFR3 /1</i>	GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC
120	<i>LFR3 /2</i>	GVPSRFSGSGSGTDYTLTINSLEAEDAATYYC
121	<i>LFR3 /3</i>	GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYC
122	<i>LFR3 /4</i>	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
132	<i>LFR3 /5</i>	GVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYC
123	<i>LFR4 WT /1</i>	FGPGTKLELK
124	<i>LFR4 /1</i>	FGGGTKVEIK
128	<i>LFR1 consensus /1</i>	XIXLTQSPXXXSXXXXXXXXXTXTC
129	<i>LFR2 consensus /1</i>	WYQQKXXXXXPXRWIY
130	<i>LFR3 consensus /1</i>	GXPXRFSGSGSGTXYYLTISSXXEDXAXYYC
131	<i>LFR4 consensus /1</i>	FGXGTKXEXKR

[0377]

[0378]

표 4: 항-CMKLR1 화합물의 경쇄 가변 도메인의 야생형, 인간화 및 컨센서스 FR의 서열.

표 5

서열번호		서열
20	23_VHvA	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMWVRQAPGKGLVATINRYGGSTYYPDSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCPRLIYYGNEGDSWGQGLTVTVSS
21	23_VHvB	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMWVRQAPGKGLVATINRYGGSTYYAAS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCPKLIYYGNEGDSWGQGLTVTVSS
22	23_VHvC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMWVRQAPGKGLVATINRYGGSTYYAAS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCPKLIYYGNEGDSWGQGLTVTVSS
23	23_VHvD	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMWVRQAPGKGLVSTISRGSGSTYYAASV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCPKLIYYGNEGDSWGQGLTVTVSS
24	23_VHvE	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMWVRQAPGKGLVSTISRGSGSTYYAASV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLIYYGNEGDSWGQGLTVTVSS
25	23_VHvF	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMWVRQAPGKGLVSTISRGSGSTYYAAS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLIYYGNEGDSWGQGLTVTVSS
26	23_VHvG	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMWVRQAPGKGLVSTISRGSGSTYYAAS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLIYYGNEGESWGQGLTVTVSS
27	23_VHvH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMWVRQAPGKGLVSTISRGSGSTYYAAS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLIYYGNEGDTWGQGLTVTVSS
28	46_VHvA	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSSYGMWVRQAPGQGLVATINRYGGSTYYPD SFKGRVTITRDNSTSTLYMELSSLRSEDVAVYYCPRLIYYGNEGDSWGQGLTVTVSS
29	46_VHvB	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSSYGMWVRQAPGQGLVGTINRYGGSTYYAQ KFQGRVTITRDNSTSTLYMELSSLRSEDVAVYYCPRLIYYGNEGDSWGQGLTVTVSS
30	46_VHvC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGMWVRQAPGQGLVGMGIINRNGGSTYYAQ KFQGRVTITRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCPRLIYYGNEGDSWGQGLTVTVSS
31	46_VHvD	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGMWVRQAPGQGLVGMGIINPNGGSTYYAQ KFQGRVTITRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARLIYYGNEGDSWGQGLTVTVSS
32	46_VHvE	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGMWVRQAPGQGLEWMGIINPNGGSTYYA QKFQGRVTITRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARLIYYGNEGDSWGQGLTVTVSS
33	46_VHvF	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPNGGSTSYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARLIYYGNEGDSWGQGLTVTVSS
34	46_VHvG	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPNGGSTSYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARLIYYGNEGESWGQGLTVTVSS
35	46_VHvH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPNGGSTSYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARLIYYGNEGDTWGQGLTVTVSS
36	41_VHvA	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSSYGMWVRQAPGQGLVATINRYGGSTYYPDS FKGRFVISRDNSVSTLYLQISSLKAEDTAVYYCPRLIYYGNEGDSWGQGLTVTVSS
37	41_VHvB	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFSSYGMWVRQAPGQGLVGTINRYGGSPYYAQ GFTGRFVISRDNSVSTLYLQISSLKAEDTAVYYCPRLIYYGNEGDSWGQGLTVTVSS
38	41_VHvC	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMWVRQAPGQGLVGTINRYGGNPPYYAQ GFTGRFVISRDNSVSTLYLQISSLKAEDTAVYYCPRLIYYGNEGDSWGQGLTVTVSS
39	41_VHvD	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMNWRQAPGQGLVGMGTINRYGGNPPYYA QGFTGRFVISRDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCPRLIYYGNEGDSWGQGLTVTVSS
40	41_VHvE	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMNWRQAPGQGLVGMGTINTYTGNNPPYYAQ GFTGRFVISRDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARLIYYGNEGDSWGQGLTVTVSS
41	41_VHvF	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMNWRQAPGQGLEWMGWINTYTGNNPTY AQGFTGRFVISLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARLIYYGNEGDSWGQGLTVTVSS
42	41_VHvG	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMNWRQAPGQGLEWMGWINTYTGNNPTY AQGFTGRFVISLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARLIYYGNEGETWGQGLTVTVSS

[0379]

[0380]

표 5: 항-CMKLR1 화합물의 중쇄의 서열

표 6

서열번호		서열
43	13VLvA	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVFMHWYQQKPGKAPKRWIYDITTKLTSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWNSKPPLTFGGGTKVEIK
44	13VLvB	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVFMHWYQQKPGKAPKRWIYDATKLTSGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWNSKPPLTFGGGTKVEIK
45	13VLvC	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSFLHWYQQKPGKAPKRWIYDATKLTSGVPSRFSGS GSGDFTLTISLQPEDFATYYCQQWNSKPPLTFGGGTKVEIK
46	13VLvD	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSFLHWYQQKPGKAPKRWIYDATKLTSGVPSRFSGS GSGDFTLTISLQPEDFATYYCQQWQSKPPLTFGGGTKVEIK
47	13VLvE	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSFLHWYQQKPGKAPKRWIYDASKLTSGVPSRFSGS GSGDFTLTISLQPEDFATYYCQQWQSKPPLTFGGGTKVEIK
48	13VLvF	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISFLAWYQQKPGKAPKRLIYDASKLESVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQWQSKPPLTFGGGTKVEIK
49	13VLvG	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISLAWYQQKPGKAPKRLIYDASSLESVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFQSYPLTFGGGTKVEIK
50	21_VLvA	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSASSSVFMHWYQQKPDQSPKRWIYDITTKLTSGVPSRFSGS GSGTDYTLTINSLEAEDAATYYCQQWNSKPPLTFGGGTKVEIK
51	21_VLvB	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSVFMHWYQQKPDQSPKRWIYDATKSTSGVPSRFSGS GSGTDYTLTINSLEAEDAATYYCQQWNSKPPLTFGGGTKVEIK
52	21_VLvC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSVSFLHWYQQKPDQSPKRWIYDATKSTSGVPSRFSGS GSGDFTLTINSLEAEDAATYYCQQWNSKPPLTFGGGTKVEIK
53	21_VLvD	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSVSFLHWYQQKPDQSPKRWIYDATKSTSGVPSRFSGS GSGDFTLTINSLEAEDAATYYCQQWQSKPPLTFGGGTKVEIK
54	21_VLvE	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSVSFLHWYQQKPDQSPKRLIYDASKSTSGVPSRFSGSGS GTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQWQSKPPLTFGGGTKVEIK
55	21_VLvF	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSVSFLHWYQQKPDQSKLLIYASQSFSGVPSRFSGSGS GTDFTLTINSLEAEDAATYYCHQSLSPLTFGGGTKVEIK
56	11_VLvA	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASSSVFMHWYQQKPGQAPRRWIYDITTKLTSGIPARFSGSG SGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQWNSKPPLTFGGGTKVEIK
57	11_VLvB	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASQSVFMHWYQQKPGQAPRRWIYDATKLTGTGIPARFSGS GSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQWNSKPPLTFGGGTKVEIK
58	11_VLvC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASQSVSFLHWYQQKPGQAPRRWIYDATKRTTGIPARFSGSG SGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQWNSKPPLTFGGGTKVEIK
59	11_VLvD	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASQSVSFLHWYQQKPGQAPRRWIYDATKRTTGIPARFSGSG SGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQWQSKPPLTFGGGTKVEIK
60	11_VLvE	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASQSVSFLAWYQQKPGQAPRRLIYDASKRTTGIPARFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQWQSKPPLTFGGGTKVEIK
61	11_VLvF	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASQSVSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFAVYYCHQRQNWPLTFGGGTKVEIK

[0381]

[0382] 표 6: 항-CMKLR1 화합물의 경쇄의 서열

[0383] 자가면역 및 염증성 질환의 전임상 모델에 대한 항-CMKLR1 항체 치료의 치료 효능의 실시예

[0384] 실시예 1. DSS에 의한 대장염의 유도

[0385] 대장염은 생후 8 내지 10 주령 C57Bl/6 수컷 마우스에서 2%(wt/vol)의 DSS를 6일 동안 멸균 음용수에 첨가함으로써 유도하였다. 하기의 처리제를 복막내 주사했다: 동형 대조 항체 hIgG1(마우스 당 10 μ g), RvE1(마우스 당 1 μ g) 매일, 또는 2G1 항체(마우스 당 10 μ g) 5일간 3회. 체중과 대변 점수(0: 정상 대변, 4: 대변 내 혈액) 매 개변수로 구성된 대장염 추적 검사를 매일 수행했다. 마우스를 안락사시켰을 때, 병리의 심각성을 나타내는 결장 길이를 측정했다. 해소 지수는 Bannenberg 등, 2005에 기재된 바와 같이 다양한 조건에서 결정했다.

[0386] 결과: 도 2에 도시된 DSS 동물 모델은 급성 염증 모델이다. 도 1은 대조 항체 또는 레졸빈 RvE1을 투여받은 동물의 상태보다 항-CMKLR1 항체로 처리된 동물의 전체 상태가 더 좋다는 것을 보여준다. 항-CMKLR1 처리된 마우스는 체중이 유의하게 덜 감소했으며(도 2A), 대변 점수(도 2B)가 유의하게 좋았다. 결장 길이 및 해소 지수(도 2C 및 도 2D)와 관련하여, 항-CMKLR1 또는 RvE1을 투여받은 동물은 유사한 결과를 나타냈다.

- [0387] **실시예 2.** TNBS에 의한 대장염의 유도
- [0388] 대장염은 0일에 50% 에탄올에 5%로 용해된 합텐화제(haptenating agent; TNBS) 200 μ L를 직장내 주사함으로써 8 내지 10 주령 C57Bl/6 수컷 마우스에서 유도하였다. 하기의 처리제를 복강내 주사했다: RvE1(마우스 당 1 μ g) 3일간 매일, 또는 2G1 항체(마우스 당 10 μ g) 3일간 2회. 체중 및 대변 점수(0: 정상 대변, 4: 대변 내 혈액) 파라미터로 구성된 대장염 추적 검사를 매일 수행했다(데이터 미도시). 마우스를 안락사 시켰을 때, 병리의 심각성을 나타내는 결장 길이를 측정했다.
- [0389] 결과: TNBS에 의해 유발된 대장염은 급성 염증의 또 다른 모델이다. 도 3은 항-CMKLR1 또는 RvE1로 처리된 동물이 정상 동물(wt)과 동일한 결장 길이를 가지고 있음을 보여준다. 그러나, 동형 대조 항체로 처리한 것들은 결장 길이가 짧아졌다. 이러한 결과는 급성 염증성 마우스 모델에서 RvE1처럼 작용하는 항-CMKLR1 항체의 치료적 잠재력을 확인시켜 주었다.
- [0390] **실시예 3.** IL10-KO 모델 - 자발성 대장염 모델
- [0391] IL-10 KO 마우스는 대부분 장에서 IL10 분비를 통해 조절 T 세포 기능의 부재로 인해 20주령부터 자발성 대장염에 걸린다. IL-10KO 마우스는 이러한 병리의 임상적 특징인 체중 감소 및 대변 일관성에 대하여 18 주령부터 일주일에 3회 추적 관찰했다. 항-CMKLR1 항체(2G1) 또는 동형 대조 항체(hIgG1)는, 체중 감소가 5% 이상이고 대변 점수가 2주간 1 이상일 때 복강내 주사했다(25 μ g/주사, 1주에 3회).
- [0392] 결과: 항-CMKLR1 항체 처리의 효능을 연구하기 위해 만성 염증 모델을 사용했다. 도 4는 동물이 동형 대조 항체 또는 항-CMKLR1 항체로 처리되었을 때의 체중 감소율(도 4A) 및 대변 점수(도 4B)의 분석을 보여준다. 결과는 동물이 항-CMKLR1 항체로 처리된 때 체중이 덜 감소하고 동형 대조 항체를 투여받은 것들 보다 더 나은 대변 점수를 가짐을 보여준다. 따라서, 항-CMKLR1 항체는 만성 염증성 질환에 대한 치료 잠재력을 나타내는 것으로 보인다.
- [0393] **실시예 4.** 제1 형 당뇨병의 전임상 모델: 마우스 NOD 모델
- [0394] 8주령 NOD 암컷 마우스는 Charles River laboratory 사로부터 얻었다. 이러한 마우스는 12 내지 20주령에 자발적인 제1 형 당뇨병에 걸린다. 당뇨병 발병은 고혈당증에 의해 측정될 수 있다. 혈당이 180 내지 234 mg/dL일 때, 항-CMKLR1 및 동형 대조 항체를 2주 동안 주 3회 20 μ g/주사로 복강내 투여하였다. 혈당이 비가역적 당뇨병에 해당하는 600 mg/dL보다 높은 경우 마우스를 안락사시켰다.
- [0395] 결과:
- [0396] 이러한 제1 형 당뇨병 모델은 마우스 자가면역 질환 모델로 간주된다. 도 5A 내지 도 5C에 제시된 결과는 항-CMKLR1 항체로 처리된 동물이 혈당 농도 측정에 의해 나타난 바와 같이 더 나은 생존율 및 거의 정상적인 혈당을 나타냄을 보여준다. 이러한 회복은 시간이 지남에 따라 안정한 것으로 보이며 이전에 병에 걸렸던 동물의 가능한 전체 회복을 나타낸다. 항-CMKLR1 항체는 포도당에 대한 내성 상태를 회복했다.
- [0397] **실시예 5.** 이미퀴모드-유발 건선 유사 피부 염증
- [0398] 마우스에서 건선을 유발하는 것으로 알려진 Aldara® 크림을 수컷 C57Bl/6 마우스(8 내지 10주령)에 사용했다. 마우스의 면도된 등과 왼쪽 귀에 Aldara를 연속 6일 동안 매일 국소 투여했다. 하기의 처리제를 복강내 주사했다: RvE1(마우스 당 1 μ g) 및 PBS 매일. 귀(도 6A) 및 등(도 6B) 두께는 회복될 때까지 매일 측정하였다.
- [0399] 결과: 레졸빈 RvE1로 처리된 동물은 대조 분자로 처리된 동물보다 귀와 피부의 두께가 더 작았다. 이러한 결과는 자가면역 질환을 예시하는 건선 마우스 모델에 작용제인 항-CMKLR1 항체 치료가 적용될 수 있다는 것을 암시한다.
- [0400] **실시예 6.** 패혈증의 전임상 모델에 대한 항-CMKLR1 항체의 치료 효능: 마우스 복막염 모델
- [0401] 일반적인 복막염은 Zymosan A®(1 mL에서 마우스 당 1 mg)의 복강 주사에 의해 유발된다. 항-CMKLR1의 예방 주사는 Zymosan A 주사전 5분 전에 수행하였다: RvE1(마우스 당 1 μ g), 2G1 항체(마우스 당 10 μ g). 무린 복막 다형핵 호중구(PMN) 및 대식세포는 Zymosan A 주입 후 2-4-8-16-24 및 48 시간에 수집하고 유세포 분석으로 넘버링하여 해소 지수를 결정했다(Bannenberg 등, 2005).
- [0402] 결과:
- [0403] PMN(도 7A) 및 대식세포(도 7B)의 수 및 해소 지수(도 7C)에 대하여 도 7에 도시된 결과는 RvE1 또는 항-CMKLR1

항체로 처리된 동물이 동형 대조군과 비교하여 동일한 결과 및 약간 더 적은 PMN 및 대식세포 수와 함께 나은 해소 지수를 나타냄을 보여준다. 패혈증에서는, 약간의 차이도 치료에 중요할 수 있다. 따라서, 이러한 결과는 패혈증에서 항-CMKLR1 항체의 가능한 적용을 매우 긍정적으로 나타낸다.

[0404] **실시예 7.** 암의 전임상 모델에 대한 항-CMKLR1 항체 처리의 치료적 효능:

[0405] 실시예 7.1. 동소 유방 암종 모델에서 원발성 종양의 성장 및 폐 전이 발생에 대한 항-CMKLR1 항체의 효과.

[0406] 3%의 이소플루란으로 마우스를 마취시켰다. 마우스의 복부를 면도하고 4T1 세포(0.25 백만개)를 50 μ L의 PBS에 첨가하여 인슐린 주사기(30 게이지)를 이용하여 유선에 주입했다. 항-CMKLR1 항체(2G1) 또는 항-41BB 항체(3H3) 또는 두 항체 모두를 4일 및 7일에 2회 주사(10 μ g/주사)하였고, 대조 항체는 PBS에 첨가하여 3주 동안 주 3회 복강내 주사(100 μ g/주사)하였다. 유방암 발생 후 폐전이를 측정하기 위한 두 번째 연구에서는, 항-CMKLR1 항체 0.8 mg/kg 또는 대조 항체(100 μ g/주사)를 일주일에 3회 3주간 투여하였다.

[0407] 결과: 도 8A에 나타난 바와 같이, 단일 화합물(2G1 또는 3H3)로 처리한 동물은 동형 대조 항체를 투여받은 동물과 비교하여 종양 성장의 어떠한 개선도 보이지 않았다. 그러나, 항-CMKLR1 항체와 항-41BB 항체의 조합으로 처리된 동물은 유선 암종 모델에서 종양의 성장의 유의한($p < 0.01$) 감소를 보여준다. 이러한 유선 암종 모델은 매우 공격적인 모델이므로, 결과는 긍정적인 것으로 간주된다. 생물발광 영상화에 의한 폐 전이에 대한 항-CMKLR1 화합물의 효과를 예시하는 도 8B에 도시된 바와 같이, 항-CMKLR1 처리가 대조군 항체로 처리된 동물에 비해 폐 전이를 감소시키는 것을 알 수 있다. 림프절 전이의 분석은 항-CMKLR1 화합물로 처리된 어떤 동물도 전이가 없는 반면 대조군의 두 동물은 전이가 있음을 보여준다(데이터 미도시). 이러한 결과는 RvE1을 모방하는 작용제 활성을 갖는 항-CMKLR1 항체가 항-전이 효과가 있음을 나타낸다. 이러한 모델에서, 본 발명의 항체는 원발성 종양 발생에 대해 어떠한 유의한 효능도 나타내지 않는다. 그러나, 결과는 항-CMKLR1 및 항-41BB 항체의 조합으로 동물을 처리하는 경우 개선을 보여준다.

[0408] 실시예 7.2. 결장암 모델에서 종양 성장에 대한 치료적 효과

[0409] 8주령 C57b1/6J 수컷 마우스를 3%의 이소플루란으로 마취시켰다. 마우스의 옆구리를 면도하고 MC38 세포(0.5×10^6 세포/마우스) 세포주를 50 μ L의 PBS에 첨가하여 인슐린 주사기(30 게이지)를 이용하여 피하주사했다. 8주령 Balb/c 수컷 마우스를 3%의 이소플루란으로 마취시킨 또 다른 모델이 사용되었다. 마우스의 옆구리를 면도하고 CT26 세포(1×10^6 세포/마우스)를 50 μ L의 PBS에 첨가하여 인슐린 주사기(30 게이지)를 이용하여 피하주사했다.

[0410] 작용성 항-CMKLR1 항체(2G1) 또는 항-SIRPa 항체(Merck Millipore 사의 p84-항-마우스 SIRPa)(SIRPa는 새로운 체크포인트 억제제)를 종양 접종 후 4일째에 시작하여 3주 동안 1주일에 1회(20 μ g/주사) 복강내 주사했다.

[0411] 결과: 도 9A 내지 도 9C에 나타난 바와 같이, CT26 암종 모델에서, 항-CMKLR1 항체 자체(도 9B)는 대조군과 비교하여 종양 발생에 대한 임상적 효과를 입증하지 않았고, 항-SIRPa 단독도 그렇지 않았다(도 9A). 그러나 놀랍게도, 두 화합물의 조합은 적시에 종양 성장을 억제할 수 있었다(도 9C). 도 9D에 도시된 또 다른 마우스 결장암종 모델에서, 항-CMKLR1은 동형 대조 항체와 비교하여 종양 성장 억제 효능을 보여주었다. 종합하면, 두 가지 상이한 결장암종 모델에 대한 이러한 결과는 작용제인 항-CMKLR1 항체가 자체적으로 또는 다른 치료제와 조합하여 종양 발생을 예방할 수 있음을 나타낸다.

[0412] **실시예 8.** 항-TNF α 또는 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체 치료제로 처리된 UC 또는 CD 인간 환자 생검에서 CMKLR1 발현의 메타 분석.

[0413] 염증성 장 질환(IBD)의 두 가지 주요 형태인 크론병(CD) 및 궤양성 대장염(UC)에서 만성 위장 염증을 연속시키는 신호전달 네트워크는 인간의 경우에는 아직 불명확하다. 거의 500 명의 IBD 환자와 100 명의 대조군의 분석에 따라, 본 발명자들은 CMKLR1 전사체가 면역억제/코르티코스테로이드 및 항-TNF α (인플릭시맵) 또는 항- $\alpha 4\beta 7$ 인테그린(베돌리주맵) 치료제와 같은 면역치료제에 반응하지 않는 중증 IBD 환자의 염증성 결장 조직에 축적된다는 것을 여기서 보고한다.

[0414] 우선 본 발명자들은 코르티코스테로이드 및/또는 면역억제에 불응하는 환자에서 항-TNF 처리 전(1 주일 이내)에 수행된 결장 점막 생검을 이용하여 UC 환자의 3개의 코호트(GSE16879(Arijs 등, 2009a) 및 GSE12251(Arijs 등, 2009b) 및 GSE73661)의 공개적으로 이용가능한 전사 데이터 세트의 메타 분석을 수행함으로써 점막 CMKLR1 전사체 발현을 분석하였다. 이러한 3개의 코호트에서, 항-TNF 반응은 첫 번째 항-TNF 주입 후 4주 내지 6주에 분석된 조직학적 치유로 정의되었다(모두: $n = 18$ 마리의 비-IBD 대조군, $n = 41$ UC 비-반응자 및 $n = 28$ UC 반응

자).

[0415] 결과: 분석 결과, CMKLR1 전사체 발현은 비-IBD 대조군 또는 항-TNF 처리전의 UC 환자 및 항-TNF 치료제에 반응할 UC 환자에 비해 항-TNF 치료제로 처리하기 전후의 원발성 UC 비-반응 환자의 결장 생검에서 유의하게 증가하는 것으로 확인되었다(도 10A). 또한, 점막 CMKLR1 발현은 비-IBD 대조군 또는 미래의 반응자에 비해 항-TNF에 반응하지 않을 환자에서 항-TNF 치료 전후에 크론병 환자의 결장 또는 회장 생검에서 유의하게 증가한다($n = 24$ 비-IBD 대조군, $n = 17$ CD 비-반응자 및 $n = 20$ CD 반응자; GSE16879(Arijs 등, 2009a)). 마지막으로, 항- $\alpha 4 \beta 7$ (베돌리주맵) 치료제로 처리한 UC 환자 코호트(GSE7366146)에서 결장 점막 유전자 발현 분석은 CMKLR1 발현이 베돌리주맵 처리 전후에 비-반응자에서 또한 유의하게 증가함을 확인시켜 주었다(도 11).

[0416] 종합하면, 메타 분석은 CMKLR1이 IBD 환자의 염증 조직, 특히 치료의 시작 전에도 현재의 면역억제 또는 면역치료제에 반응하지 않는 환자에서 과발현된다는 것을 보여준다. 본 발명자들의 메타 분석은, 난치성인 UC 또는 CD 환자 유래의 결장 또는 CD의 경우 회장에서의 CMKLR1 발현은 대조적으로 이들 환자가 본 발명의 항체와 같은 작용제인 항-CMKLR1 항체 치료제에 반응할 수 있도록 한다는 증거를 제공한다.

[0417] **실시예 9. CMKLR1 발현 및 항체 결합 연구**

[0418] - ELISA 결합 CMKLR1 (도 12)

[0419] CMKLR1 펩타이드(273NH2-PYHTLNLELHHTAMPGSVFSLGLPLATALAIA-COOH305)(서열번호 18)($5 \mu\text{g/ml}$)를 보레이트 완충액에서 밤새 코팅하였다. 포화는 37°C 에서 2시간 동안 PBS-Tween 0.1%-젤라틴 0.25%를 이용하여 수행하였다. 그런 다음, 2G1 또는 hIgG1 항체를 상이한 농도로 37°C 에서 2시간 동안 첨가했다. 그 후, 과산화 효소가 결합된 2차 항체($0.8 \mu\text{g/ml}$)를 37°C 에서 1시간 동안 첨가하여 TMB 기질을 통해 확인했다. 비색 반응은 TECAN을 이용하여 판독하였다.

[0420] - FACS에 의한 CMKLR1 발현(도 13A)

[0421] 세포를 PBS-FBS-EDTA에 재현탁하고 얼음에서 30 분 동안 Fc 블록(1/50)과 함께 배양했다. 단핵구, 대식세포, 수지상 세포의 염색은 A488-표지된 2G1($5 \mu\text{g}$) 또는 A488-표지된 hIgG1($5 \mu\text{g}$)을 사용하여 수행하였다.

[0422] - 웨스턴 블롯 분석 CMKLR1 (도 13B)

[0423] 위에서 설명한 바와 같이 단백질 이동 및 전달 후, 2G1 항체($10 \mu\text{g}/\text{막}$)를 4°C 에서 밤새 배양한 후 퍼옥시다아제가 결합된 2차 항체(1:2000)를 이용하여 확인했다. CMKLR1 발현은 화학발광 및 이미지 리더를 사용하여 검출하였다. 웨스턴 블롯 이미지는 Multi Gauge 소프트웨어를 이용하여 정량하였다.

[0424] 결과: 도 12에 도시된 결과는 항-CMKLR1 항체 클론 2G1이 CMKLR1의 루프 EL3을 형성하는 폴리펩타이드에 결합할 수 있음을 확인시켜 준다. FACS 및 웨스턴 블롯에 의해 2G1 항체를 사용하여 평가된 상이한 세포주에서 CMKLR1의 발현은 인간 종양 T 세포주 Trp1 및 U937뿐만 아니라 형질도입된 CMKLR1 CHO 세포 및 인간 폐 섬유 아세포 세포주 MRC5 및 인간 NK 세포주 NKL도 CMKLR1을 발현한다는 것을 보여주었다(도 13).

[0425] **실시예 10. 골수 계통에서 CMKLR1 발현의 연구**

[0426] 실시예 10.1. 인간 단핵구 분화 및 분극화

[0427] 건강한 지원자의 버피 코트(buffy coat)의 PBMC로부터 단핵구를 수집하고 자기 분리 또는 용출에 의해 분리하였다. 그런 다음, 단핵구를 서로 다른 사이토카인 콕테일로 배양하여 분화된 비분극화 대식세포 또는 분극화된 대식세포를 생성했다. 이러한 프로토콜은 상이한 웰에서 프로-(M1) 또는 항-(M2) 염증성 대식세포를 갖도록 하기 위해 분극화된 분화 대식세포를 생성할 수 있도록 하였다. 단핵구를 완전 RPMI(10% FBS, 1% 글루타민, 1% 항생제를 포함하는 RPM)에서 $0.5 \cdot 10^6$ 개 세포/mL로 플레이팅하고, 24-웰 플레이트에 웰당 $500 \mu\text{L}$ 의 세포 현탁액을 플레이팅하였다. 100 ng/mL 의 M-CSF를 세포 분화를 위해 배지와 함께 첨가했다. 세포를 5일 동안 배양하고 3일째에 배지를 100 ng/mL 의 M-CSF가 첨가된 새로운 배지로 교체했다. 분극화 단계를 위해, 100 ng/mL 의 LPS 100 및 20 ng/mL 의 IFN γ 를 포함하는 LPS-IFN γ 용액에, M1 대식세포를 생성하기 위해 3일 동안 동형 대조 항체(mIgG1 또는 hIgG4)($2 \mu\text{g/ml}$) 또는 항-CMKLR1 항체($2 \mu\text{g/ml}$)(2G1 또는 2G4, H6, BZ332 또는 84939) 또는 C15 펩티드(10 nM) 또는 RvE1(10 ng/ml)이 첨가되었다. M1-IFN γ 대식세포는 배양 배지에 IFN γ (20 ng/mL)만을 첨가하여 생성할 수도 있었다. M2 분극화를 위해 세포를 20 ng/mL 의 IL-4와 함께 배양했다. 분화 및/또는 분극화 후, 표현형 및 기능적 사이토카인/케모카인 방출을 FACS 분석, ELISA 및 웨스턴 블롯에 의해 연구하였다.

- [0428] 실시예 10.2. 마우스 대식세포 및 DC 분리 및 분화
- [0429] - 무린 골수 유래의 대식세포의 분리
- [0430] 골수 세포를 수확하고, 10% FBS, 글루타민 및 항생제가 첨가된 100 ng/mL 대식세포 콜로니 자극 인자(M-CSF)를 함유하는 RPMI 배지에서 5일 동안 배양하여 대 식세포 분화를 유도했다. 대식세포를 수확하고, 2일 동안 IFNg(20ng/ml) 및 LPS(100ng/ml)와 함께 배양하여 M1 분극화를 유도하거나 IL-4(20ng/ml)와 함께 배양하여 M2 분극화를 유도했다. 대식세포 분극화 동안에 처리제를 2 μ g/ml로 첨가했다.
- [0431] - 골수 유래 수지상 세포의 생성
- [0432] 골수 세포를 수확하여 10% FBS, 글루타민 및 항생제가 첨가된 RPMI 배지에서 배양하고, 수지상 세포 분화를 20 ng/ml의 GM-CSF에 의해 7일 동안 유도하였다. 그런 다음, 미성숙 수지상 세포(iDC)를 수집하고 LPS(100 ng/ml)와 함께 24시간 동안 배양하여 iDC에서 mDC로의 성숙을 유도했다. 분화 및 성숙 동안에 처리제를 2 μ g/ml로 첨가하였다.
- [0433] 위에서 설명한 바와 같이 마우스 M1 또는 M2의 분화 후, 세포를 배지, 동형 대조 항체, 항-CMKLR1 항체의 존재 하에 인큐베이션하였다: 클론 H6 및 BZ194, C15 펩티드, 2G1, 관심 항-CMKLR1항체 또는 RvE1가 사용되었다. 그런 다음, IL10, CCL17 및 IL12p40의 분비를 ELISA로 평가했다. BD 사의 ELISA 키트를 사용하여 상층액에서 사이토카인 분비를 측정하였다. 상층액은 IL10 사이토카인의 경우 1/10, CCL17 사이토카인의 경우 1/50, IL12p40 사이토카인의 경우 1/100로 희석하였다.
- [0434] - ELISA 사이토카인 분비의 연구
- [0435] BD 제조사의 지시에 따라 ELISA에 의해 사이토카인 분비를 검출했다. 간단히 말해서, 상층액을 적절한 완충액에 희석하고 포획 항체로 밤새 코팅하고 포화한 후 2시간 동안 배양했다. 이어서, 사이토카인은 검출 비오틴-결합 항체를 이용하여 확인하고, 신호는 비오틴-스트렙타비딘-결합 과산화효소 시스템을 이용하여 증폭했다. BD Bioscience사에서 공급한 TMB를 기질로 사용하고 비색반응을 TECAN을 이용하여 판독했다.
- [0436] - FACS에 의해 분석된 활성화 세포 마커
- [0437] 수지상 세포를 PBS-FBS-EDTA에 재현탁하고 얼음에서 30분 동안 "live and dead"(LIVE/DEAD® Fixable Dead Cell Stains Yellow-Life Technologies사)와 함께 배양했다. CD11c-BV711, CD11b-APCCy7, I/Ab-APC, CD103-PerCPy5.5, CCR7-V450, CD40-PeCy7, CD80-PE, CD86-FITC(모두 BD Pharmingen사에 의해 제공됨)의 염색을 수행하였다.
- [0438] - 웨스턴 블롯 분석 ERK/Akt
- [0439] 마우스 전염증성 대식세포(M1)는 M-CSF를 이용하여 골수에서 생성하였고 IFN-감마(IFNg) 및 LPS를 이용하여 분극화했다. 간단히 말하면, 대퇴골을 플라싱하여 골수 세포를 수집하고 100 ng/mL의 mM-CSF와 함께 5일 동안 배양한 다음 20 ng/mL의 IFNg 및 100 ng/mL의 LPS를 이용하여 24시간 동안 분극화했다. 이어서, RPMI FBS 2% 배지를 이용하여 24시간 동안 FBS를 제거했다. 마지막으로, 마우스 M1에 2 μ g/mL의 2G1 항체를 5분, 10분 및 30분의 서로 다른 시간에 처리하였다. RIPA 버퍼에 세포를 수집했다. 단백질 농도는 BCA 단백질 키트 분석을 통해 측정하였다. 단백질을 95°C에서 5 분간 가열하여 변성시킨 후 DTT 및 Laemmli 용액에 희석하였다. 이동 및 전달 후, 니트로셀룰로스 막은 TBS-T에서 5% BSA를 이용하여 2시간 동안 블로킹하였다. 항-포스포-ERK 항체 및 항-포스포-Akt 항체(1:1000)를 4°C에서 밤새 막과 함께 인큐베이션하고 퍼옥시다아제가 결합된 2차 항체(1:2000)를 이용하여 확인했다. 웨스턴 블롯 이미지는 Multi Gauge 소프트웨어를 이용하여 정량했다.
- [0440] 실시예 10.3: 인간 혈액 단핵구 및 마우스 골수 골수성 및 호중구 세포에서 염증성 자극 후 CMLKR1 발현.
- [0441] 건강한 지원자의 버피 코트의 PBMC로부터 인간 단핵구를 수집하고 자기 분리 또는 용출에 의해 분리하였다. 그런 다음, 단핵구(CD14 양성 세포)를 배지에서 배양하고 16시간 또는 48시간 동안 LPS(100 ng/ml) 또는 TNFa(10.000 U/ml) 또는 IL6(20 ng/ml)의 상이한 전염증성 자극제로 처리했다.
- [0442] 마우스 단핵구(CD11b+ Ly6G- SSClow) 및 호중구(CD11b + Ly6G- SSClow)는 수확된 골수 세포로부터 얻고 10% FBS, 글루타민 및 항생제가 첨가된 RPMI 배지에서 배양했다. 그런 다음, 세포를 배지에서 배양하고 16시간 또는 48시간 동안 LPS(100 ng/ml) 또는 TNFa(10.000 U/ml) 또는 IL6(20 ng/ml)의 상이한 전염증성 자극제로 처리했다.

- [0443] CMLKR1의 발현은 상업적인 항-CMKLR1 항체(인간 항-ChemR23: 클론 84939 및 마우스 항-ChemR23: 클론 477806)를 사용하여 FACS에 의해 측정하였다.
- [0444] 결과: 도 14에 도시된 마우스 골수 계통에서 CMKLR1의 발현 분석은 유형 1 및 2의 단핵구 및 대식세포뿐만 아니라 수지상 세포에서도 단백질의 양호한 발현을 나타냈다. 도 19에는, 인간 단핵구 및 마우스 골수 세포 및 호중구 세포에서의 CMKLR1의 발현이 도시되어 있다. 이러한 발현은 LPS, TNF α 또는 IL6과 같은 염증성 자극제에 의해 분명히 증가(48 시간 후 대조군과 비교하여 최소 2 배)하므로, 골수 세포 계통에서의 CMKLR1 발현 및 염증 동안 과발현은 염증을 하향 조절하고/하거나 유도하기 위한 치료적 접근법을 나타낼 수 있는 것으로 확인된다. 도 15에 도시된 마우스 M1 또는 M2 대식세포에 의해 분비되는 염증성 사이토카인의 연구 결과, 항-CMKLR1 항체인 2G1 클론만이 M2형 대식세포에 의한 항염증성 사이토카인 IL10 및 CCL17을 유도하고(도 15A 및 도 15B) M1형 대식세포로부터의 전염증성 사이토카인을 감소(도 15C)시킨 것으로 확인되었다. 그 결과는 RvE1로 처리되거나 케마린(Cash 등, 2008)의 C-말단 부분 유래의 C15 펩타이드로 처리되거나 또는 심지어는 다른 상업적인 항-CMKLR1 항체로 처리된 세포의 경우에는 달랐으며, 이는 항염증성 화합물로서의 2G1 항체의 매우 흥미로운 특성을 나타낸다. 그런 다음, 본 발명자들은 공여자로부터 얻은 인간 골수 세포에서 사이토카인 발현을 연구하고 상이한 화합물과 함께 배양했다. 도 16에 도시된 결과는 2G4가 대조 항체 및 상업적인 CMKLR1 항체 C7과 비교하여 세포의 M2 분극화를 유도한다는 것을 나타내므로, 상기 마우스 세포에서 얻은 결과를 확인시켜 준다. 2G1 항체만이 M2형 대식세포에 의해 항염증성 사이토카인 IL10 및 CCL17을 유도할 수 있었고(도 16A 및 도 16B), M1형 대식세포에 의한 IL12p40 사이토카인의 분비를 감소시킬 수 있었다(도 16C). 마지막으로, DC 활성화 마커는 FACS에 의해 분석하였으며, 도 17에 도시된 결과는 부형제 또는 동형 대조 항체와 비교하여 세포를 RvE1 지질 또는 2G1 항체로 처리했을 때 CD80, CD86, CD103, CD40 및 IAb의 발현이 크게 감소했음을 보여준다. 이러한 결과는 2G1 항체가 RvE1만큼이나 DC의 CMKLR1 경로에서 활성임을 나타낸다. 그런 다음, 본 발명자들은 웨스턴 블롯에 의해 마우스 대식세포에서 CMKLR1 활성화 경로를 분석했다. 도 18은 항-CMKLR1 항체 2G1가 10 내지 30분의 배양 후 Akt 및 Erk 단백질 모두의 활성화를 유도할 수 있었다는 것을 보여준다. 이러한 결과는 2G1 항체가 RvE1 지질과 마찬가지로 CMKLR1 수용체에 대하여 작용제 특성을 나타낼 수 있음을 나타낸다.
- [0445] 실시예 11. 항-CMKLR1 항체를 이용한 케마린-유도 CMKLR1 활성화에 관한 경쟁 연구
- [0446] 방법.
- [0447] 항-CMKLR1 항체의 존재하에 CMKLR1 수용체에 의한 케마린-의존적 B-아레스틴 동원을 측정하기 위한 경쟁 분석:
- [0448] 분석 전날, CHO-K1 CMKLR1 세포(Discover'X ref 93-0313E2)를 예열된 세포 시약에 플레이팅한 다음, 96-웰 플레이트에 100 μ l/웰의 세포(Discover'X ref 15-103)로 플레이팅하고 5% CO₂ 가습 배양기에서 37°C로 48시간 배양하였다. 항-CMKLR1 항체를 희석(1 μ M에서 1 nM까지 7점 연속 3 배 희석(7-point series of 3-fold dilutions)에서 22X)하고 세포를 37°C에서 30분 동안 상기 항체와 함께 배양했다. 그런 다음, 세포를 37°C에서 90분 동안 제조사의 프로토콜(Discover'x ref 92-1036)에 따라 케마린(2 또는 6 nM)으로 자극했다. 세포에 작업 검출 용액을 첨가한 후 발광을 0.5초 통합(integration) 플레이트 판독기로 측정하였다.
- [0449] CMKLR1 수용체에 의한 AMPc 생산에서 항-CMKLR1 항체와 케마린의 경쟁의 측정:
- [0450] 실험 전날, CHO-K1 CMKLR1 Gi 세포(Discover'X ref 95-0080C2)를 예열된 세포 시약에 플레이팅한 다음, 96-웰 플레이트에 100 μ l/웰의 세포(Discover'X ref 15-103)로 플레이팅하고 5% CO₂ 가습 배양기에서 37°C로 24시간 배양하였다.
- [0451] 케마린 작용제(10^{-7} μ M에서 10^{-10} M까지의 7-점 연속 3배 희석에서 6x)(R & D Systems사의 Discover'x ref 92-1036 또는 2324-CM-025)와 포스콜린(40 μ M)(cAMP 활성화제)(Discover'x ref 92-0005)의 혼합물을 37°C에서 30분 동안 세포에 첨가하거나; 세포를 항-CMKLR1 항체(연속 희석: 1 μ M에서 1nM까지 7점 연속 3배 희석에서 6X)와 함께 37°C에서 30분 동안 예비 배양하였다. 그 다음, 케마린(2nM) + 포스콜린(60nM)의 혼합물을 37°C에서 30분 동안 세포에 첨가하였다. cAMP의 검출을 위하여, 항체 시약 및 cAMP 작동 검출액을 상온에서 1시간 동안 플레이트에 첨가한 후, cAMP 용액 A를 첨가하고, 세포를 암실에서 실온에서 3시간 배양하였다. 0.5 초 통합 플레이트 판독기를 이용하여 생물발광을 판독했다.
- [0452] 결과: 본 발명의 항체가 케마린에 의해 유도된 CMKLR1 활성화의 길항제인지를 테스트하기 위해 두 가지 분석을 수행하고 그 결과를 도 20에 나타낸다. 포스콜린-의존적 cAMP 생성의 케마린-유도된 억제제는 도 20A에 도시되어 있고(검은색 원 또는 흰색 사각형); 본 발명의 항-CMKLR1 항체는 대조 항체(희색 다이아몬드)와 비교하여 이러한 생성 억제(검은색 원 또는 흰색 사각형)를 되돌릴 수 없었다. 도 20B에 도시된 베타-아레스틴의 케마린-유도

활성화는 본 발명의 항-CMKLR1 항체가 베타-아레스틴의 케메린-의존적 활성화를 유의하게 변화시키지 않았다는 것을 보여준다(검은색 다이아몬드와 비교한 흰색 원). 본 발명의 항체는 CMLKR1-케메린 상호작용의 길항 활성을 갖지 않는다. 또한, 본 발명의 항체는 케메린-유도 CMKLR1 신호전달 경로를 유도할 수 없었고, 이는 이들 항체가 CMLKR1 경로의 케메린의 작용 제가 아님을 확인시켜 준다.

[0453] **실시예 12.** CD45Rb^{high} T-세포 전달 만성 대장염 마우스 모델

[0454] **방법:** CD45Rb^{high} CD4 T 세포를 나이브 마우스의 비장으로부터 분리하고 자기 분류에 의해 CD4 T 세포를 음성 선별한 후 ARIA FACS에서 분류한 다음, 100 μ L의 PBS에 첨가된 0.5×10^6 세포를 6주령 암컷 Rag1 녹아웃 마우스에 복강내 주사했다. 항-CMKLR1 항체(2G1) 또는 동형 대조 항체는 CD45Rb^{high} CD4 T 세포 이식후 32일부터 3주 동안 1 mg/kg으로 주 3회 투여하였다. 체중 추적은 주 3회 평가하였고 초기 체중에 대한 체중 변화를 측정하였다. * p < 0.05, ** p < 0.01.

[0455] **결과:** 도 21은 항-CMLKR1 항체 또는 동형 대조 항체로 처리한 동물의 항체 투여 후 시간에 따른 체중 변화의 백분율을 나타낸다. 두 그룹 모두 처리 후 처음 30일 동안 동일한 초기 체중 변화를 보였고 35일에 분화하기 시작했다. 항-CMKLR1로 처리된 마우스는 체중이 계속 증가하는 반면, 대조 마우스는 체중이 감소하기 시작하여 이러한 대조군에서 예상되는 바와 같이 만성 대장염의 발생을 나타냈다. 본 발명자들은 대장염의 세 번째 모델, 여기서는 만성 염증 모델에서, 본 발명의 항-CMKLR1 항체가 대장염과 같은 만성 염증성 및 자가 면역 질환을 치료하는데 흥미가 있을 수 있음을 확인하였다.

[0456] **실시예 13.** 마우스 간암종 종양 모델의 전체 생존에 대한 항종양 효과

[0457] **방법:** 자일라진/케타민의 각테일로 마우스를 마취시켰다. 개복술 후, 종양성 Hepa 1.6 세포를 PBS에 첨가하여 (2.5×10^6 개 세포/100 μ L PBS) 간문맥을 통해 주입했다. 처리는 종양 주입후 4일째에 시작하였다. 항-CMKLR1 항체(2G1 클론) 및 hIgG1 동형 대조 항체는 2주 동안 주당 3회 0.8 mg/kg으로 주사하였다. 항-PD1 단클론 항체는 PBS에 첨가하여 2주 동안 주 2회 복강내 주입하였다(8 mg/kg). 항-CMKLR1 및 항-PD1 항체의 조합도 테스트했다(각각 0.8 mg/kg 및 8 mg/kg). 전체 생존은 60일 동안 추적하였으며 각 조건에서의 생존율을 도 22에 나타냈다.

[0458] **결과:** 도 22에 도시된 바와 같이, 항-CMKLR1 또는 항-PD1 항체로 처리된 동물은 7 마리 중 1 마리의 동물(처리된 동물의 15%)에 대해서만 생존율이 연장된 것으로 확인되어, 부분 반응(PR)을 나타냈다. 그러나, 항-PD1 및 항-CMKLR1 항체의 조합으로 처리된 동물은 처리 후 60일 동안 동물이 살아있으면서 생존율의 유의한 증가(15%에서 45%로)를 가능하게 하여, 완전 반응(CR)을 나타낸다. 이러한 결과는 HCC 종양 모델에 대한 치료적 조합(항-PD1/항-CMKLR1 항체)의 예상치 못한 효율성을 나타낸다.

[0459] 참고문헌

[0460] Arijis, I., De Hertogh, G., Lemaire, K., Quintens, R., Van Lommel, L., Van Steen, K., Leemans, P., Cleynen, I., Van Assche, G., Vermeire, S., et al. (2009a). Mucosal gene expression of antimicrobial peptides in inflammatory bowel disease before and after first infliximab treatment. *PloS One* 4, e7984.

[0461] Arijis, I., Li, K., Toedter, G., Quintens, R., Van Lommel, L., Van Steen, K., Leemans, P., De Hertogh, G., Lemaire, K., Ferrante, M., et al. (2009b). Mucosal gene signatures to predict response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Gut* 58, 1612-1619.

[0462] Arijis, I., Hertogh, G.D., Lemmens, B., Lommel, L.V., Bruyn, M. de, Vanhove, W., Cleynen, I., Machiels, K., Ferrante, M., Schuit, F., et al. (2018). Effect of vedolizumab (anti- $\alpha 4\beta 7$ -integrin) therapy on histological healing and mucosal gene expression in patients with UC. *Gut* 67, 43-52.

[0463] Bannenberg, G.L., Chiang, N., Ariel, A., Arita, M., Tjonahen, E., Gotlinger, K.H., Hong, S., and Serhan, C.N. (2005). Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. *J. Immunol. Baltim. Md* 174, 4345-4355.

[0464] Bozaoglu, K., Bolton, K., McMillan, J., Zimmet, P., Jowett, J., Collier, G., Walder, K., and Segal, D. (2007). Chemerin Is a Novel Adipokine Associated with Obesity and Metabolic Syndrome. *Endocrinology* 148, 4687-4694.

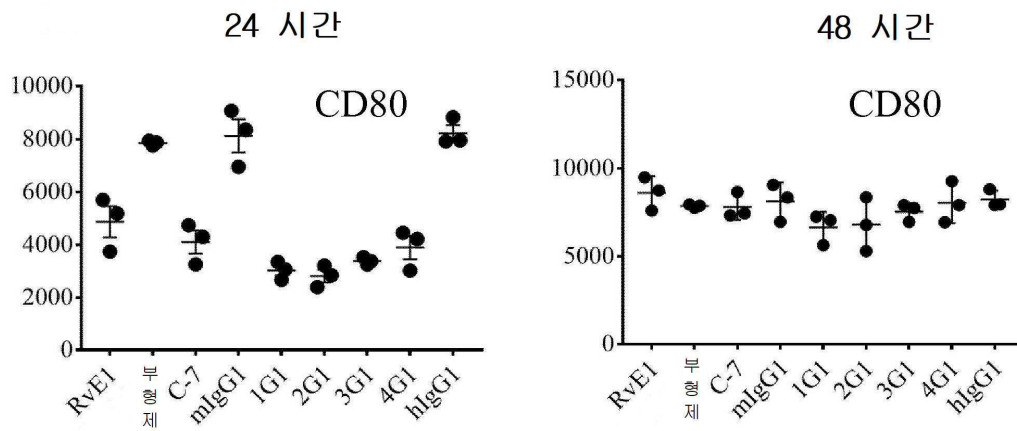
[0465] Buckley, C.D., Gilroy, D.W., and Serhan, C.N. (2014). Proresolving Lipid Mediators and Mechanisms in

the Resolution of Acute Inflammation. *Immunity* 40, 315-327.

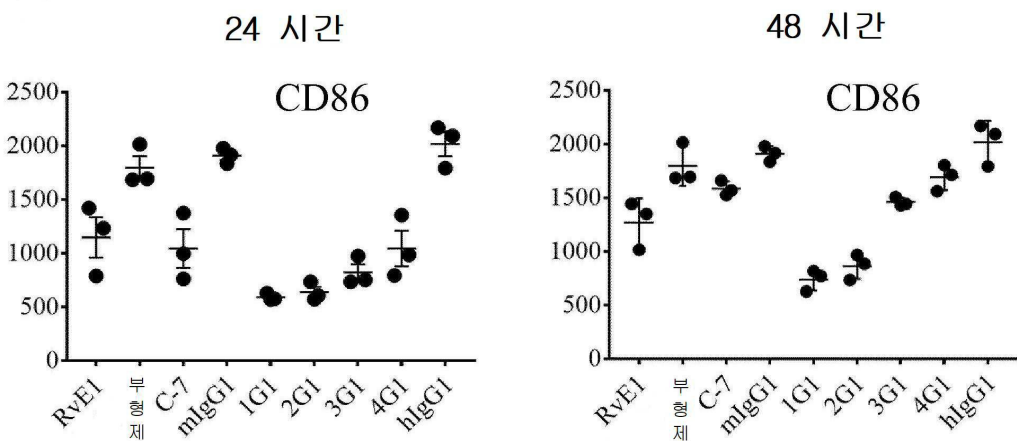
- [0466] Cash, J.L., et al., 2008. Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23. *J. Exp. Med.* 205, 767-775.
- [0467] Ernst, M.C., and Sinal, C.J. (2010). Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends Endocrinol. Metab.* 21, 660-667.
- [0468] Goralski, K.B., McCarthy, T.C., Hanniman, E.A., Zabel, B.A., Butcher, E.C., Parlee, S.D., Muruganandan, S., and Sinal, C.J. (2007). Chemerin, a Novel Adipokine That Regulates Adipogenesis and Adipocyte Metabolism. *J. Biol. Chem.* 282, 28175-28188.
- [0469] Ichim, G., and Tait, S.W.G. (2016). A fate worse than death: apoptosis as an oncogenic process. *Nat. Rev. Cancer* 16, 539-548.
- [0470] Kaur, J., Adya, R., Tan, B.K., Chen, J., and Randeva, H.S. (2010). Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells: Chemerin-induced endothelial angiogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 391, 1762-1768.
- [0471] Peyrassol, X., Laeremans, T., Gouwy, M., Lahura, V., Debulpaep, M., Damme, J.V., Steyaert, J., Parmentier, M., and Langer, I. (2016). Development by Genetic Immunization of Monovalent Antibodies (Nanobodies) Behaving as Antagonists of the Human ChemR23 Receptor. *J. Immunol.* 196, 2893-2901.
- [0472] Roh, S., Song, S.-H., Choi, K.-C., Katoh, K., Wittamer, V., Parmentier, M., and Sasaki, S. (2007). Chemerin--a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 362, 1013-1018.
- [0473] Samson, M., Edinger, A.L., Stordeur, P., Rucker, J., Verhasselt, V., Sharron, M., Govaerts, C., Mollereau, C., Vassart, G., Doms, R.W., et al. (1998). ChemR23, a putative chemoattractant receptor, is expressed in monocyte-derived dendritic cells and macrophages and is a coreceptor for SIV and some primary HIV-1 strains. *Eur. J. Immunol.* 28, 1689-1700.
- [0474] Sell, H., Laurencikienė, J., Taube, A., Eckardt, K., Cramer, A., Horrigs, A., Arner, P., and Eckel, J. (2009). Chemerin Is a Novel Adipocyte-Derived Factor Inducing Insulin Resistance in Primary Human Skeletal Muscle Cells. *Diabetes* 58, 2731-2740.
- [0475] Serhan, C.N. (2014a). Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* 510, 92-101.
- [0476] Serhan, C.N. (2014b). Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* 510, 92-101.
- [0477] Sulciner, M.L., Serhan, C.N., Gilligan, M.M., Mudge, D.K., Chang, J., Gartung, A., Lehner, K.A., Bielenberg, D.R., Schmidt, B., Dalli, J., et al. (2017). Resolvins suppress tumor growth and enhance cancer therapy. *J. Exp. Med.* jem.20170681.
- [0478] Watts, S.W., Dorrance, A.M., Penfold, M.E., Rourke, J.L., Sinal, C.J., Seitz, B., Sullivan, T.J., Charvat, T.T., Thompson, J.M., Burnett, R., et al. (2013). Chemerin connects fat to arterial contraction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 33, 1320-1328.
- [0479] Wittamer, V., Franssen, J.-D., Vulcano, M., Mirjolet, J.-F., Poul, E.L., Migeotte, I., Brézillon, S., Tyldesley, R., Blanpain, C., Detheux, M., et al. (2003). Specific Recruitment of Antigen-presenting Cells by Chemerin, a Novel Processed Ligand from Human Inflammatory Fluids. *J. Exp. Med.* 198, 977-985.
- [0480] Zabel, B.A., Rott, A., and Butcher, E.C. (2015). Leukocyte chemoattractant receptors in human disease pathogenesis. *Annu. Rev. Pathol.* 10, 51-81.

도면

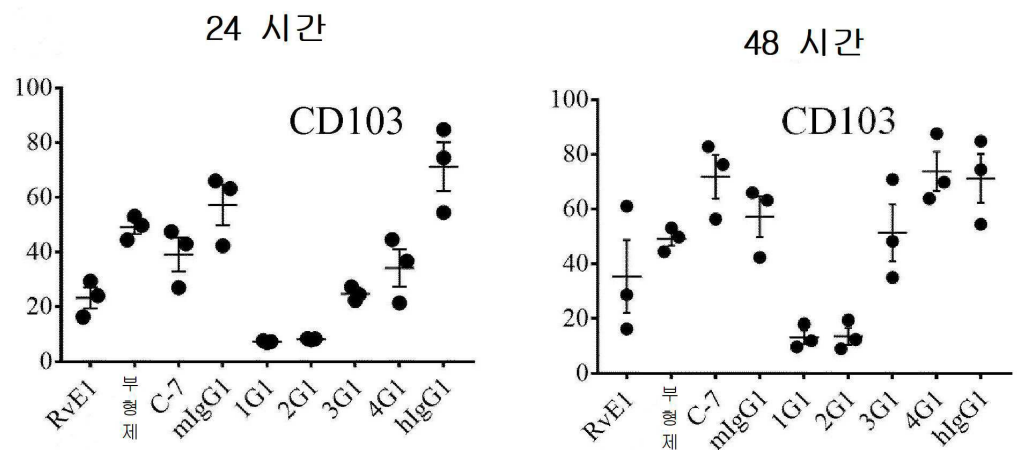
도면1a



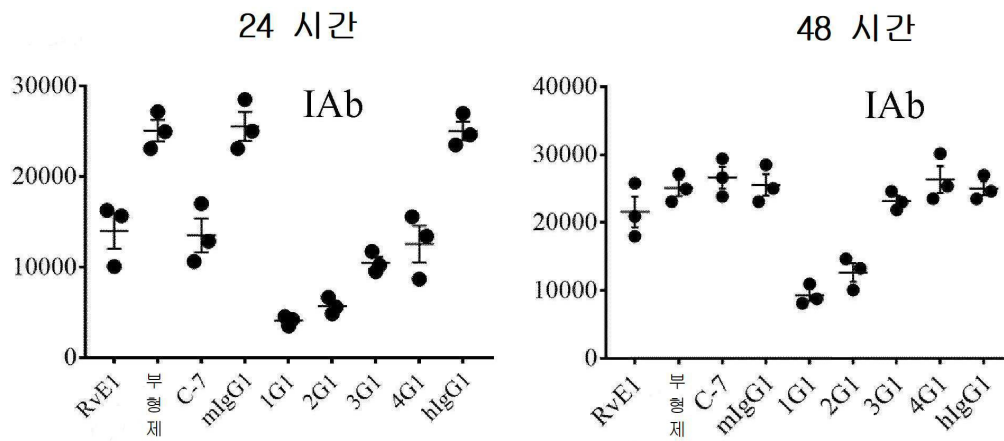
도면1b



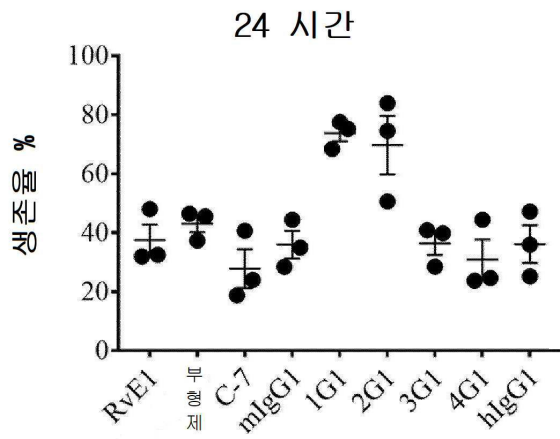
도면1c



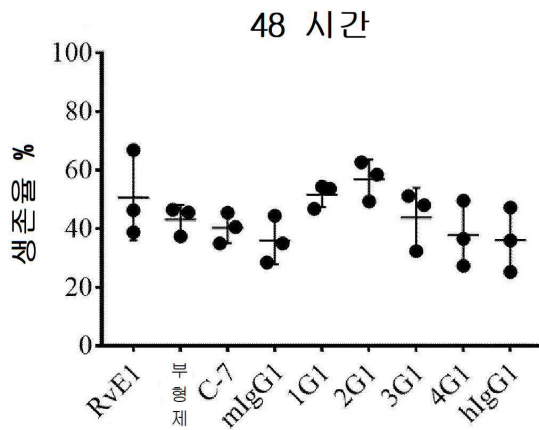
도면1d



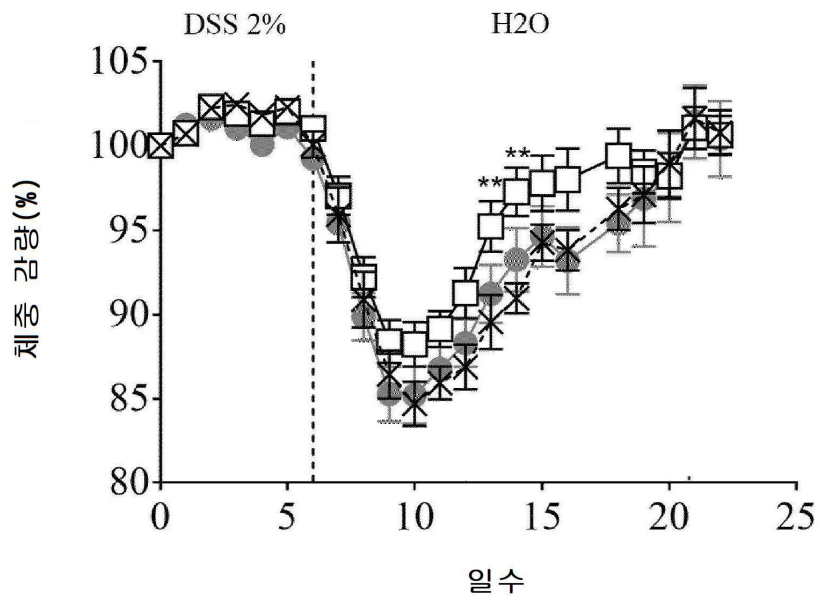
도면1e



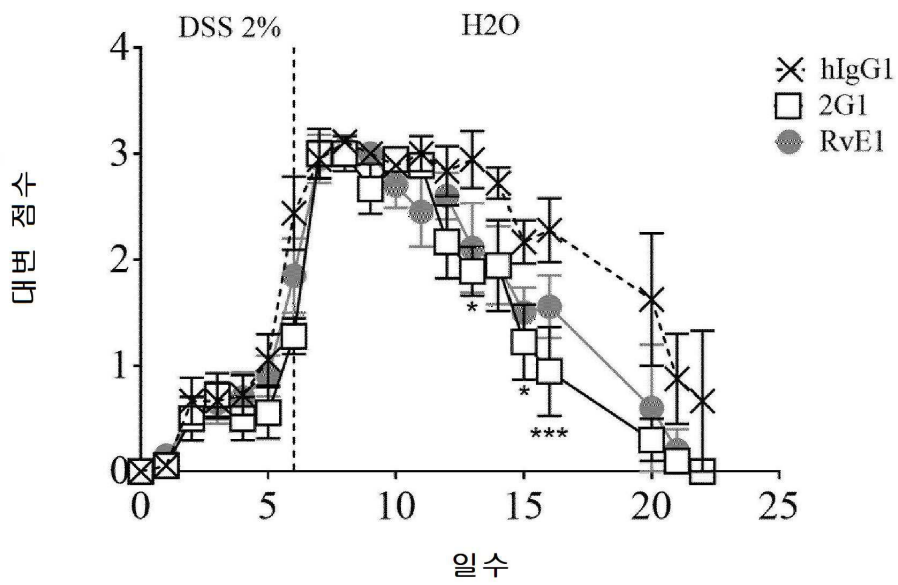
도면1f



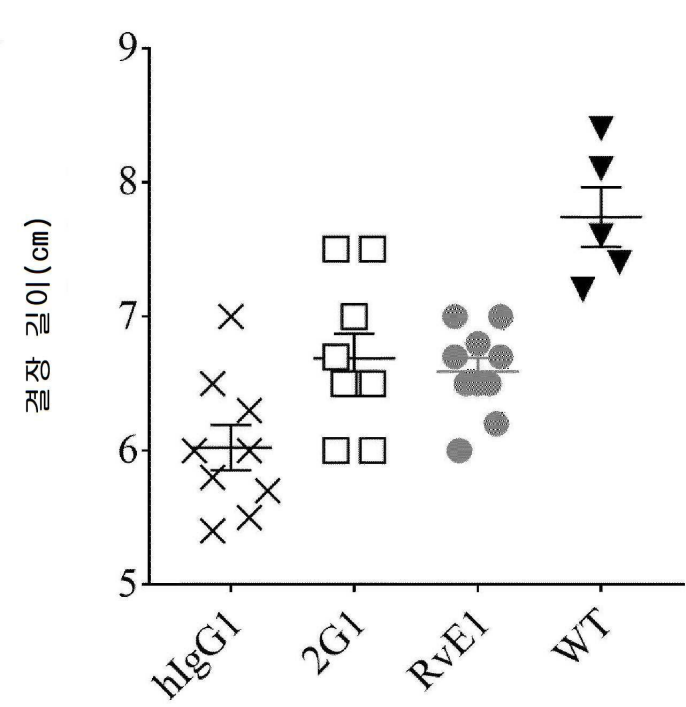
도면2a



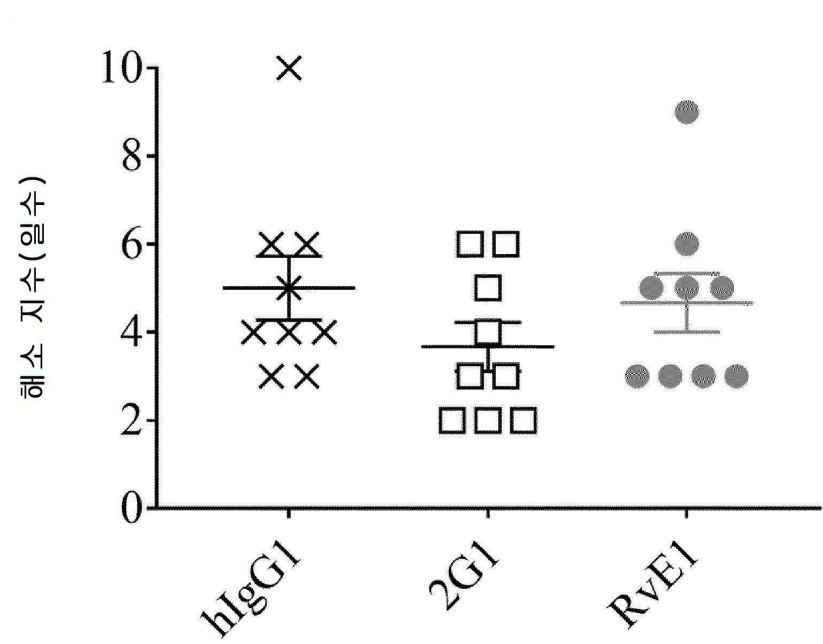
도면2b



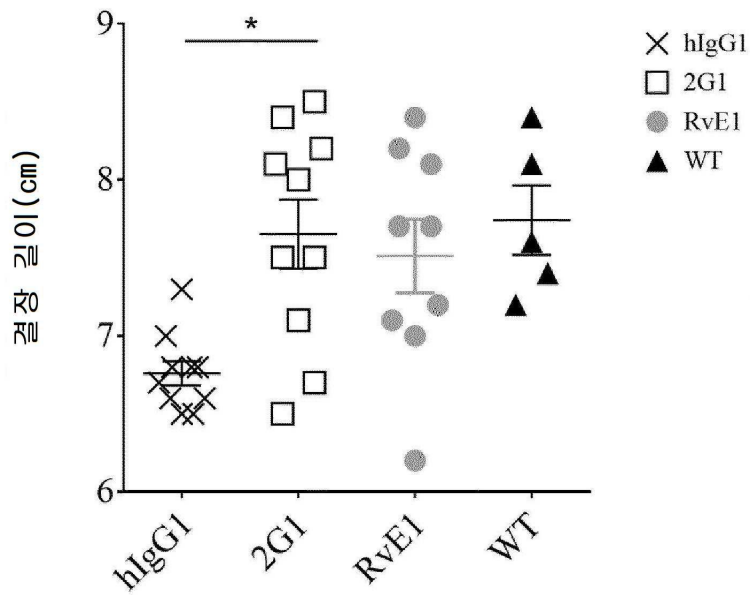
도면2c



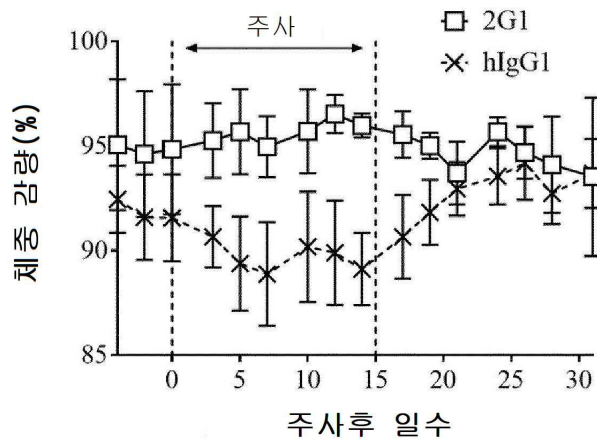
도면2d



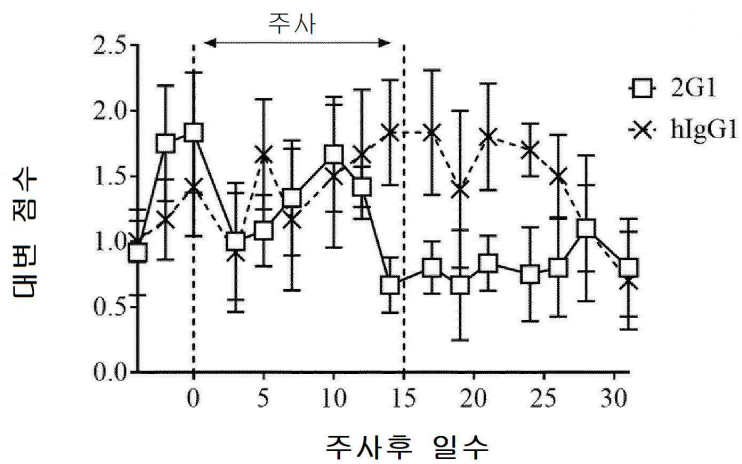
도면3



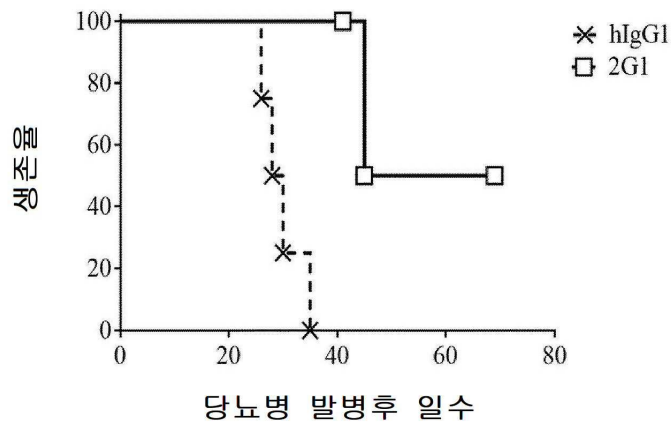
도면4a



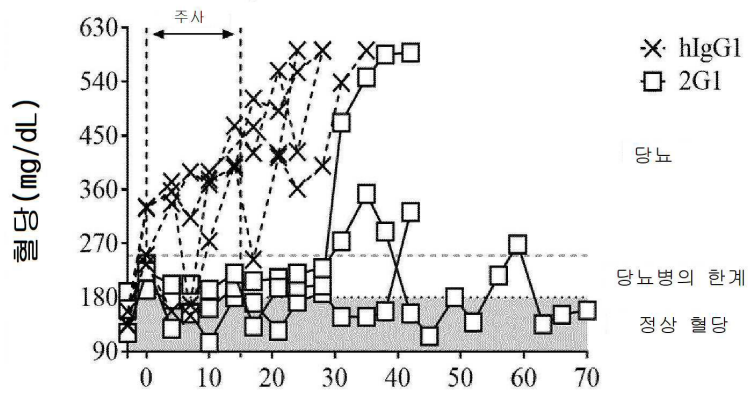
도면4b



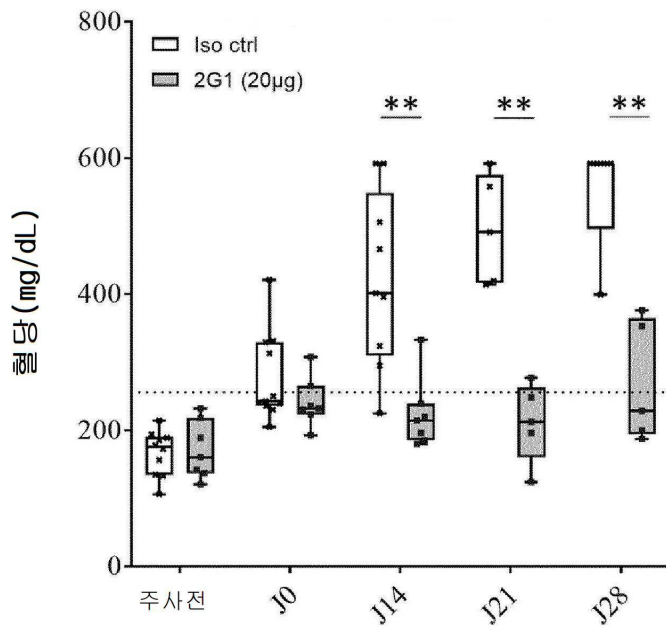
도면5a



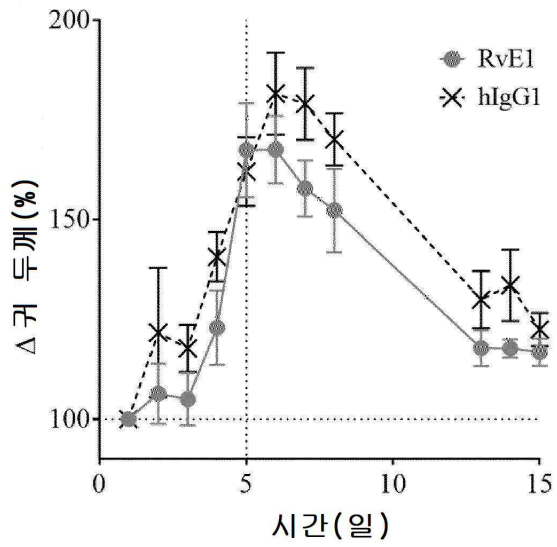
도면5b



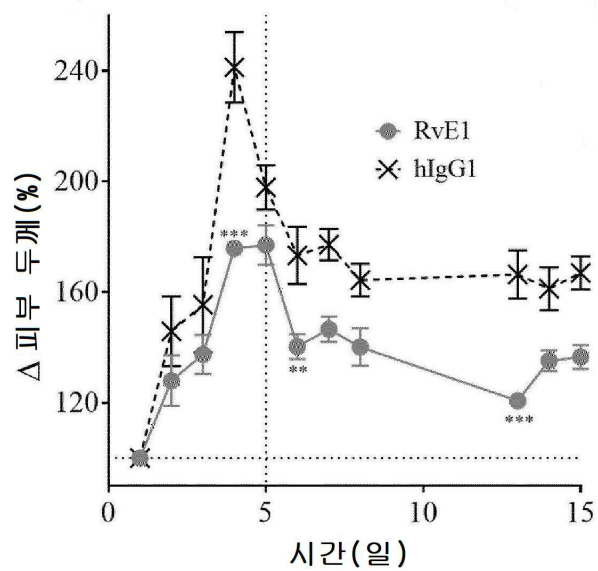
도면5c



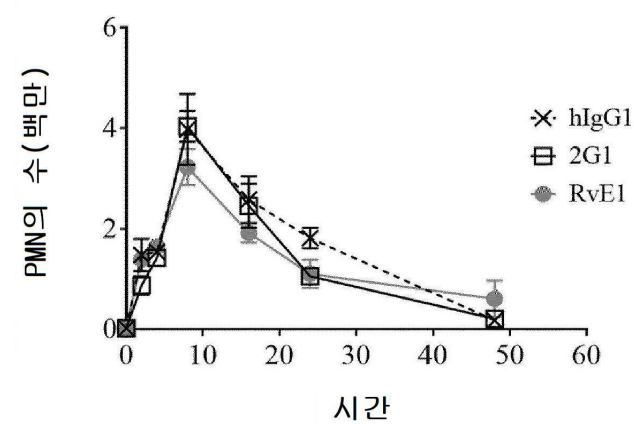
도면6a



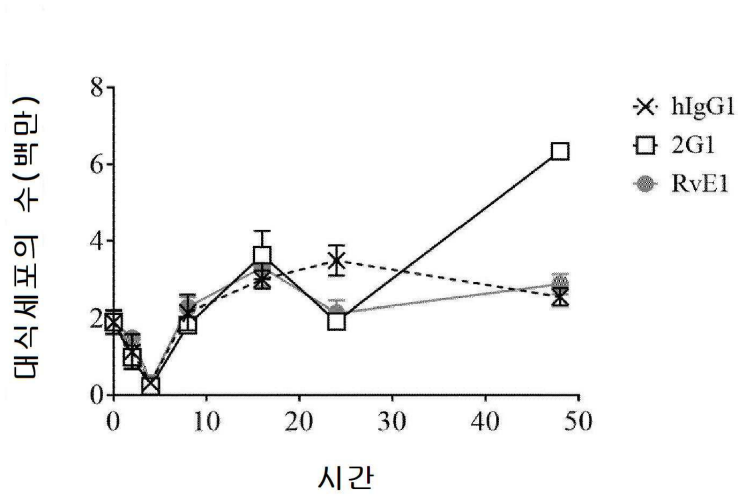
도면6b



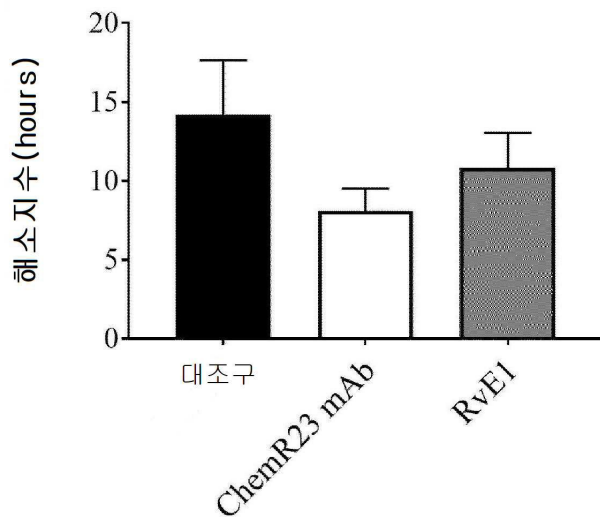
도면7a



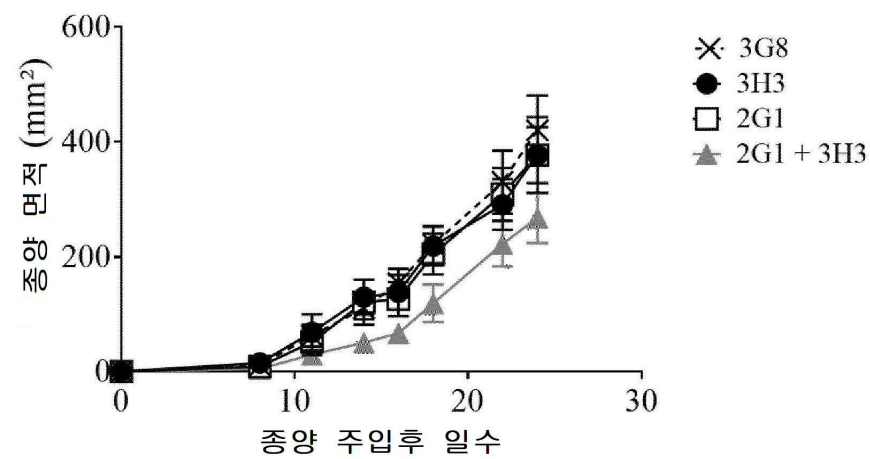
도면7b



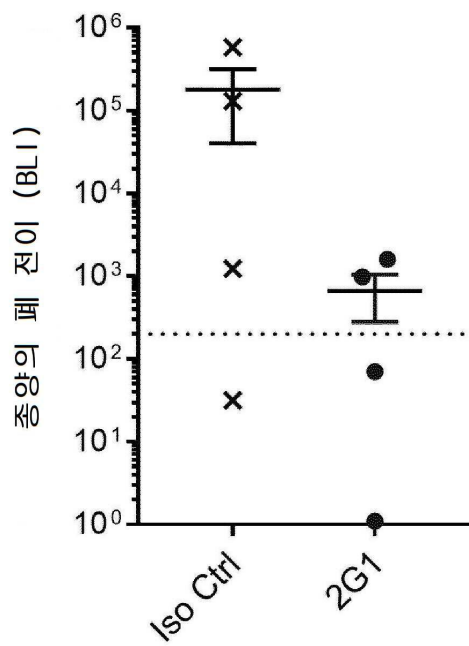
도면7c



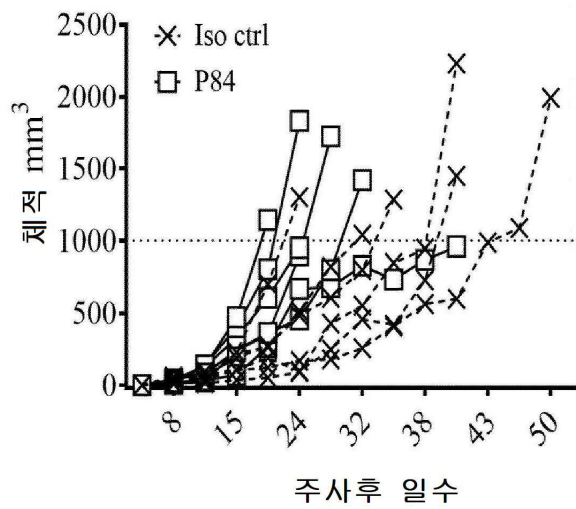
도면8a



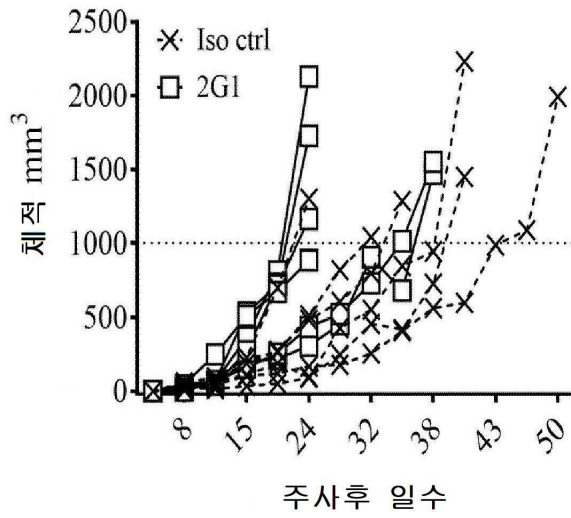
도면8b



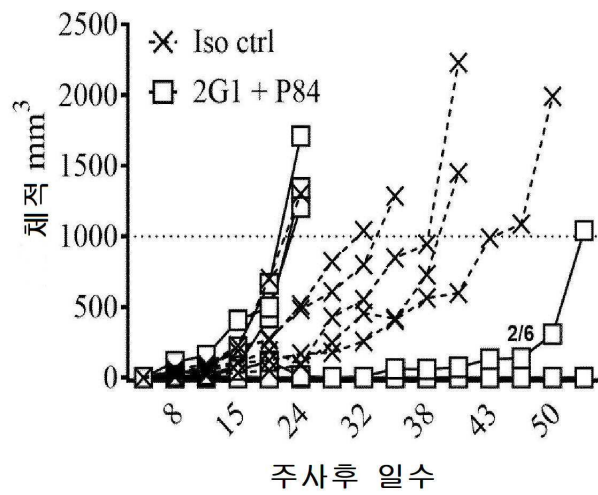
도면9a



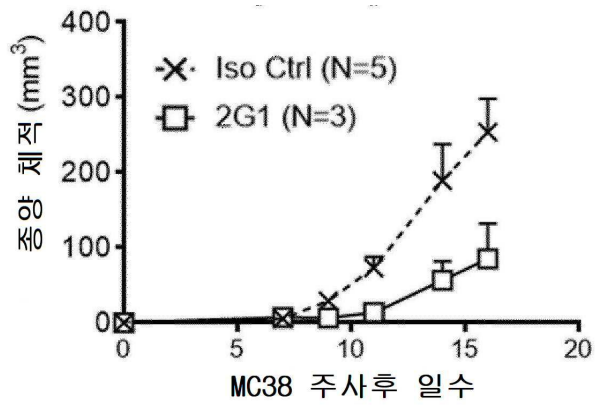
도면9b



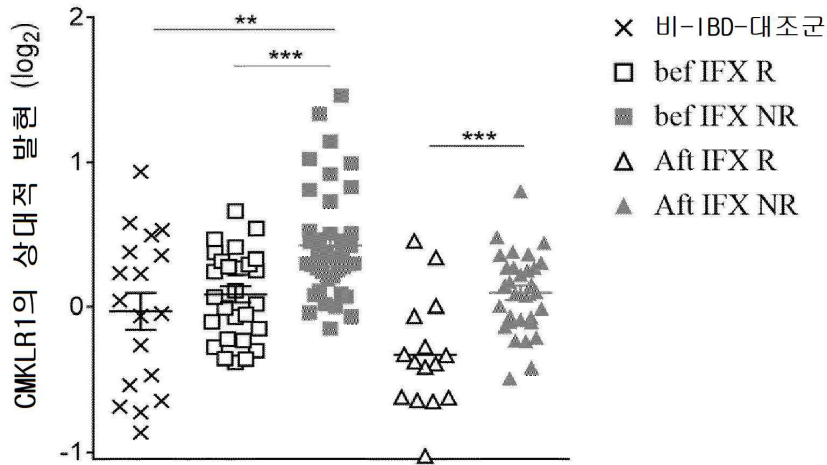
도면9c



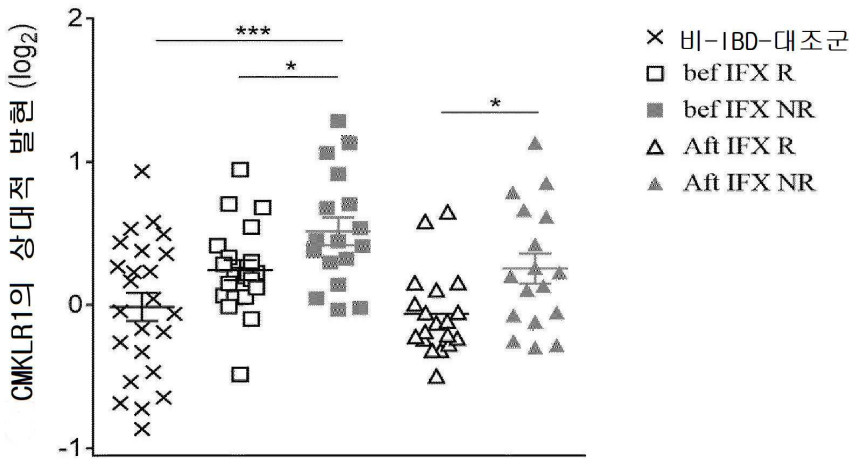
도면9d



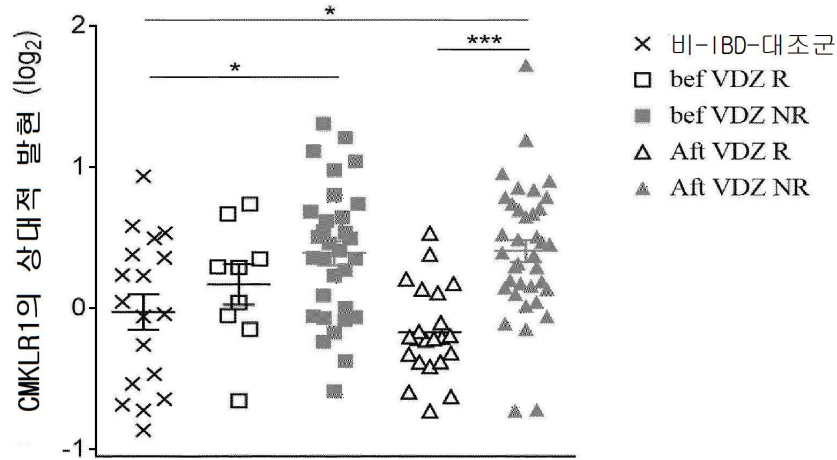
도면10a



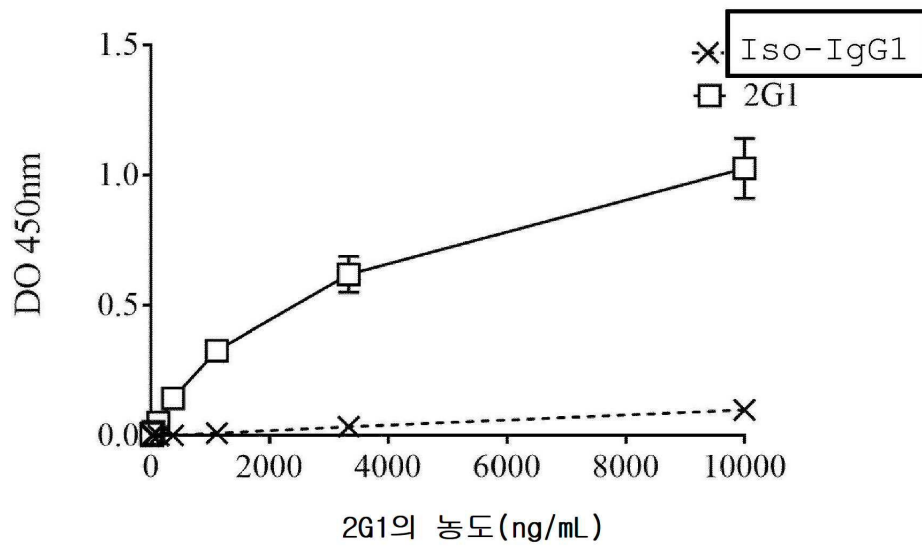
도면10b



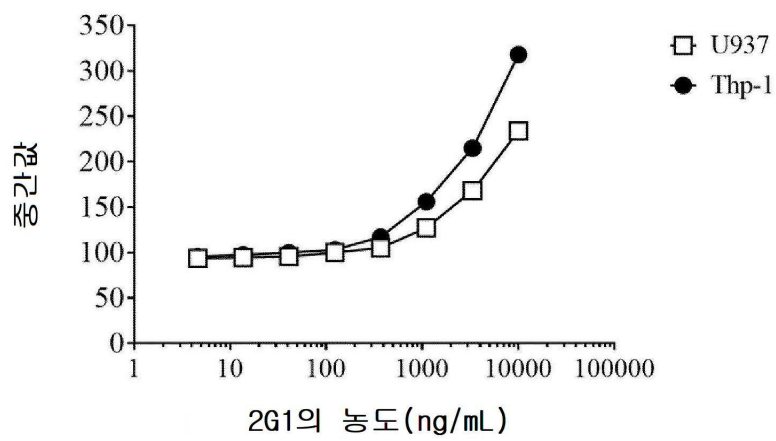
도면11



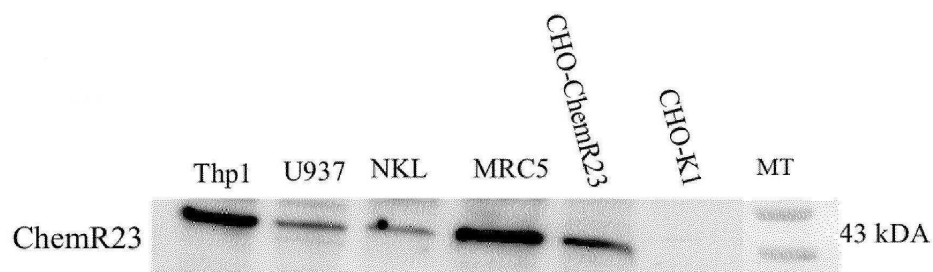
도면12



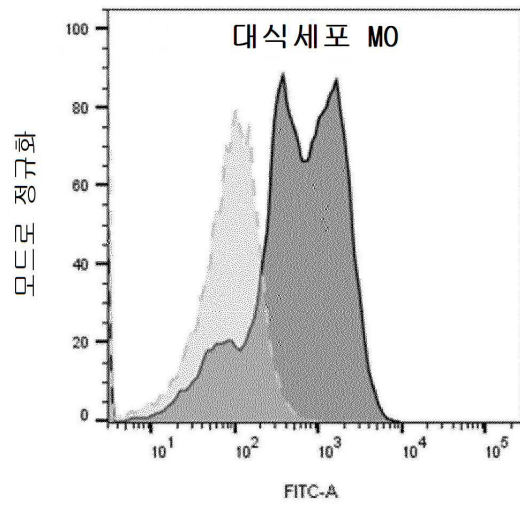
도면13a



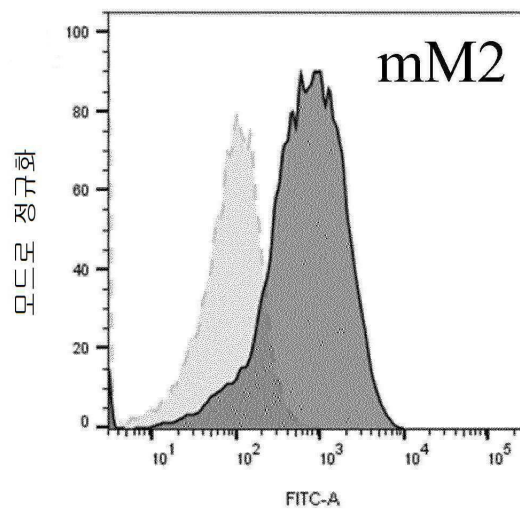
도면13b



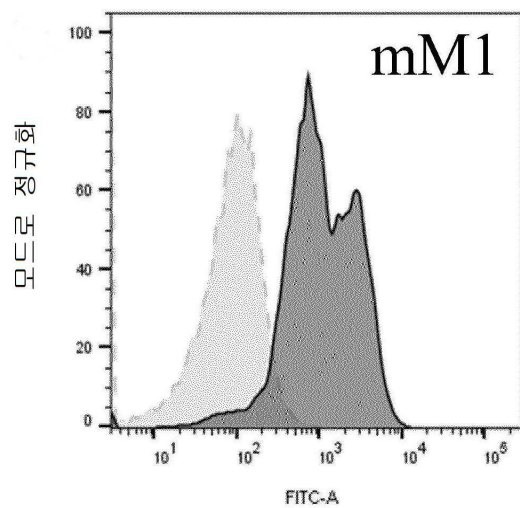
도면14a



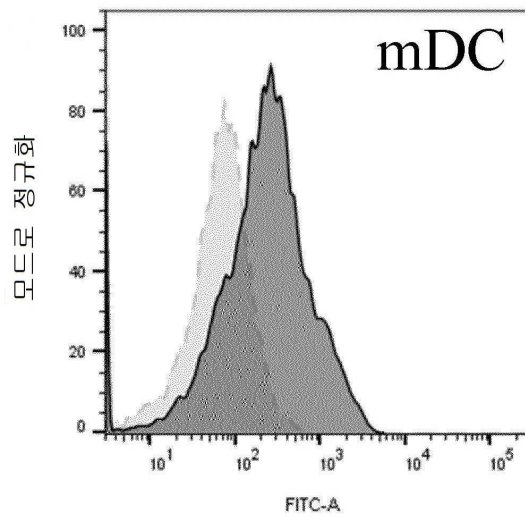
도면14b



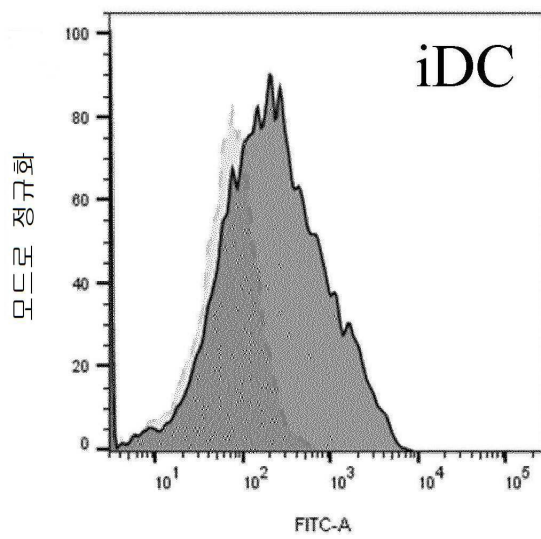
도면14c



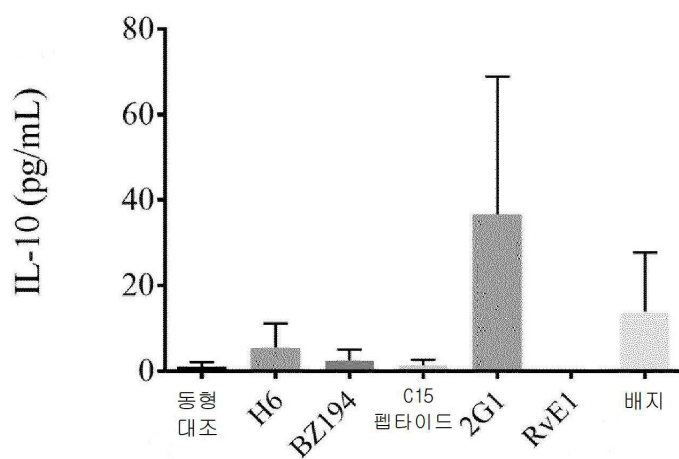
도면14d



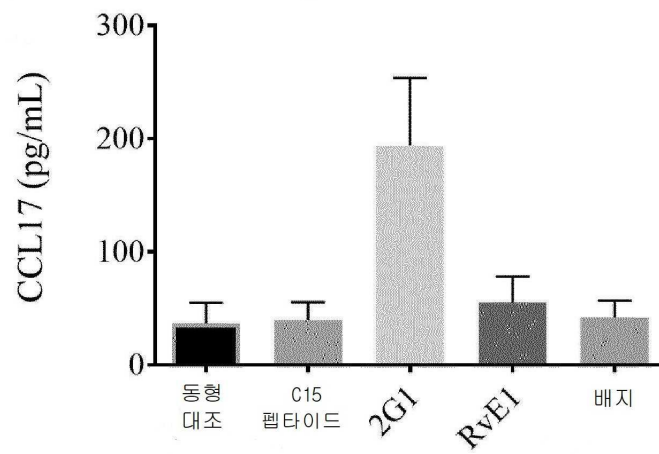
도면14e



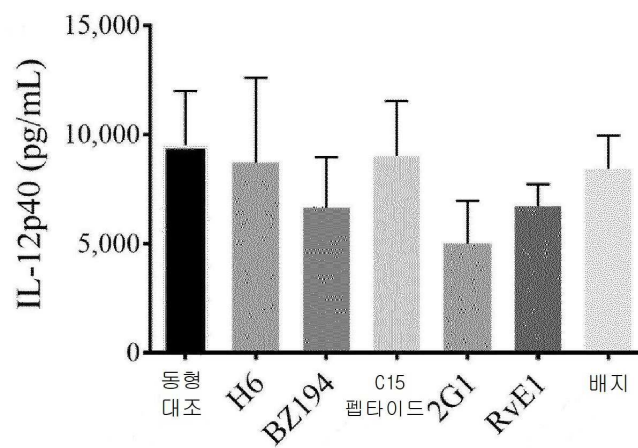
도면15a



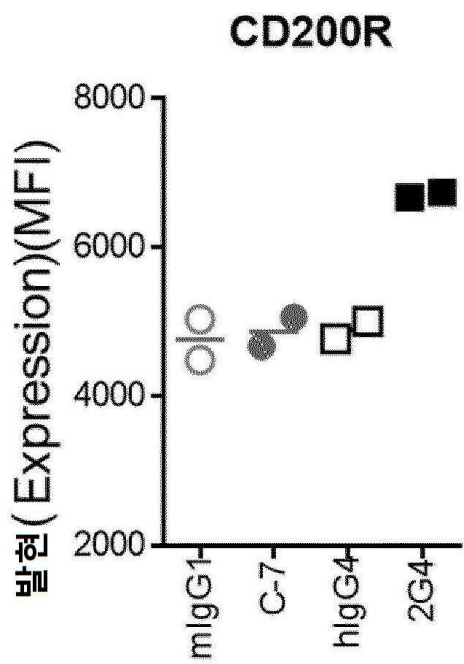
도면15b



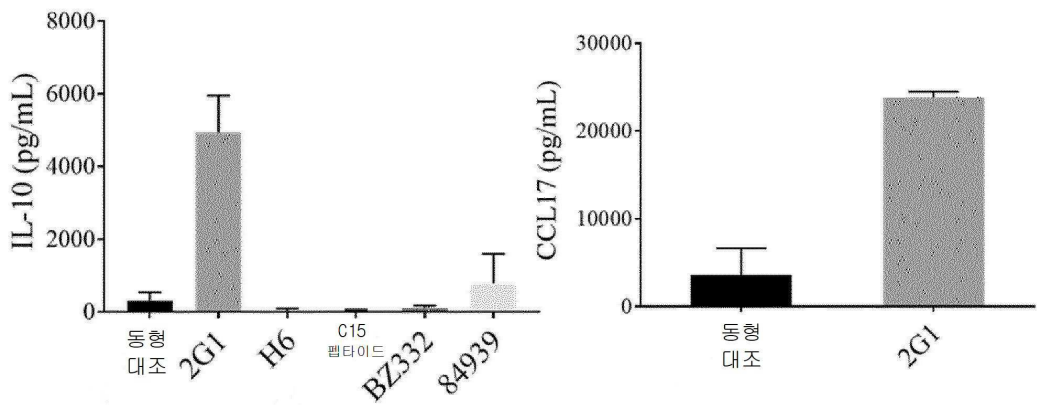
도면15c



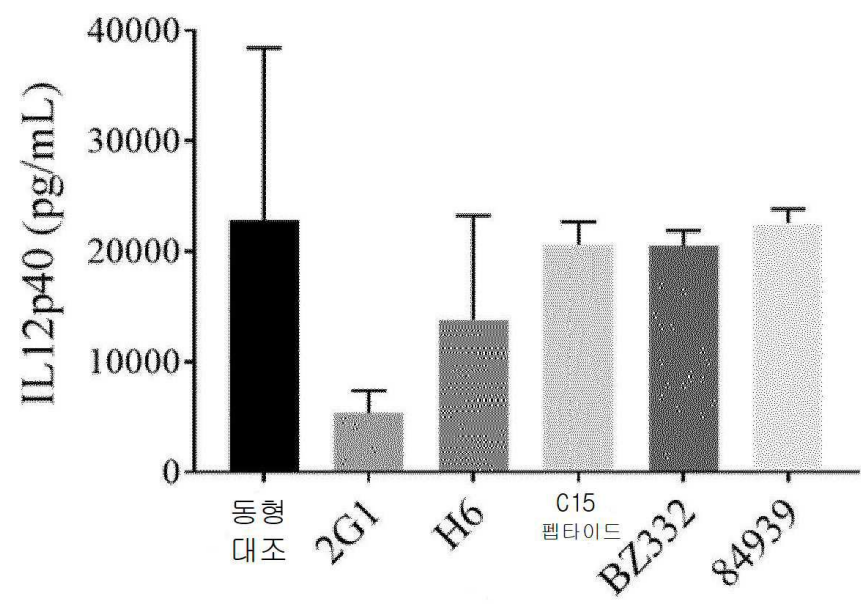
도면16a



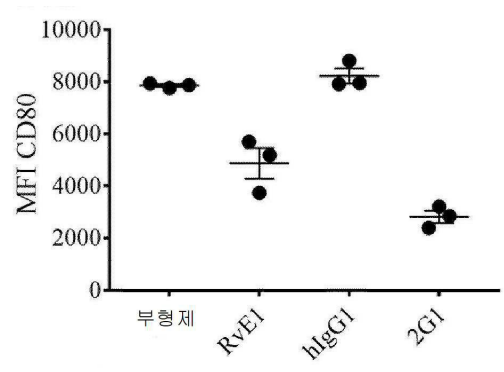
도면16b



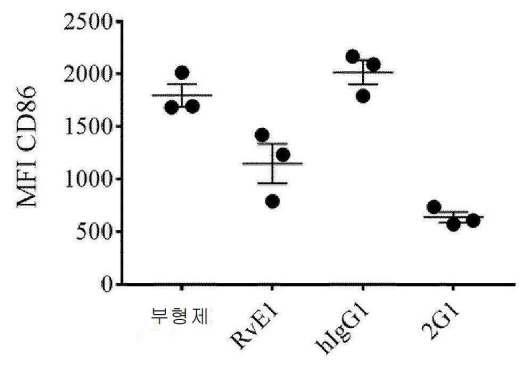
도면16c



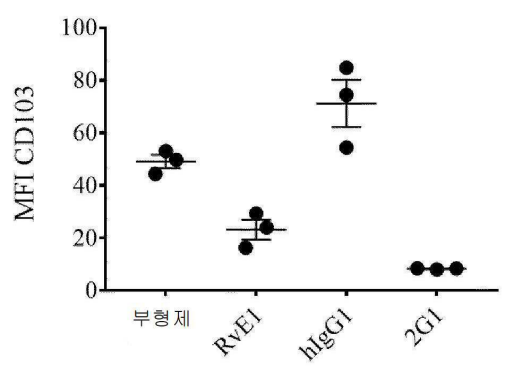
도면17a



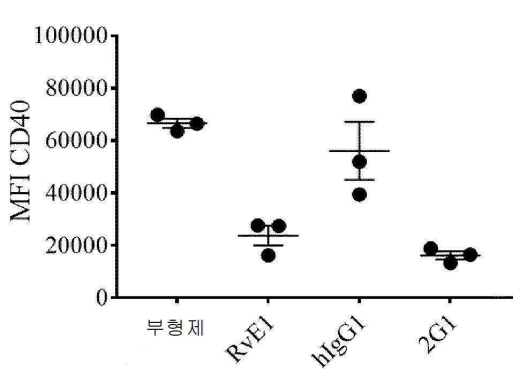
도면17b



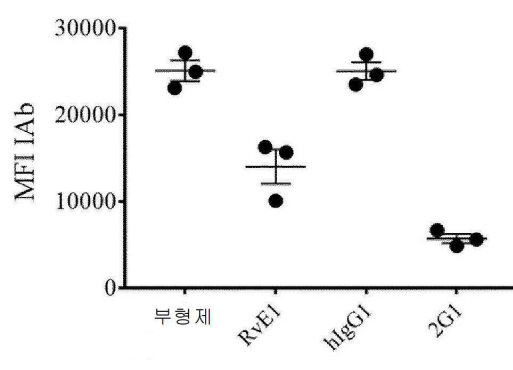
도면17c



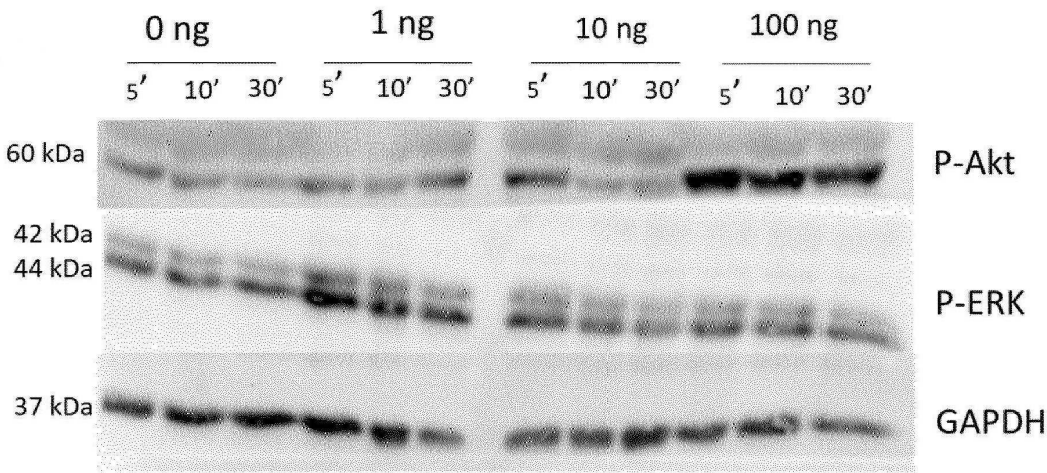
도면17d



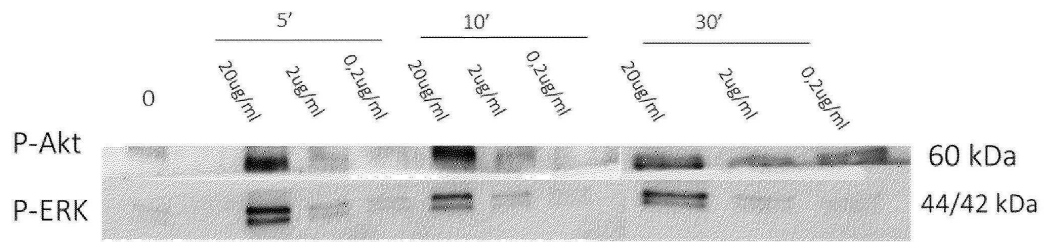
도면17e



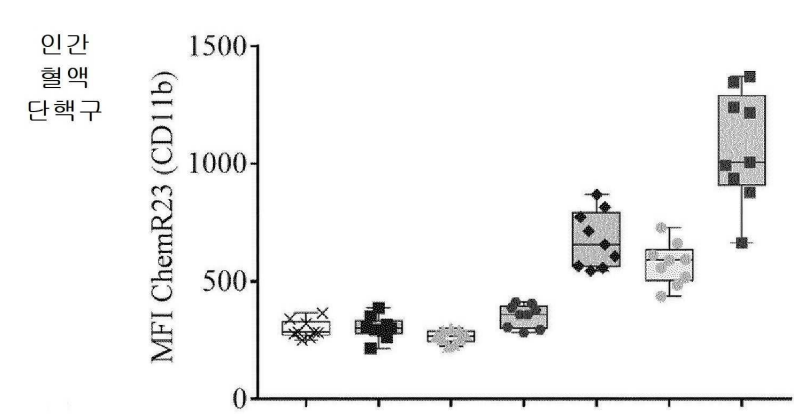
도면18a



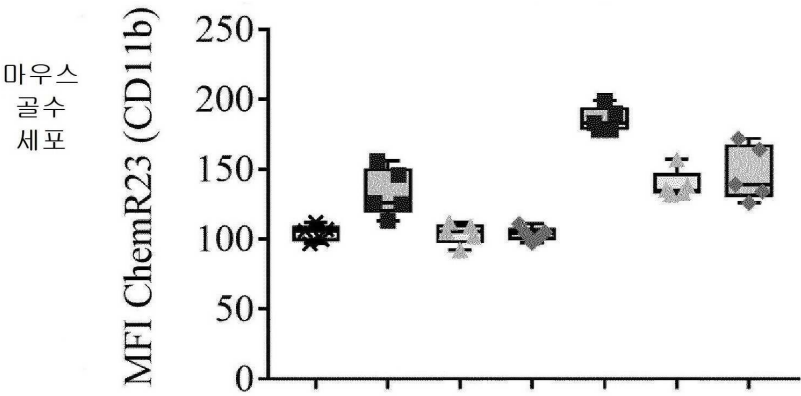
도면18b



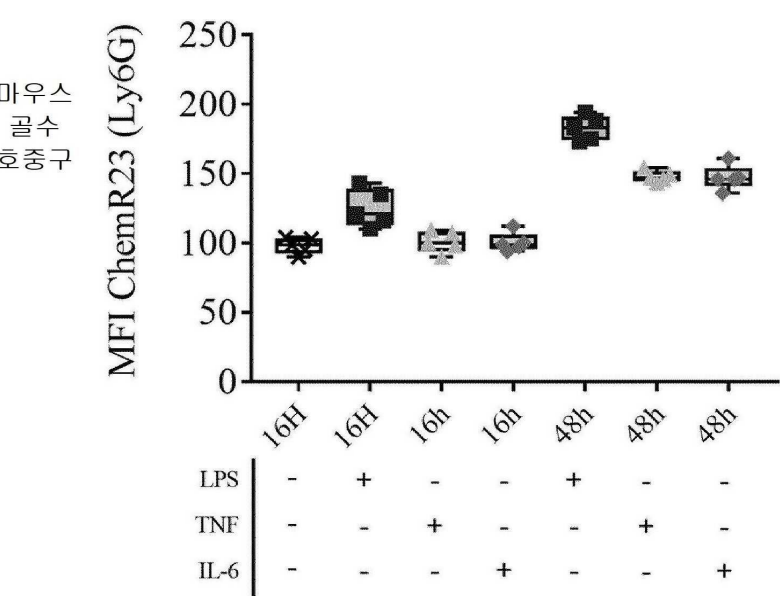
도면19a



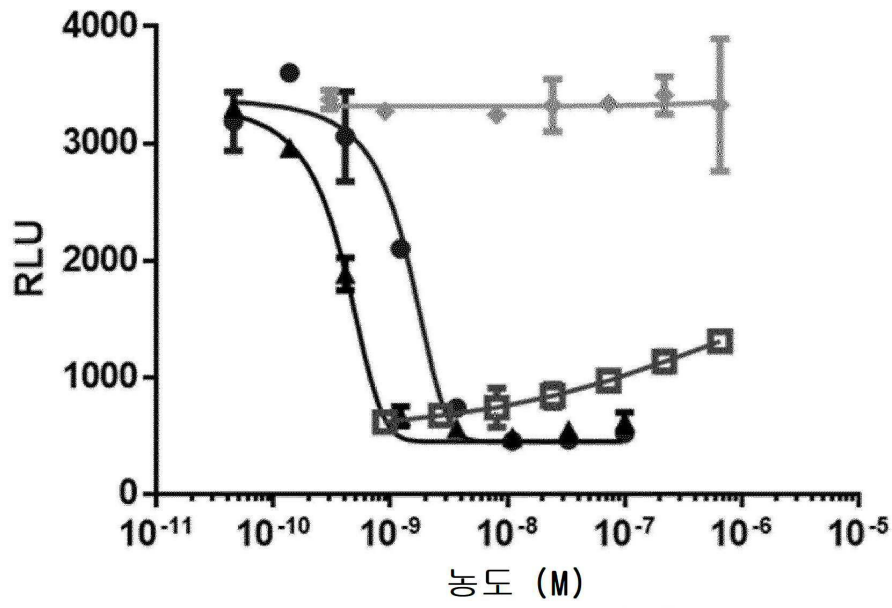
도면19b



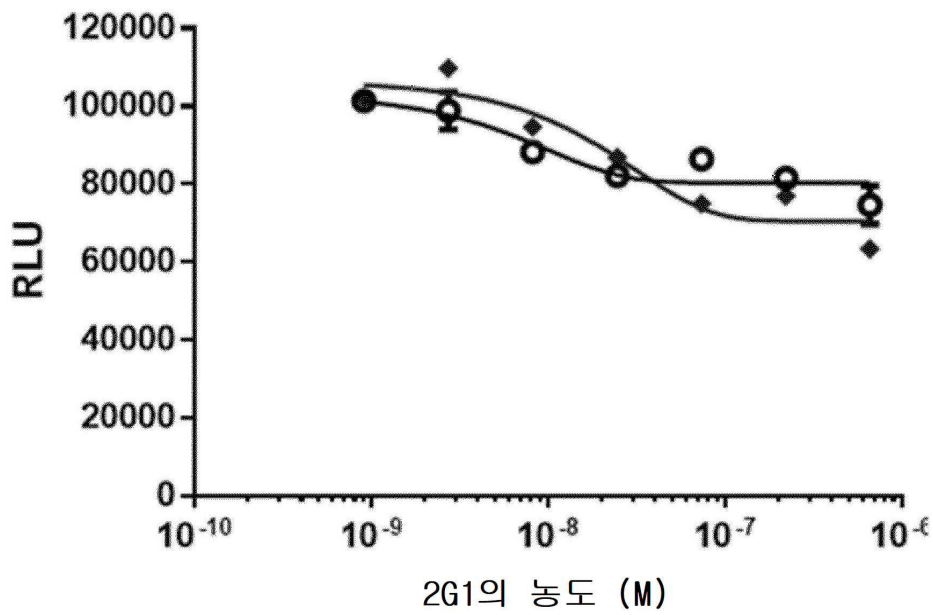
도면19c



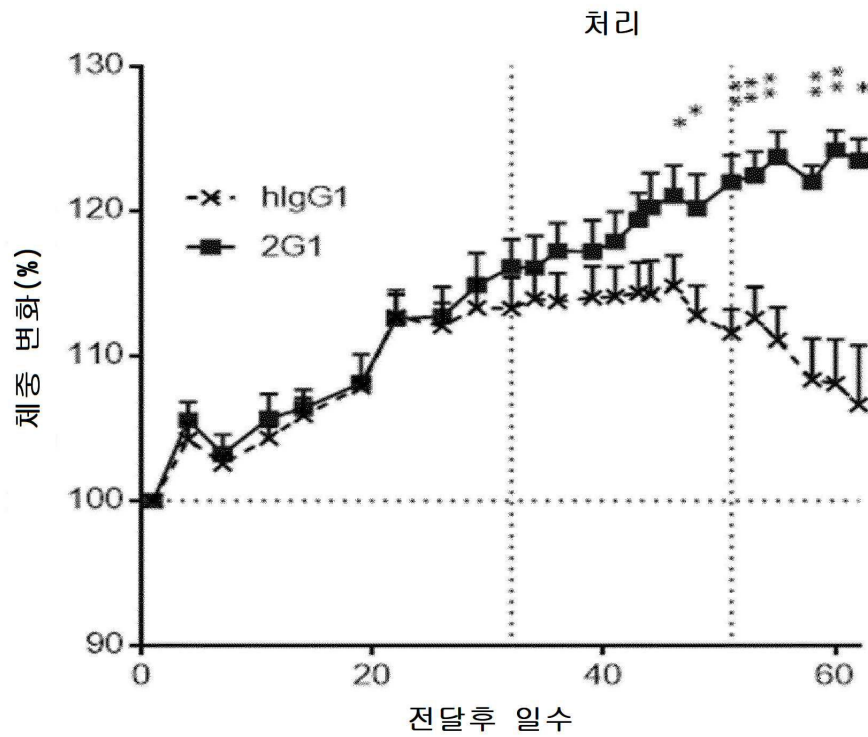
도면20a



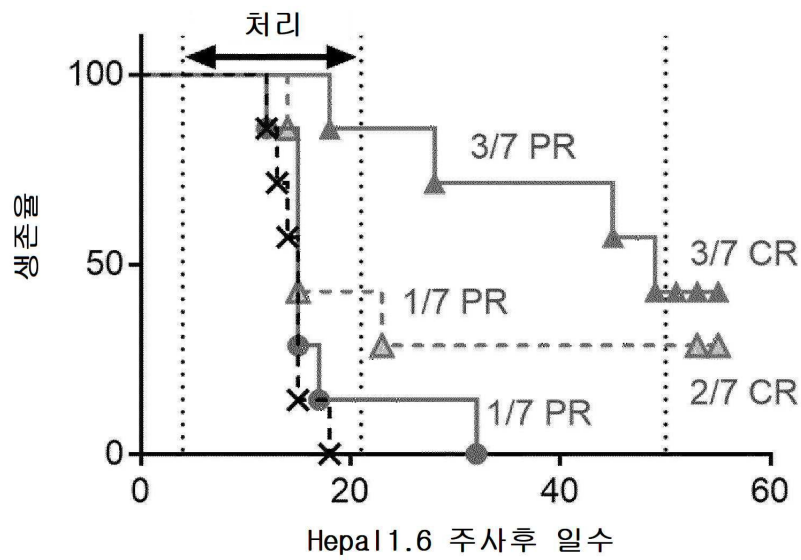
도면20b



도면21



도면22



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> OSE IMMUNOTHERAPEUTICS

<120> ANTI-CHEMOKIN LIKE RECEPTOR 1 ANTIBODIES AND THEIR THERAPEUTIC APPLICATIONS

<130> IP20203895FR

<140> PCT/EP2019/xxxxx

<141> 2019-04-03

<150> EP18305395.8

<151> 2018-04-03

<160> 152

<170> KopatentIn 2.0

<210> 1

<211> 373

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 1

Met Arg Met Glu Asp Glu Asp Tyr Asn Thr Ser Ile Ser Tyr Gly Asp
1 5 10 15

Glu Tyr Pro Asp Tyr Leu Asp Ser Ile Val Val Leu Glu Asp Leu Ser
20 25 30

Pro Leu Glu Ala Arg Val Thr Arg Ile Phe Leu Val Val Val Tyr Ser
35 40 45

Ile Val Cys Phe Leu Gly Ile Leu Gly Asn Gly Leu Val Ile Ile Ile
50 55 60

Ala Thr Phe Lys Met Lys Lys Thr Val Asn Met Val Trp Phe Leu Asn
65 70 75 80

Leu Ala Val Ala Asp Phe Leu Phe Asn Val Phe Leu Pro Ile His Ile
85 90 95

Thr Tyr Ala Ala Met Asp Tyr His Trp Val Phe Gly Thr Ala Met Cys
100 105 110

Lys Ile Ser Asn Phe Leu Leu Ile His Asn Met Phe Thr Ser Val Phe
115 120 125

Leu Leu Thr Ile Ile Ser Ser Asp Arg Cys Ile Ser Val Leu Leu Pro
130 135 140

Val Trp Ser Gln Asn His Arg Ser Val Arg Leu Ala Tyr Met Ala Cys

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

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

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

Ala Leu Ser Glu Asp Thr Gly His Ser Ser Tyr Pro Ser His Arg Ser
 340 345 350
Phe Thr Lys Met Ser Ser Met Asn Glu Arg Thr Ser Met Asn Glu Arg
 355 360 365
Glu Thr Gly Met Leu
 370

<210> 2

<211> 18

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 2

Glu Leu His His Thr Ala Met Pro Gly Ser Val Phe Ser Leu Gly Leu

1 5 10 15

Pro Leu

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 3

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 4

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 5

Ile Asn Arg Tyr Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 6

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 6

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

1 5 10 15

Gly

<210> 7

<211> 12

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 7

Pro Arg Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Ser

1 5 10

<210> 8

<211>

> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> S is selected among L or I

<400> 8

Leu Xaa Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Ser

1 5 10

<210> 9

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 9

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

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

20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Arg Arg Leu Glu Leu Val

35 40 45
Ala Thr Ile Asn Arg Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser 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 Met Tyr Tyr Cys

85 90 95
Pro Arg Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Ser Trp Gly Gln Gly

100 105 110
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 10

<211> 140

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 10

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

1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Glu Val Gln Leu Val Ala Ser Gly Gly Gly Leu

20 25 30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Arg

50 55 60

Arg Leu Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Arg Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95
Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Met Tyr Tyr Cys Pro Arg Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp
115 120 125
Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
130 135 140

<210> 11

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 11

Ser Ser Val Ser Phe

1 5

<210> 12

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 12

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Met His

1 5 10

<210> 13

<211> 3

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 13

Asp Thr Thr

1

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 14

Asp Thr Thr Lys Leu Thr Ser

1 5

<210> 15

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 15

Gln Gln Trp Asn Ser Lys Pro Pro Leu Thr

1 5 10

<210> 16

<211> 108

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 16

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 Phe Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Phe Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser Lys Pro Pro Leu

85 90 95
 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 100 105
 <210> 17
 <211> 129
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 17
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met
 20 25 30
 Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser
 35 40 45
 Ser Val Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro
 50 55 60
 Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Thr Lys Leu Thr Ser Gly Val Pro Ala
 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Phe Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
 85 90 95
 Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn
 100 105 110
 Ser Lys Pro Pro Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 115 120 125
 Arg

<210> 18
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 18

Pro Tyr His Thr Leu Asn Leu Leu Glu Leu His His Thr Ala Met Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala

<210> 19

<211> 26

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected among E or Q

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is selected among A, E or Q

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is selected among G, A or S

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is selected among L or E

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is selected among V or L

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is selected among Q or K

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa is selected among P or K

<220><221> misc_feature

```

<222> (17)..(17)
<223> Xaa is selected among G or A
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Xaa is selected among L or V
<220><221> misc_feature
<222>
> (20)..(20)
<223> Xaa is selected among K, R or V
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Xaa is selected among L or V
<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Xaa is selected among A or K
<400> 19
Xaa Val Gln Leu Val Xaa Ser Gly Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Gly
1          5          10          15
Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Ser Cys Xaa Ala Ser
          20          25
<210> 20
<211> 119
<212> PRT
<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence
<400> 20
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
          20          25          30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Val
          35          40          45
Ala Thr Ile Asn Arg Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro 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

Pro Arg Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Ser Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 21

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ile Asn Arg Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala 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

Pro Lys Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Ser Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 22

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 22

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ile Asn Arg Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala 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

Pro Lys Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Ser Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 23

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
Ser Thr Ile Ser Arg Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala 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
Pro Lys Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 24

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 24

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala 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 Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 25

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala 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 Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Ser Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 26

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala 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 Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Glu Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 27

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

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 28

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 28

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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Arg Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Ser Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 29

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 29

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

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

115

<210> 30

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 30

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile 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
Pro Arg Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 31

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 31

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 Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile 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 Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Ser Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 32

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 32

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 Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile 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 Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 33

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 33

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 Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Ser Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 34

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 34

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 Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Asn Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly 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 Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Glu Ser Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 35

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 35

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

Gln Gly 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 Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Thr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 36

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 36

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

50

55

60

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

65

70

75

80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Pro Arg Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Ser Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 37

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 37

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Pro Arg Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Ser Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 38

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Thr Ile Asn Arg Tyr Gly Gly Asn Pro Tyr Tyr Ala Gln Gly Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Pro Arg Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Ser Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 39

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 39

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
Gly Thr Ile Asn Arg Tyr Gly Gly Asn Pro Tyr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 40

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 40

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

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

115

<210> 41

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 41

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Ser Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 42

<211> 119

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 42

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

1 5 10 15

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 43

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 43

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

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

100 105

<210> 44

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 44

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 Ser Val Ser Phe Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 45

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 45

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 Ser Val Ser Phe Leu

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45
 Asp Ala Thr Lys Leu Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80

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

<210> 46

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 46

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 Ser Val Ser Phe Leu

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 47

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 47

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 Ser Val Ser Phe Leu

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gln Ser Lys Pro Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 48

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 48

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 Gly Ile Ser Phe Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

<210> 49

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 49

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 Gly Ile Ser Ser Leu
 20 25 30
 Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr
 35 40 45
 Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

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

<210> 50

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 50

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

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

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

<210> 51

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 51

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

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

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

100 105

<210> 52

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 52

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Leu

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Ala Thr Lys Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser Lys Pro Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 53

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 53

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Leu

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 54

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 54

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Phe Leu
 20 25 30

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

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

<210> 55

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 55

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Leu

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Gln Ser Leu Pro Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 56

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 56

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 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu

65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser Lys Pro Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 57

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 57

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 Phe Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu

65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser Lys Pro Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 58

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 58

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

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

<210> 59

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 59

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gln Ser Lys Pro Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 60

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 60

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 Phe Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gln Ser Lys Pro Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 61

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 61

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 Tyr Leu

20 25 30

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

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

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

<210> 62

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 62

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 63

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 63

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 64

<211> 10

<212>

> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 64

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 65

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 65

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Ala Met Asn

1 5 10

<210> 66

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 66

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

1 5 10 15

Gly

<210> 67

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 67

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

1 5 10 15

Gly

<210> 68

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 68

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

1 5 10 15

Gly

<210> 69

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 69

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

1 5 10 15

Gly

<210> 70

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 70

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

1 5 10 15

Gly

<210> 71

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 71

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

1 5 10 15

Gly

<210> 72

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 72

Thr Ile Asn Arg Tyr Gly Gly Asn Pro Tyr Tyr Ala Gln Gly Phe Thr

1 5 10 15

Gly

<210> 73

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is selected among I or L

<400> 73

Leu Xaa Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Glu Ser

1 5 10

<210> 74

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is selected among I or L

<400> 74

Leu Xaa Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Thr

1 5 10

<210> 75

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is selected among I or L

<400> 75

Leu Xaa Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Glu Thr

1 5 10

<210> 76

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 76

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Met His

1 5 10

<210> 77

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 77

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Leu His

1 5 10

<210> 78

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 78

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 79

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 79

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 80

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 80

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Phe Leu His

1 5 10

<210> 81

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 81

Asp Ala Thr Lys Leu Thr Ser

1 5

<210> 82

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 82

Asp Ala Ser Lys Leu Thr Ser

1 5

<210> 83

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 83

Asp Ala Ser Lys Leu Glu Ser

1 5

<210> 84

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 84

Asp Ala Thr Lys Ser Thr Ser

1 5

<210> 85

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 85

Asp Ala Ser Lys Ser Phe Ser

1 5

<210> 86

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 86

Asp Ala Thr Lys Arg Thr Thr

1 5

<210> 87

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 87

Asp Ala Ser Lys Ser Thr Ser

1 5

<210> 88

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 88

Asp Ala Ser Lys Arg Thr Thr

1 5

<210> 89

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 89

Gln Gln Trp Gln Ser Lys Pro Pro Leu Thr

1 5 10

<210> 90

<211> 25

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 90

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 91

<211> 25

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 91

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

20 25

<210> 92

<211> 25

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 92

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

20 25

<210> 93

<211> 25

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 93

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

20 25

<210> 94

<211> 14

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 94

Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Arg Arg Leu Glu Leu Val Ala

1 5 10

<210> 95

<211> 14

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 95

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

1 5 10

<210> 96

<211> 14

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 96

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

1 5 10

<210> 97

<211> 14

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 97

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

1 5 10

<210> 98

<211> 14

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 98

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

1 5 10

<210> 99

<211> 14

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 99

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

1 5 10

<210> 100

<211> 14

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 100

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

1 5 10

<210> 101

<211> 32

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 101

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Pro Arg

20 25 30

<210> 102

<211> 32

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 102

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Pro Lys
20 25 30

<210> 103

<211> 32

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 103

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

<

210> 104

<211> 32

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 104

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

<210> 105

<211> 32

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 105

Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu

1 5 10 15
 Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Pro Arg
 20 25 30

<210> 106

<211> 32

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 106

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

<210> 107

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 107

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 108

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 108

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 109

<211> 23

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<

400> 109

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

20

<210> 110

<211> 23

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 110

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

20

<210> 111

<211> 23

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 111

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 112

<211> 23

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 112

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

20

<210> 113

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 113

Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 114

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 114

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

1 5 10 15

<210> 115

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 115

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 116

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 116

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

1 5 10 15

<210> 117

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 117

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

1 5 10 15

<210> 118

<211> 32

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 118

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

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 119

<211> 32

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 119

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 120

<211> 32

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 120

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

1 5 10 15
Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 121

<211> 32

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 121

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

1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 122

<211> 32

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 122

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

1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 123

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 123

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

1 5 10

<210> 124

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 124

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 125

<211> 14

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is selected among Q or A

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is selected among D or G

<220><

221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is selected among R or K

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is selected among R, G or Q

<400> 125

Trp Val Arg Xaa Thr Pro Xaa Xaa Xaa Leu Glu Leu Val Ala

1 5 10

<210> 126

<211> 32

<212> PRT

<213> artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is selected among F or V
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)

 <223> Xaa is selected among T or V
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is selected among S or T
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is selected among A or S
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is selected among K, T or V
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa is selected among N or S
 <220><221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> Xaa is selected among L or M
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223>
 > Xaa is selected among Q or E
 <220><221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> Xaa is selected among M, L or I
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa is selected among K or R
 <220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is selected among S or A

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is selected among M or V

<400> 126

Arg Xaa Xaa Ile Xaa Arg Asp Asn Xaa Xaa Xaa Thr Leu Tyr Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Ser Ser Leu Xaa Xaa Glu Asp Thr Ala Xaa Tyr Tyr Cys Pro Arg

20 25 30

<210> 127

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is selected among T or L

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is selected among L or V

<400> 127

Trp Gly Gln Gly Thr Xaa Xaa Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 128

<211> 23

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected among Q, A or E

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)
 <223> Xaa is selected among V or Q
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is selected among A, S or D
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is selected among I, S, F or T
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa is selected among M, L or Q

 <220><221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is selected among A, S or L
 <220><221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa is selected among S or V
 <220><221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> Xaa is selected among P, V or T
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is selected among G or P
 <220><221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> Xaa is selected among E, D or K
 <220><221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa is selected among K or R

 <220><221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> Xaa is selected among V or A
 <220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa is selected among M, I or L

<400> 128

Xaa Ile Xaa Leu Thr Gln Ser Pro Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Thr Cys

20

<210> 129

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is selected among S or P

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is selected among G or D

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is selected among T or K

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is selected among S or A

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is selected among K or R

<400> 129

Trp Tyr Gln Gln Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Arg Trp Ile Tyr

1 5 10 15

<210

> 130

<211> 32

<212> PRT

<213> artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is selected among V or I
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is selected among A or S
 <220><221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa is selected among F or D
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is selected among S or T
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is selected among S or N

<220><221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> Xaa is selected among M or L
 <220><221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> Xaa is selected among E or Q
 <220><221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa is selected among A or P
 <220><221> misc_feature
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa is selected among A or F
 <220><221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa is selected among T or V
 <400> 130

Gly Xaa Pro Xaa Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Tyr Xaa

1 5 10 15

Leu Thr Ile Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Glu Asp Xaa Ala Xaa Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 131

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is selected among P or G

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is selected among L or V

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is selected among L or I

<400> 131

Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Xaa Glu Xaa Lys Arg

1 5 10

<210> 132

<211> 32

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 132

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

1 5 10 15

Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 133

<211> 993

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 133

gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg	60
ggcacagcgg ccttgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg	120
tggaaactcag ggcacctgac cagcggcgctg cacaccttcc cggtctgtcct acagtcctca	180
ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	240
tacatctgca acgtgaatca caagccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc	300
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga	360
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatctc ccggaccct	420
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac	540
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag	600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccattcgcaa aaccatctcc	660
aaagccaaag ggagccccc agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggaggag	720
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctccctgt	840
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	900
cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga	993

<210> 134

<211> 330

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 134

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

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

 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

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

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

 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 135

<211> 984

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 135

gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
 agcacagccg ccttgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120
 tggaactcag gcgcccctgac cagcggcgctg cacaccttcc cggtctgtcct acagtcctca 180
 ggactctact ccttcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtc 300
 aaatatgggtc ccccatgccc accatgccc gcacctgagt tcttgggggg accatcagtc 360
 ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420

tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgctggagg agcagttcaa cagcacgtac 540
 cgtgtggtca gcgtcttcac cgtcttcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600
 tgcaaggctt ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660
 gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720
 aaccaggtea gctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccgt gctggactcc 840

gacggctcct tcttctctta cagcaggcta accgtggaca agagcagggt gcaggagggg 900
 aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960
 ctctccctgt ctccgggtaa atga 984

<210> 136

<211> 327

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 136

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

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

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

<210> 137

<211> 321

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 137

acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacagaaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 138

<211> 106

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 138

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 139

<211> 330

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 139

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

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

<211> 326

<212>

PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 140

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ser Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325
<210> 141
<211> 327
<212> PRT
<213> artificial sequence
<220><223> Synthetic sequence
<400> 141
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

325

<210> 142

<211> 214

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 142

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 Phe Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Phe Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser Lys Pro Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Pro 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> 143

<211> 449

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 143

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Arg Arg Leu Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Asn Arg Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser 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 Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Pro Arg Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Ser Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Leu 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
305 310 315 320

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 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> 144

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 144

Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Ser

1 5 10

<210> 145

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 145

Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Glu Ser

1 5 10

<210> 146

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 146

Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Thr

1 5 10

<210> 147

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 147

Leu Ile Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Glu Thr

1 5 10

<210> 148

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 148

Leu Leu Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Ser

1 5 10

<210> 149

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 149

Leu Leu Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Glu Ser

1 5 10

<210> 150

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 150

Leu Leu Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Asp Thr

1 5 10

<210> 151

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223>

> Synthetic sequence

<400> 151

Leu Leu Tyr Tyr Gly Asn Glu Gly Glu Thr

1 5 10

<210> 152

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 152

Ala Met Pro Gly Ser

1 5