



등록특허 10-2701479



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월03일
(11) 등록번호 10-2701479
(24) 등록일자 2024년08월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 47/68* (2017.01)
C07K 14/705 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07K 16/2878 (2013.01)
A61K 47/6803 (2023.08)

(21) 출원번호 10-2017-7018386

(22) 출원일자(국제) 2015년12월04일
심사청구일자 2020년12월03일

(85) 번역문제출일자 2017년07월03일

(65) 공개번호 10-2017-0108944

(43) 공개일자 2017년09월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/064119

(87) 국제공개번호 WO 2016/090327
국제공개일자 2016년06월09일

(30) 우선권주장
62/088,246 2014년12월05일 미국(US)

(56) 선행기술조사문서

(73) 특허권자
메모리얼 슬로안 케터링 캔서 센터
미국, 뉴욕 10065, 뉴욕, 요크 애비뉴 1275
유레카 쎄라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 94608 캘리포니아주 에머리빌 스위트 170 호
턴 스트리트 5858

(72) 발명자
브렌트ჯ슨 레니어 제이.
미국 뉴욕주 10021 뉴욕 요크 애비뉴 1275
스미스 에릭 엘.
미국 뉴욕주 10021 뉴욕 요크 애비뉴 1275
리우 챕
미국 캘리포니아주 94608 에머리빌 #D334 코모도
어 드라이브 4

(74) 대리인 특허법의 태평양

62/088,246 2014년12월05일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2014089335 A2*
KR1020140105757 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

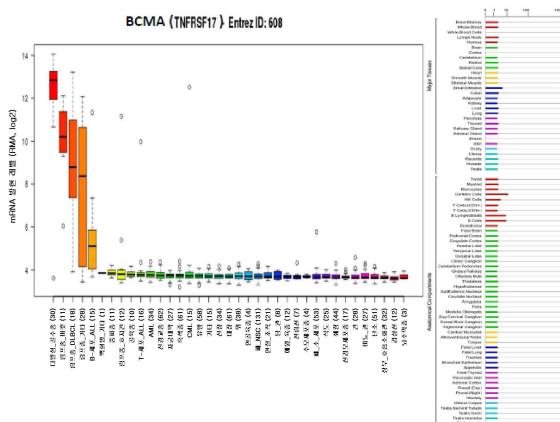
심사관 : 문명순

(54) 발명의 명칭 B-세포 성숙화 항원을 표적화하는 항체 및 사용 방법

(57) 요약

본 개시된 주제는 B-세포 성숙화 항원(BCMA)에 결합하는 항체 및 이를 사용하는 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07K 14/70575 (2013.01)

C07K 2317/21 (2013.01)

C07K 2317/34 (2013.01)

C07K 2317/622 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

C07K 2319/21 (2013.01)

C07K 2319/30 (2013.01)

C07K 2319/42 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

서열번호 167에 개시된 CDR1, 서열번호 168에 개시된 CDR2, 및 서열번호 169에 개시된 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 170에 개시된 CDR1, 서열번호 171에 개시된 CDR2, 및 서열번호 172에 개시된 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역;을 포함하는 항-B 세포 성숙화 항원(BCMA) 항체 또는 이의 항원 결합 절편.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

서열번호 53에 개시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 54에 개시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 절편.

청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 항체의 항원 결합 절편은 항원 결합 절편(Fab), Fab', F(ab')₂, 가변 절편(Fv) 또는 단일 사슬 가변 절편(scFv)인 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 절편.

청구항 4

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 중쇄 가변 영역과 상기 경쇄 가변 영역 사이에 위치된 링커를 포함하는 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 절편.

청구항 5

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 항체 또는 이의 항원 결합 절편은 단일 사슬 가변 절편(scFv)인 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 절편.

청구항 6

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

서열번호 85에 개시된 아미노산 서열을 포함하는 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 절편.

청구항 7

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 항체는 인간 가변 영역 골격 영역을 포함하는 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 절편.

청구항 8

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

전체 인간 항체 또는 이의 항원 결합 절편인 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 절편.

청구항 9

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

키메라 항체 또는 이의 항원 결합 절편인 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 절편.

청구항 10

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 항원 결합 절편은 인간 단일 쇄 가변 절편(scFv)인 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 절편.

청구항 11

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 항원 결합 절편은 항원 결합 절편(Fab)인 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 절편.

청구항 12

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 항원 결합 절편은 $F(ab')_2$ 인 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 절편.

청구항 13

청구항 5에 있어서,

상기 scFv는 이종 서열과 함께 융합 단백질에 포함되어 세포외 항원 결합 도메인을 형성하는 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 절편.

청구항 14

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 항체 또는 항원 결합 절편은 1×10^{-9} M 내지 1×10^{-6} M의 결합 친화도(K_D)로 B 세포 성숙화 항원(BCMA)에 결합하는 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 절편.

청구항 15

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 항체 또는 항원 결합 절편은 1×10^{-9} M 내지 1×10^{-8} M의 결합 친화도(K_D)로 B 세포 성숙화 항원(BCMA)에 결합하는 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 절편.

청구항 16

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 항체 또는 항원 결합 절편은 BCMA의 비-선형 에피토프에 결합하는 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 절편.

청구항 17

치료제에 연결된, 청구항 1 또는 청구항 2의 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 절편을 포함하는 면역접합체.

청구항 18

청구항 17에 있어서,

상기 치료제는 약물, 세포독소, 또는 방사성 동위원소인 면역접합체.

청구항 19

청구항 17의 면역접합체, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 대상체에서 BCMA-발현 종양을 치료하는데 사용하기 위한 조성물.

청구항 20

제2 기능성 모이어티(moiety)에 연결된, 청구항 1 또는 청구항 2의 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 절편을 포함하는 이중특이적 분자.

청구항 21

청구항 20에 있어서,

상기 제2 기능성 모이어티는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 절편과 상이한 결합 특이성을 갖는 이중특이적 분자.

청구항 22

청구항 20에 있어서,

상기 제2 기능성 모이어티는 면역 세포에 대한 결합 특이성을 갖는 이중특이적 분자.

청구항 23

청구항 20에 있어서,

상기 제2 기능성 모이어티는 CD3에 대한 결합 특이성을 갖는 이중특이적 분자.

청구항 24

청구항 20의 이중특이적 분자, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 대상체에서 BCMA-발현 종양의 치료에 사용하기 위한 조성물.

청구항 25

청구항 1 또는 청구항 2의 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 절편을 암호화하는 핵산 분자.

청구항 26

청구항 25의 핵산 분자를 포함하는 발현 벡터.

청구항 27

청구항 26의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 28

세포 또는 조직을 청구항 1 또는 청구항 2의 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 절편과 접촉시키는 단계; 및 상기 세포 또는 조직과 관련된 검출가능한 표지의 양을 측정함으로써 상기 세포 또는 조직에 결합된 표지된 항체 또는 이의 항원 결합 절편의 양을 측정하는 단계;를 포함하는 전체 세포 또는 조직에서 BCMA를 검출하는 시험관내 방법으로서,

상기 항체 또는 이의 항원 결합 절편은 검출가능한 표지를 포함하고, 상기 결합된 항체 또는 이의 항원 결합 절편의 양은 상기 세포 또는 조직에서의 BCMA의 양을 표시하는 것인 시험관내 방법.

청구항 29

청구항 1 또는 청구항 2의 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 절편 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 대상체에서 BCMA-발현 종양을 치료하는데 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 30

청구항 29에 있어서,

상기 조성물은 상기 종양 세포의 수를 감소시키거나; 상기 종양의 크기를 감소시키거나; 또는 상기 대상체에서 상기 종양을 근절하는 조성물.

청구항 31

청구항 29에 있어서,

상기 종양은 다발성 골수종, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 교모세포종, 및 발 ден스트롬 마크로글로불린혈증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 32

청구항 29에 있어서,

상기 종양은 다발성 골수종인 조성물.

청구항 33

청구항 29에 있어서,

상기 대상체는 인간인 조성물.

청구항 34

청구항 1 또는 청구항 2의 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 절편을 포함하는, 대상체에서 BCMA-발현 종양을 치료하기 위한 키트.

청구항 35

청구항 34에 있어서,

상기 키트는 종양을 갖는 대상체를 치료하기 위해 상기 항체 또는 이의 항원 결합 절편을 사용하기 위한 기록된 설명서를 포함하는 키트.

청구항 36

청구항 35에 있어서,

상기 종양은 다발성 골수종인 키트.

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

발명의 설명

기술 분야

관련 출원의 교차-참조

[0001] 본원은 2014년 12월 5일자로 출원된 미국 가특허출원 제62/088,246호(이의 내용은 전체로서 본원에 참고로 도입되고 이 가특허출원에 대한 우선권이 주장됨)에 대한 우선권을 주장한다.

발명의 분야

[0004] 본 개시된 주제는 B-세포 성숙화 항원(BCMA)에 결합하는 항체, 및 이를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] BCMA는 B-세포 분화 및 신호전달에 관여하고 비-악성 분화된 B 세포 및 형질 세포 상에서 발현되는 것으로 공지되어 있다. 여러 연구진들은 다발성 골수종(MM) 상의 BCMA의 표면 발현을 확인시켜주었고, 이때 한 연구진은 9내지 16의 상대적인 평균 형광 강도(MFI)를 가진 신선한 또는 동결된 환자 골수 샘플들(n=35)로부터의 악성 형질 세포에 대한 FACS 마커로서의 CD138에 대한 대체물로서 BCMA를 발견하였다(Frigyesi, I., et al. Robust isolation of malignant plasma cells in multiple myeloma. Blood 123, 1336–1340 (2014); Tai, Y.T., et al. Novel afucosylated anti-B cell maturation antigen-monomethyl auristatin F antibody-drug conjugate (GSK2857916) induces potent and selective anti-multiple myeloma activity. Blood (2014)). 다발성 골수 종에서의 BCMA에 대한 유의한 역할을 고려해 볼 때, BCMA를 인식하는 항체 및 이 물질을 사용하는 방법이 요구된다.

발명의 내용

[0006] 본 개시된 주제는 B-세포 성숙화 항원(BCMA)에 결합하는 항체, 및 이를 사용하는 방법을 제공한다.

[0007] 일부 구현예에서, 본 개시된 주제는 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 및 65로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성이 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고 인간 BCMA에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 절편을 제공한다. 본 개시된 주제는 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 및 66으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성이 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고 인간 BCMA에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 절편을 제공한다. 나아가, 본 개시된 주제는 (a) 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 및 65로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약

99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 및 66으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고 인간 BCMA에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 절편을 제공한다.

[0008] 추가로, 본 개시된 주제는 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고 인간 BCMA에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 절편을 제공한다. 본 개시된 주제는 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고 인간 BCMA에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 절편을 제공한다. 나아가, 본 개시된 주제는 (a) 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고 인간 BCMA에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 절편을 제공한다.

[0009] 본 개시된 주제는 (a) 서열번호 1에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 2에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (b) 서열번호 5에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 6에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (c) 서열번호 9에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 10에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (d) 서열번호 13에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 14에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (e) 서열번호 17에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (f) 서열번호 21에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 서열번호 22에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (g) 서열번호 25에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 서열번호 26에 개시된 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99%

역으로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고 인간 BCMA에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 절편을 제공한다.

[0010] 일부 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 절편은 (a) 서열번호 1에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 2에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (b) 서열번호 5에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 6에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (c) 서열번호 9에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 10에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (d) 서열번호 13에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 14에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (e) 서열번호 17에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 18에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (f) 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (g) 서열번호 25에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 26에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (h) 서열번호 29에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 30에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (i) 서열번호 33에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 34에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (j) 서열번호 37에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 38에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (k) 서열번호 41에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 42에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (l) 서열번호 45에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 46에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (m) 서열번호 49에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 서열번호 50에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (n) 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (o) 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (p) 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는 (q) 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0011] 본 개시된 주제는 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고 BCMA에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 절편으로서, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 CDR3 도메인이

[0012] (a) 서열번호 91에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 94에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0013] (b) 서열번호 97에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 100에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0014] (c) 서열번호 103에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 106에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0015] (d) 서열번호 109에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 112에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0016] (e) 서열번호 115에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 118에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0017] (f) 서열번호 121에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0018] (g) 서열번호 127에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 130에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0019] (h) 서열번호 133에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및

서열번호 136에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0020] (i) 서열번호 139에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 142에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0021] (j) 서열번호 145에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 148에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0022] (k) 서열번호 151에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 154에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0023] (l) 서열번호 157에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 160에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0024] (m) 서열번호 163에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 166에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0025] (n) 서열번호 169에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 172에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0026] (o) 서열번호 175에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 178에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0027] (p) 서열번호 181에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 184에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; 및

[0028] (q) 서열번호 187에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 190에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3

[0029] 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 절편도 제공한다.

[0030] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 CDR2 도메인은

[0031] (a) 서열번호 90에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 93에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2;

[0032] (b) 서열번호 96에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 99에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2;

[0033] (c) 서열번호 102에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 105에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2;

[0034] (d) 서열번호 108에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 111에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2;

[0035] (e) 서열번호 114에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 117에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2;

[0036] (f) 서열번호 120에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 123에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2;

[0037] (g) 서열번호 126에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 129에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2;

[0038] (h) 서열번호 132에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 135에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2;

[0039] (i) 서열번호 138에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 141에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2;

[0040] (j) 서열번호 144에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 147에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2;

[0041] (k) 서열번호 150에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및

서열번호 153에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2;

서열번호 170에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

[0064] (o) 서열번호 173에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 및 서열번호 176에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

[0065] (p) 서열번호 179에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 및 서열번호 182에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 및

[0066] (q) 서열번호 185에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 및 서열번호 188에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1

[0067]로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0068] 일부 구현예에서, CDR 서열들 중 하나 이상은 최대 약 3개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 구현예에서, CDR 서열들 중 하나 이상은 최대 약 5개의 아미노산 치환을 가진다.

[0069] 나아가, 본 개시된 주제는

[0070] (a) 서열번호 89에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 90에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 91에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0071] (b) 서열번호 95에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 96에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 97에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0072] (c) 서열번호 101에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 102에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 103에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0073] (d) 서열번호 107에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 108에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 109에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0074] (e) 서열번호 113에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 114에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 115에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0075] (f) 서열번호 119에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 120에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 121에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0076] (g) 서열번호 125에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 126에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 127에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0077] (h) 서열번호 131에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 132에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 133에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0078] (i) 서열번호 137에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 138에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 139에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0079] (j) 서열번호 143에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 144에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 145에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0080] (k) 서열번호 149에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 150에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 151에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을

포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0081] (1) 서열번호 155에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 156에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 157에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0082] (m) 서열번호 161에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 162에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 163에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0083] (n) 서열번호 167에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 168에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 169에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0084] (o) 서열번호 173에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 174에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 175에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0085] (p) 서열번호 179에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 180에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 181에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 또는

[0086] (q) 서열번호 185에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 186에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 187에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3

[0087] 을 포함하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공한다.

[0088] 추가로, 본 개시된 주제는

[0089] (a) 서열번호 92에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 93에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 94에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0090] (b) 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 99에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 100을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0091] (c) 서열번호 104에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 105에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 106에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0092] (d) 서열번호 110에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 111을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 112에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0093] (e) 서열번호 116에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 117에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 118에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0094] (f) 서열번호 122에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 123에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0095] (g) 서열번호 128에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 129에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 130에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0096] (h) 서열번호 134에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 135에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 136을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0097] (i) 서열번호 140에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 141에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 142에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을

포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0098] (j) 서열번호 146에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 147에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 148에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0099] (k) 서열번호 152에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 153에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 154에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0100] (l) 서열번호 158에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 159에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 160에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0101] (m) 서열번호 164에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 165에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 166에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0102] (n) 서열번호 170에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 171에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 172에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0103] (o) 서열번호 176에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 177에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 178에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0104] (p) 서열번호 182에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 183에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 184에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; 또는

[0105] (q) 서열번호 188에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 189에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 190에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3

[0106] 을 포함하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공한다.

[0107] 본 개시된 주제는

[0108] (a) 서열번호 89에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 90에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 91에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 92에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 93에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 94에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0109] (b) 서열번호 95에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 96에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 97에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 99에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 100에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0110] (c) 서열번호 101에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 102에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 103에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 104에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 105에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 106에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0111] (d) 서열번호 107에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 108에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 109에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 110에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

- [0121] (n) 서열번호 167에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 168에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 169에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 170에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 171에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 172에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;
- [0122] (o) 서열번호 173에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 174에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 175에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 176에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 177에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 178에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;
- [0123] (p) 서열번호 179에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 180에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 181에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 182에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 183에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 184에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; 또는
- [0124] (q) 서열번호 185에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 186에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 187에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 188에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 189에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 190에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3
- [0125] 을 포함하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분도 제공한다.
- [0126] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 1×10^{-9} M 내지 약 1×10^{-8} M의 결합 친화도(K_D)로 인간 BCMA에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 71에 개시된 아미노산 서열을 포함하는 인간 BCMA에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합한다. 예를 들면, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 및 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 을 포함한다. 예를 들면, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 119에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 120에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 121에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 122에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 123에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.
- [0127] 본 개시된 주제는 전술된 항체 또는 이의 항원 결합 부분 중 임의의 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 인간 BCMA에 대한 결합을 위해 교차-경쟁하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공한다. 본 개시된 주제는 전술된 항체 또는 이의 항원 결합 부분 중 임의의 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 인간 BCMA 상의 동일한 에피토프에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공한다.
- [0128] 나아가, 본 개시된 주제는 (a) 서열번호 1에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 2에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (b) 서열번호 5에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 6에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (c) 서열번호 9에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 10에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (d) 서열번호 13에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 14에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (e) 서열번호 17에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 18에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (f) 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (g) 서열번호 25에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 26에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; (h) 서열번호 29에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 122에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 123에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

[0131] 본 개시된 주제는 서열번호 72 내지 88로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 절편도 제공한다.

[0132] 일부 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 절편은 인간 가변 영역 골격 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 절편은 전체 인간 항체 또는 이의 항원 결합 절편이다. 일부 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 절편은 키메라 항체 또는 이의 항원 결합 절편이다. 일부 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 절편은 인간화된 항체 또는 이의 항원 결합 절편이다. 일부 구현예에서, 상기 항체의 항원 결합 절편은 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv 또는 단일 사슬 Fv(scFv)이다.

[0133] 본 개시된 주제는 본원에 개시된 항체 또는 이의 항원 결합 절편, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물도 제공한다.

[0134] 추가로, 본 개시된 주제는 치료제에 연결된, 본원에 개시된 항체 또는 이의 항원 결합 절편을 포함하는 면역접합체를 제공한다. 일부 구현예에서, 치료제는 약물, 세포독소 또는 방사성 동위원소이다. 본 개시된 주제는 이러한 면역접합체 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물도 제공한다.

[0135] 나아가, 본 개시된 주제는 제2 기능성 모이어티(moiety)에 연결된, 본원에 개시된 항체 또는 이의 항원 결합 절편을 포함하는 이중특이적 분자를 제공한다. 일부 구현예에서, 제2 기능성 모이어티는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 절편과 상이한 결합 특이성을 가진다. 일부 구현예에서, 제2 기능성 모이어티는 면역 세포에 대한 결합 특이성을 가진다. 일부 구현예에서, 제2 기능성 모이어티는 CD3에 대한 결합 특이성을 가진다. 본 개시된 주제는 이러한 이중특이적 분자 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물도 제공한다.

[0136] 추가로, 본 개시된 주제는 본원에 개시된 항체 또는 이의 항원 결합 절편을 암호화하는 단리된 핵산, 이러한 핵산 문자를 포함하는 발현 벡터, 및 이러한 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

[0137] 나아가, 본 개시된 주제는 전체 세포 또는 조직에서 BCMA를 검출하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 세포 또는 조직을 본원에 개시된 항체 또는 이의 항원 결합 절편과 접촉시키는 단계; 및 상기 세포 또는 조직과 관련된 검출가능한 표지의 양을 측정함으로써 상기 세포 또는 조직에 결합된 표지된 항체 또는 이의 항원 결합 절편의 양을 측정하는 단계를 포함하고, 이때 상기 항체 또는 이의 항원 결합 절편은 검출가능한 표지를 포함하고, 결합된 항체 또는 이의 항원 결합 절편의 양은 상기 세포 또는 조직에서 BCMA의 양을 표시한다.

[0138] 나아가, 본 개시된 주제는 대상체에서 종양을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 유효량의 본원에 개시된 항체 또는 이의 항원 결합 절편을 대상체에게 투여함으로써, 대상체에서 종양 세포의 사멸을 유도하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 종양 세포의 수를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 종양 크기를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상체에서 종양을 근절한다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0139] 추가로, 본 개시된 주제는 종양의 치료를 위한 본원에 개시된 항체 또는 항원 결합 절편의 용도, 및 대상체에서 종양을 치료하는 데 사용되기 위한 본원에 개시된 항체 또는 이의 항원 결합 절편을 제공한다.

[0140] 나아가, 본 개시된 주제는 본원에 개시된 항체 또는 이의 항원 결합 절편을 포함하는, 종양 치료용 키트를 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 종양을 가진 대상체를 치료하기 위해 항체 또는 이의 항원 결합 절편을 사용하는 것에 대한 기록된 설명서를 추가로 포함한다.

[0141] 일부 구현예에서, 종양은 다발성 골수종, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 교모세포종 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom's Macroglobulinemia)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 종양은 다발성 골수종이다.

도면의 간단한 설명

[0142] 예로써 제공되어 있으나 본 발명을 기재된 특정 구현예로 한정하기 위한 것이 아닌 하기 상세한 설명은 첨부된 도면과 함께 이해될 수 있다.

도 1은 다양한 조직들에서의 인간 BCMA 발현을 보여준다.

도 2는 ET140-3의 에피토프 맵핑을 보여준다.

도 3은 ET140-24의 에피토프 맵핑을 보여준다.

도 4는 ET140-54의 에피토프 맵핑을 보여준다.

도 5는 ET140-3, ET140-24 및 ET140-54의 에피토프 맵핑을 보여준다.

도 6은 ET140-3, ET140-24, ET140-37, ET140-40 및 ET140-54의 ELISA 스크리닝 데이터를 보여준다.

도 7은 ET140-3, ET140-24, ET140-37, ET140-40 및 ET140-54의 FCAS 스크리닝 데이터를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0143]

본원에서 인용된 모든 공개문헌들, 특허들 및 다른 참고문헌들은 전체로서 본 개시 내로 참고로 도입된다.

[0144]

본 개시된 주제를 실시함에 있어서, 분자생물학, 미생물학, 세포생물학, 생화학 및 면역학의 많은 보편적인 기법들이 이용되고, 이들은 당분야의 기술 내에 있다. 이 기법들은 예를 들면, 문헌(Molecular Cloning: a Laboratory Manual 3rd edition, J.F. Sambrook and D.W. Russell, ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press 2001); 문헌(Recombinant Antibodies for Immunotherapy, Melvyn Little, ed. Cambridge University Press 2009); 문헌(Oligonucleotide Synthesis" (M. J. Gait, ed., 1984)); 문헌("Animal Cell Culture" (R. I. Freshney, ed., 1987)); 문헌("Methods in Enzymology" (Academic Press, Inc.)); 문헌("Current Protocols in Molecular Biology" (F. M. Ausubel et al., eds., 1987, and periodic updates)); 문헌("PCR: The Polymerase Chain Reaction", (Mullis et al., ed., 1994)); 문헌("A Practical Guide to Molecular Cloning" (Perbal Bernard V., 1988)); 및 문헌("Phage Display: A Laboratory Manual" (Barbas et al., 2001))에 더 상세히 기재되어 있다. 제조자의 설명서를 포함하는, 당업자에게 널리 공지되어 있고 당업자가 의존하는 표준 프로토콜을 함유하는 이 참고문헌들 및 다른 참고문헌들의 내용은 본 개시의 일부로서 본원에 참고로 도입된다.

[0145]

정의

[0146]

하기 설명에서, 용어의 사용과 관련하여 특정 약정을 따를 것이다. 일반적으로, 본원에서 사용된 용어들은 당업자에게 공지되어 있는 이 용어들의 의미와 일치하게 해석되기 위한 것이다.

[0147]

"항원 결합 단백질"은 항원 결합 영역 또는 항원 결합 부분을 포함하는, 즉 그 자신에 결합되는 또 다른 분자에 강한 친화도를 가진 단백질 또는 폴리펩티드이다. 항원 결합 단백질은 항체, 키메라 항원 수용체(CAR) 및 융합 단백질을 포함한다.

[0148]

당분야에서 공지되어 있는 용어 "항체" 및 "항체들"은 면역 시스템의 항원 결합 단백질을 지칭한다. 본원에서 지칭된 용어 "항체"는 항원 결합 영역을 가진 전체 전장 항체, 및 "항원 결합 부분" 또는 "항원 결합 영역"을 보유하는 이의 임의의 절편, 또는 이의 단일 사슬, 예를 들면, 단일 사슬 가변 절편(scFv)을 포함한다. 천연 생성 "항체"는 다이설파이드 결합에 의해 상호연결된 적어도 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)를 포함하는 당단 백질이다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 VH로서 약칭됨) 및 중쇄 불변(CH) 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인들, 즉 CH1, CH2 및 CH3으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 VL로서 약칭됨) 및 경쇄 불변 CL 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인, 즉 CL로 구성된다. VH 영역 및 VL 영역은 골격 영역(FR)으로서 지칭되는, 보다 더 보존된 영역에 의해 산재된, 상보성 결정 영역(CDR)으로서 지칭되는 초가변 영역으로 더 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 아미노-말단부터 카복시-말단까지 하기 순서로 정렬된 3개의 CDR들 및 4개의 FR들로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역글로불린과, 면역 시스템의 다양한 세포들(예를 들면, 이펙터 세포) 및 고전적인 보체 시스템의 제1 성분(C1q)을 비롯한 숙주 조직 또는 인자의 결합을 매개할 수 있다.

[0149]

본원에서 사용된 용어 "인간 항체"는 골격 및 CDR 영역 둘 다가 인간 생식세포주 면역글로불린 서열로부터 유래한 가변 영역을 가진 항체를 포함하기 위한 것이다. 나아가, 항체가 불변 영역을 함유하는 경우, 불변 영역도 인간 생식세포주 면역글로불린 서열로부터 유래한다. 본 개시된 주제의 인간 항체는 인간 생식세포주 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기(예를 들면, 시험관내 무작위적 또는 부위 특이적 돌연변이유

발에 의해 도입된 돌연변이, 또는 생체내 체세포 돌연변이)를 포함할 수 있다.

[0150] 본원에서 사용된 용어 "단일클론 항체"는 실질적으로 균질한 항체들의 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하고, 즉 예를 들면, 천연 생성 돌연변이를 함유하거나 단일클론 항체 제제의 제조 동안 발생되고 일반적으로 소량으로 존재하는 가능한 변이체 항체를 제외한, 상기 집단을 구성하는 개별 항체들은 동일하고/하거나 동일한 에피토프에 결합한다. 전형적으로 상이한 결정인자들(에피토프들)에 대해 유도된 상이한 항체들을 포함하는 다중클론 항체 제제와 대조적으로, 단일클론 항체 제제의 각각의 단일클론 항체는 한 항원 상의 단일 결정인자에 대해 유도된다. 따라서, 수식어 "단일클론"은 항체의 특성을 항체의 실질적으로 균질한 집단으로부터 수득되는 것으로서 표시하고, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 제조를 요구하는 것으로서 해석되지 않는다. 예를 들면, 본 개시된 주제에 따라 사용될 단일클론 항체는 하이브리도마 방법, 재조합 DNA 방법, 파지-디스플레이 방법, 및 인간 면역글로불린 좌위의 전부 또는 일부를 함유하는 형질전환 동물을 이용하는 방법을 포함하나 이들로 한정되지 않는 다양한 기법들에 의해 제조될 수 있고, 단일클론 항체를 제조하는 이러한 방법 및 다른 예시적인 방법은 본원에 기재되어 있다.

[0151] 본원에서 사용된 용어 "재조합 인간 항체"는 재조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 단리된 모든 인간 항체들, 예컨대, (a) 인간 면역글로불린 유전자에 대한 형질전환성 또는 형질염색체성(transchromosomal)을 가진 동물(예를 들면, 마우스) 또는 이로부터 제조된 하이브리도마로부터 단리된 항체(이하에 더 기재되어 있음), (b) 인간 항체를 발현하도록 형질전환된 숙주 세포, 예를 들면, 형질감염종(transfectoma)으로부터 단리된 항체, (c) 재조합 조합적 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체, 및 (d) 다른 DNA 서열로의 인간 면역글로불린 유전자 서열의 스플라이싱을 포함하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 단리된 항체를 포함한다. 이러한 재조합 인간 항체는 골격 및 CDR 영역이 인간 생식세포주 면역글로불린 서열로부터 유래한 가변 영역을 가진다. 그러나, 일부 구현예에서, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관내 돌연변이유발(또는 인간 Ig 서열에 대한 형질전환 동물이 이용되는 경우, 생체내 체세포 돌연변이유발)로 처리될 수 있으므로, 재조합 항체의 V_H 및 V_L 영역의 아미노산 서열은 인간 생식세포주 V_H 및 V_L 서열로부터 유래하고 이러한 V_H 및 V_L 서열과 관련되어 있지만 생체내에서 인간 항체 생식세포주 레퍼토리내에 천연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0152] 용어 "인간화된 항체"는 또 다른 포유동물 종, 예컨대, 마우스의 생식세포주로부터 유래한 CDR 서열이 인간 골격 서열 상으로 이식되어 있는 항체를 지칭하기 위한 것이다. 추가 골격 영역 변경이 인간 골격 서열 내에서 만들어질 수 있다.

[0153] 용어 "키메라 항체"는 한 종으로부터 유래한 가변 영역 서열 및 또 다른 종으로부터 유래한 불변 영역 서열을 갖는 항체, 예컨대, 마우스 항체로부터 유래한 가변 영역 서열 및 인간 항체로부터 유래한 불변 영역 서열을 갖는 항체를 지칭하기 위한 것이다.

[0154] 본원에서 사용된 바와 같이, "인간 BCMA에 특이적으로 결합하는" 항체는 약 5×10^{-7} M 이하, 약 1×10^{-7} M 이하, 약 5×10^{-8} M 이하, 약 1×10^{-8} M 이하, 약 5×10^{-9} M 이하, 약 1×10^{-9} M 이하, 약 5×10^{-10} M 이하, 약 1×10^{-10} M 이하, 약 5×10^{-11} M 이하 또는 1×10^{-11} M 이하의 K_D 로 인간 BCMA에 결합하는 항체를 지칭하기 위한 것이다.

[0155] 항원, 예를 들면, BCMA에 대한 결합을 위해 기준 항체와 "결합에 대해 경쟁하는 항체" 또는 "결합에 대해 교차-경쟁하는 항체"는 경쟁 어세이(assay)에서 기준 항체와 항원(예를 들면, BCMA)의 결합을 50% 이상 차단하는 항체를 지칭하고, 반대로 기준 항체는 경쟁 어세이에서 항체와 항원(예를 들면, BCMA)의 결합을 50% 이상 차단한다. 예시적인 경쟁 어세이는 문헌("Antibodies", Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY))에 기재되어 있다.

[0156] 본원에서 사용된 바와 같이, "이소타입"은 중쇄 불변 영역 유전자에 의해 암호화되는 항체 클래스(예를 들면, IgM 또는 IgG1)를 지칭한다.

[0157] 어구 "항원을 인식하는 항체" 및 "항원에 특이적인 항체"는 본원에서 어구 "항원(예를 들면, BCMA 폴리펩티드)에 특이적으로 결합하는 항체"와 상호교환적으로 사용된다.

[0158] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 항체의 "항원 결합 부분" 또는 "항원 결합 영역"은 항원에 결합하고 항원 특이성을 항체에게 부여하는 항체 영역 또는 부분을 지칭하고; 항원 결합 단백질, 예를 들면, 항체의 절편은 항원(예를 들면, BCMA 폴리펩티드)에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 절편을 포함한다.

항체의 항원 결합 기능은 전장 항체의 절편에 의해 수행될 수 있다는 것이 밝혀졌다. 용어 항체의 "항체 절편" 내에 포함되는 항원 결합 절편의 예로는 V_L , V_H , C_L 및 $CH1$ 도메인들로 구성된 1가 절편인 Fab 절편; 헌지 영역에서 다이설파이드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 절편들을 포함하는 2가 절편인 $F(ab)_2$ 절편; V_H 및 $CH1$ 도메인들로 구성된 Fd 절편; 항체의 단일 아암의 V_L 및 V_H 도메인들로 구성된 Fv 절편; V_H 도메인으로 구성된 dAb 절편 (Ward et al., 1989 Nature 341:544-546); 및 단리된 상보성 결정 영역(CDR)이 있다.

[0159] 나아가, Fv 절편의 2개 도메인들인 V_L 및 V_H 가 별개의 유전자에 의해 코딩될지라도, 이들이 1가 분자를 형성하는 V_L 및 V_H 영역 쌍을 가진 단일 단백질 쇄로서 제조될 수 있게 하는 합성 링커로 재조합 방법을 이용하여 이들을 연결할 수 있다. 이들은 단일 사슬 Fv(scFv)로서 공지되어 있다(예를 들면, 문헌(Bird et al., 1988 Science 242:423-426); 및 문헌(Huston et al., 1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883) 참조). 당업자에게 공지되어 있는 보편적인 기법을 이용하여 이를 항체 절편들을 수득하고, 온전한 항체와 동일한 방식으로 상기 절편들을 유용성에 대해 스크리닝한다.

[0160] "단리된 항체" 또는 "단리된 항원 결합 단백질"은 그의 천연 환경의 성분으로부터 확인되고 분리되었고/되었거나 회수된 단리된 항체 또는 단리된 항원 결합 단백질이다. 일반적으로 재조합 기술을 이용하거나 당업자에게 공지되어 있는 웹티드 합성 기법을 이용하여 "합성 항체" 또는 "재조합 항체"를 생성한다.

[0161] 용어 "BCMA" 및 "B-세포 성숙화 항원"은 상호교환적으로 사용되고, 인간 BCMA의 변이체, 이소폼 및 종 상동체, 및 BCMA(예를 들면, 인간 BCMA)와 적어도 하나의 공통된 애피토프를 가진 유사체를 포함한다. 예시적인 인간 BCMA 서열은 엔트레즈 진(Entrez Gene) 수탁번호 NP_001183 하에서 발견될 수 있다.

[0162] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "단일 사슬 가변 절편" 또는 "scFv"는 공유적으로 연결되어 $V_H::V_L$ 이종이량체를 형성하는 (예를 들면, 마우스 또는 인간) 면역글로불린의 중쇄 가변 영역(V_H)과 경쇄 가변 영역(V_L)의 융합 단백질이다. 중쇄 가변 영역(V_H)과 경쇄 가변 영역(V_L)은 직접적으로 연결되거나, V_H 의 N-말단을 V_L 의 C-말단과 연결하거나 V_H 의 C-말단을 V_L 의 N-말단과 연결하는 웹티드 암호화 링커(예를 들면, 10개, 15개, 20개 또는 25개의 아미노산)에 의해 연결된다. 상기 링커는 통상적으로 유연성을 위해 글리신을 풍부하게 가질 뿐만 아니라, 가용성을 위해 세린 또는 쓰레오닌도 풍부하게 가진다. 상기 링커는 세포외 항원 결합 도메인의 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역을 연결할 수 있다. 링커의 비-한정적 예는 문헌(Shen et al., Anal. Chem. 80(6):1910-1917 (2008)) 및 국제 특허출원 공보 제WO 2014/087010호(이들의 내용은 전체로서 본원에 참고로 도입됨)에 개시되어 있다. 일부 구현예에서, 링커는 G4S 링커이다. 일부 구현예에서, 링커는 하기 제공된 서열번호 191에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함한다:

[0163] GGGGSGGGSGGGGS[서열번호 191].

[0164] 일부 구현예에서, 서열번호 191의 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 서열은 하기 제공된 서열번호 192에 기재되어 있다:

[0165] GGTGGAGGTGGATCAGGTGGAGGTGGATCTGGTGGAGGTGGATCT[서열번호 192].

[0166] 일부 구현예에서, 링커는 하기 제공된 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함한다:

[0167] SRGGGGSGGGSGGGGSLEMA[서열번호 69]

[0168] 일부 구현예에서, 서열번호 69의 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 서열은 하기 제공된 서열번호 70에 기재되어 있다:

[0169] tctagaggtggtggtggtagcggcgccggctctggtggtggatccctcgagatggcc[서열번호 70].

[0170] 일부 구현예에서, 링커는 서열 GGGGS[서열번호 193]를 가진 아미노산들을 포함한다.

[0171] 일부 구현예에서, 링커는 서열 SGGSGGS[서열번호 194]를 가진 아미노산들을 포함한다.

[0172] 일부 구현예에서, 링커는 서열 GGGGSGGGS[서열번호 195]를 가진 아미노산들을 포함한다.

[0173] 일부 구현예에서, 링커는 서열 GGGGSGGGGS[서열번호 196]를 가진 아미노산들을 포함한다.

[0174] 일부 구현예에서, 링커는 서열 GGGGSGGGGSGGGGGGS[서열번호 197]를 가진 아미노산들을 포함한다.

- [0175] 일부 구현예에서, 링커는 서열 GGGGSGGGSGGGGSGGGGS[서열번호 198]를 가진 아미노산들을 포함한다.
- [0176] 일부 구현예에서, 링커는 서열 GGGGSGGGSGGGGSGGGGS[서열번호 199]를 가진 아미노산들을 포함한다.
- [0177] 일부 구현예에서, 링커는 서열 GGGGSGGGSGGGGSGGGSGGGGS[서열번호 200]를 가진 아미노산들을 포함한다.
- [0178] 일부 구현예에서, 링커는 서열 GGGGSGGGSGGGSGGGS[서열번호 201]를 가진 아미노산들을 포함한다.
- [0179] 일부 구현예에서, 링커는 서열 EPKSCDKTHTCPPCP[서열번호 202]를 가진 아미노산들을 포함한다.
- [0180] 일부 구현예에서, 링커는 서열 GGGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCP[서열번호 203]를 가진 아미노산들을 포함한다.
- [0181] 일부 구현예에서, 링커는 서열 ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRC[서열번호 204]를 가진 아미노산들을 포함한다.
- [0182] 일부 구현예에서, 링커는 서열 GSGSGS[서열번호 205]를 가진 아미노산들을 포함한다.
- [0183] 일부 구현예에서, 링커는 서열 AAA[서열번호 206]를 가진 아미노산들을 포함한다.
- [0184] 불변 영역의 제거 및 링커의 도입에도 불구하고, scFv 단백질은 원래의 면역글로불린의 특이성을 보유한다. 문현(Huston, et al. (Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 85:5879-5883, 1988))에 기재된 바와 같이 V_H 및 V_L 암호화 서열을 포함하는 핵산으로부터 단일 사슬 Fv 폴리펩티드 항체를 발현시킬 수 있다. 미국 특허 제5,091,513호, 제5,132,405호 및 제4,956,778호; 및 미국 특허 공보 제20050196754호 및 제20050196754호도 참조한다. 억제 활성을 가진 길항제성 scFv가 기재되어 있다(예를 들면, 문현(Zhao et al., Hybridoma (Larchmt) 2008 27(6):455-51); 문현(Peter et al., J Cachexia Sarcopenia Muscle 2012 August 12); 문현(Shieh et al., J Immunol 2009 183(4):2277-85); 문현(Giomarelli et al., Thromb Haemost 2007 97(6):955-63); 문현(Fife et al., J Clin Invst 2006 116(8):2252-61); 문현(Brooks et al., Immunotechnology 1997 3(3):173-84); 및 문현(Moosmayer et al., Ther Immunol 1995 2(10):31-40)) 참조). 자극 활성을 가진 아고니스트성 scFv가 기재되어 있다(예를 들면, 문현(Peter et al., J Bioi Chem 2003 25278(38):36740-7); 문현(Xie et al., Nat Biotech 1997 15(8):768-71); 문현(Ledbetter et al., Crit Rev Immunol 1997 17(5-6):427-55); 및 문현(Ho et al., BioChim Biophys Acta 2003 1638(3):257-66) 참조).
- [0185] 본원에서 사용된 바와 같이, "F(ab)"는 항원에 결합하되 1가이고 Fc 부분을 갖지 않는 항체 구조물의 절편을 지칭하고, 예를 들면, 효소 파파인에 의해 분해된 항체는 2개의 F(ab) 절편 및 Fc 절편(예를 들면, 중쇄(H) 불변 영역; 항원에 결합하지 않는 Fc 영역)을 생성한다.
- [0186] 본원에서 사용된 바와 같이, "F(ab')₂"는 전체 IgG 항체의 웨신 분해에 의해 생성된 항체 절편을 지칭하고, 이 때 이 절편은 2개의 항원 결합(ab') (2가) 영역들을 갖고, 이때 각각의 (ab') 영역은 2개의 별개의 아미노산 쇄들, 즉 항원에 대한 결합을 위해 S-S 결합에 의해 연결된 H 쇄의 부분 및 경쇄(L)를 포함하고, 이때 남은 H 쇄 부분들은 함께 연결되어 있다. "F(ab')₂" 절편은 2개의 개별 Fab' 절편들로 분할될 수 있다.
- [0187] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "벡터"는 적절한 조절 요소와 연결될 때 복제할 수 있고 유전자 서열을 세포 내로 전달할 수 있는 임의의 유전적 요소, 예컨대, 플라스미드, 파지, 트랜스포즌, 코스미드, 염색체, 바이러스, 비리온 등을 지칭한다. 따라서, 상기 용어는 바이러스 벡터 및 플라스미드 벡터뿐만 아니라 클로닝 및 발현 비히클도 포함한다.
- [0188] "CDR"은 면역글로불린 중쇄 및 경쇄의 초가변 영역인 항체의 상보성 결정 영역 아미노산 서열로서 정의된다. 예를 들면, 문현(Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4th U. S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987))을 참조한다. 본원에서 사용된 용어 "초가변 영역" 또는 "HVR"은 서열 면에서 초가변성("상보성 결정 영역" 또는 "CDR")을 갖고/갖거나, 구조적으로 정의된 루프("초가변 루프")를 형성하고/하거나 항원 접촉 잔기("항원 접촉부")를 함유하는 항체 가변 도메인의 영역 각각을 지칭한다. 일반적으로, 항체는 가변 영역 내에 3개의 중쇄 CDR들 또는 CDR 영역들, 및 3개의 경쇄 CDR들 또는 CDR 영역들을 포함한다. CDR은 항체와 항원 또는 에피토프의 결합을 위한 접촉 잔기들의 대부분을 제공한다.
- [0189] "단리된 항체"는 그의 천연 환경의 성분으로부터 분리되어 있는 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 예를 들면, 전기영동(예를 들면, SDS-PAGE, 등전점 포커싱(IEF), 모세관 전기영동) 또는 크로마토그래피(예를 들면,

이온 교환 또는 역상 HPLC)에 의해 측정될 때 95% 또는 99% 초과의 순도까지 정제된다. 항체 순도의 평가 방법의 논평에 대해서는 예를 들면, 문헌(Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007))을 참조한다.

[0190] "단리된 핵산"은 그의 천연 환경의 성분으로부터 분리되어 있는 핵산 분자를 지칭한다. 단리된 핵산은 통상적으로 핵산 분자를 함유하는 세포에 함유된 핵산 분자를 포함하지만, 핵산 분자는 염색체 외부에 존재하거나 그의 천연 염색체 위치와 상이한 염색체 위치에 존재한다.

[0191] "항체를 암호화하는 단리된 핵산"(특정 항체, 예를 들면, 항-KLB 항체의 지칭을 포함함)은 항체 중쇄 및 경쇄(또는 이들의 결편)을 암호화하는 하나 이상의 핵산 분자(단일 벡터 또는 별개의 벡터 내의 이러한 핵산 분자(들), 및 숙주 세포 내의 하나 이상의 위치에 존재하는 이러한 핵산 분자(들)를 포함함)를 지칭한다.

[0192] 본원에서 사용된 용어 "벡터"는 그 자신에 연결되어 있는 또 다른 핵산을 증폭시킬 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 상기 용어는 벡터가 도입되어 있는 숙주 세포의 계놈 내로 도입된 벡터뿐만 아니라 자가-복제 핵산 구조물로서의 벡터도 포함한다. 일부 벡터들은 이들에 작동가능하게 연결되어 있는 핵산의 발현을 유도할 수 있다. 이러한 벡터들은 본원에서 "발현 벡터"로서 지칭된다.

[0193] "면역접합체"는 세포독성제를 포함하나 이것으로 한정되지 않는 하나 이상의 이종 분자(들)에 접합된 항체이다.

[0194] 물질, 예를 들면, 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 결편, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 "유효량"은 필요한 용량에서 필요한 기간 동안 원하는 치료적 또는 예방적 결과, 예를 들면, 종양(예를 들면, 다발성 골수종)의 치료를 달성하기에 효과적인 양을 지칭한다.

[0195] "개체" 또는 "대상체"는 포유동물이다. 포유동물은 가축 동물(예를 들면, 소, 양, 고양이, 개 및 말), 영장류(예를 들면, 인간 및 비-인간 영장류, 예컨대, 원숭이), 토끼, 및 설치류(예를 들면, 마우스 및 래트)를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 개체 또는 대상체는 인간이다.

[0196] 본원에서 사용된 바와 같이, "치료"(및 이의 문법적 어미변화, 예컨대, "치료한다" 또는 "치료하는")는 치료되는 개체의 천연 경과를 변경시키기 위한 시도에서의 임상적 중재를 지칭하고, 예방을 위해 수행될 수 있거나 임상적 병리학의 과정 동안 수행될 수 있다. 치료의 바람직한 효과는 질환의 발생 또는 재발의 예방, 증상의 완화, 질환의 임의의 직접적인 또는 간접적인 병리학적 결과의 감소, 전이의 예방, 질환 진행 속도의 감소, 질환 상태의 호전 또는 경감, 및 관해 또는 개선된 예후를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 본 개시된 주제의 항체는 질환의 발생을 지연시키거나, 질환, 예를 들면, 종양(다발성 골수종)의 진행을 늦추는 데 사용된다.

[0197] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약" 또는 "대략"은 부분적으로 값이 측정되거나 결정되는 방법, 즉 측정 시스템의 한계에 의해 좌우될, 당분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 측정된 특정 값에 대한 허용가능한 오차 범위 이내에 있다는 것을 의미한다. 예를 들면, "약"은 당분야의 관행에 따라 3 또는 3 초과의 표준 편차 이내에 있음을 의미할 수 있다. 대안적으로, "약"은 소정의 값의 최대 20%, 바람직하게는 최대 10%, 보다 바람직하게는 최대 5%, 보다 바람직하게는 최대 1%의 범위를 의미할 수 있다. 대안적으로, 특히 생물학적 시스템 또는 과정과 관련하여, 상기 용어는 값의 한 자릿수 이내, 바람직하게는 5배 이내, 보다 바람직하게는 2배 이내에 있음을 의미할 수 있다.

[0198] 본원에 기재된 바와 같이, 달리 표시되어 있지 않은 한, 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비 범위 또는 정수 범위는 언급된 범위 이내의 임의의 정수 값, 및 적절한 경우 이의 분수(예컨대, 정수의 10분의 1 및 100분의 1)를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

항-BCMA 항체

[0200] 본 개시된 주제의 항체는 항체의 특정 기능적 특징 또는 성질을 특징으로 한다. 예를 들면, 상기 항체는 BCMA에 특이적으로 결합한다(예를 들면, 인간 BCMA에 결합하고 다른 종, 예컨대, 마우스로부터의 BCMA와 교차-반응 할 수 있다). 일부 구현예에서, 본 개시된 주제의 항체는 고친화도, 예를 들면, 1×10^{-6} M 이하, 예를 들면, 약 1×10^{-7} M 이하, 약 1×10^{-8} M 이하, 약 1×10^{-9} M 이하, 약 1×10^{-10} M 이하 또는 약 1×10^{-11} M 이하의 K_d 로 BCMA에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시된 항-BCMA 항체는 약 1×10^{-11} M 내지 약 1×10^{-6} M, 예를 들면, 약 1×10^{-11} M 내지 약 1×10^{-10} M, 약 1×10^{-10} M 내지 약 1×10^{-9} M, 1×10^{-9} M 내지 약 1×10^{-8} M, 약 1×10^{-8} M 내지 약 1×10^{-7} M, 또는 약 1×10^{-7} M 내지 약 1×10^{-6} M의 K_D 로 BCMA(예를 들면, 인간 BCMA)에 결합한다. 일부 구현

예에서, 본 개시된 항-BCMA 항체는 약 1×10^{-8} M 이하의 K_d 로 BCMA(예를 들면, 인간 BCMA)에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시된 항-BCMA 항체는 약 1×10^{-9} M 내지 약 1×10^{-8} M의 K_d 로 BCMA(예를 들면, 인간 BCMA)에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시된 항-BCMA 항체는 약 1×10^{-9} M 내지 약 1.5×10^{-9} M의 K_d 로 BCMA(예를 들면, 인간 BCMA)에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시된 항-BCMA 항체는 약 1.2×10^{-9} M의 K_d 로 BCMA(예를 들면, 인간 BCMA)에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시된 항-BCMA 항체는 약 4×10^{-9} M 내지 약 5×10^{-9} M의 K_d 로 BCMA(예를 들면, 인간 BCMA)에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시된 항-BCMA 항체는 약 5×10^{-9} M의 K_d 로 BCMA(예를 들면, 인간 BCMA)에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시된 항-BCMA 항체는 약 4.8×10^{-9} M의 K_d 로 BCMA(예를 들면, 인간 BCMA)에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시된 항-BCMA 항체는 약 8×10^{-9} M 내지 약 9×10^{-9} M의 K_d 로 BCMA(예를 들면, 인간 BCMA)에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시된 항-BCMA 항체는 약 8×10^{-9} M의 K_d 로 BCMA(예를 들면, 인간 BCMA)에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시된 항-BCMA 항체는 약 8.1×10^{-9} M의 K_d 로 BCMA(예를 들면, 인간 BCMA)에 결합한다.

[0201]

본 개시된 주제의 항체의 중쇄 및 경쇄는 전장 항체일 수 있거나(예를 들면, 항체는 적어도 1개(예를 들면, 1개 또는 2개)의 완전한 중쇄, 및 적어도 1개(예를 들면, 1개 또는 2개)의 완전한 경쇄를 포함할 수 있거나) 항원 결합 부분(Fab , $F(ab')_2$, Fv 또는 단일 사슬 Fv 절편("scFv"))을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체 중쇄 불변 영역은 예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD 및 IgE로부터 선택되고, 구체적으로 예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로부터 선택되고, 보다 구체적으로 IgG1(예를 들면, 인간 IgG1)이다. 또 다른 구현예에서, 항체 경쇄 불변 영역은 예를 들면, 카파 및 람다로부터 선택되고, 구체적으로 카파이다.

[0202]

1. 단일 사슬 가변 절편(scFv)

[0203]

일부 구현예에서, 본 개시된 주제는 항체의 전체 결합력(avidity) 및 안정성을 증가시키기 위해 2가 단백질을 생성하도록 하나 이상의 불변 도메인에 융합되어 인간 면역글로불린의 Fc 영역을 가진 항체를 형성하는 scFv 서열을 갖는 항체를 포함한다. 추가로, Fc 부분은 예를 들면, 항원 정량 연구에서의 사용, 친화도 측정을 위한 항체의 고정, 치료제의 표적화된 전달, 면역 이펙터 세포를 사용하는 Fc-매개된 세포독성에 대한 시험 및 많은 다른 적용을 위해 형광 염료, 세포독소, 방사성 동위원소 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는 다른 분자와 항체의 직접적인 접합을 가능하게 한다.

[0204]

본원에 제공된 결과는 BCMA 폴리펩티드를 표적화하는 데 있어서 본 발명의 항체의 특이성, 민감성 및 유용성을 강조한다.

[0205]

본 발명의 분자는 파지 디스플레이를 사용한 단일 사슬 가변 절편(scFv)의 확인 및 선택에 기초하고, 상기 절편의 아미노산 서열은 관심 있는 BCMA 폴리펩티드에 대한 분자의 특이성을 부여하고 본 개시의 모든 항원 결합 단백질들의 기초를 형성한다. 따라서, scFv는 예를 들면, 전장 항체, 이의 절편, 예컨대, Fab 및 $F(ab')_2$, 미니바디(minibodies), 융합 단백질(scFv-Fc 융합체를 포함함), 다가 항체, 즉 동일한 항원 또는 상이한 항원에 대한 하나 초과의 특이성을 가진 항체, 예를 들면, 이중특이적 항체, 트라이바디(triabodies) 등을 비롯한 "항체" 분자들의 다양한 어레이를 디자인하는 데 사용될 수 있다(문헌(Cuesta et al., Multivalent antibodies: when design surpasses evolution. Trends in Biotechnology 28:355-362 2010) 참조).

[0206]

일부 구현예에서, 항원 결합 단백질은 전장 항체이고, 본 개시된 주제의 항체의 중쇄 및 경쇄는 전장 항체일 수 있거나(예를 들면, 항체는 적어도 1개, 바람직하게는 2개의 완전한 중쇄 및 적어도 1개, 바람직하게는 2개의 완전한 경쇄를 포함할 수 있거나) 항원 결합 부분(Fab , $F(ab')_2$, Fv 또는 단일 사슬 Fv 절편("scFv"))을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체 중쇄 불변 영역은 예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD 및 IgE로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 면역글로불린 이소타입은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로부터 선택되고, 보다 구체적으로 IgG1(예를 들면, 인간 IgG1)이다. 항체 이소타입의 선택은 디자인되는 항체에 의해 이끌어내질 면역 이펙터 기능에 의해 좌우될 수 있다.

[0207]

재조합 면역글로불린을 구축함에 있어서, 다양한 면역글로불린 이소타입들의 불변 영역에 적절한 아미노산 서열

및 넓은 어레이의 항체들을 제조하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다.

[0208] 일부 구현예에서, 항체 또는 다른 항원 결합 단백질은 서열번호 72의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드(예를 들면, 하기 제공된 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 이의 절편)에 특이적으로 결합하는 항원 결합 영역을 가진, ET140-192("ET140-42"로서도 지칭됨)로서 명명된 항-BCMA scFv 또는 이의 항원 결합 절편이다:

[0209] MLQMAGQCSQNEYFDLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAILWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLGMANI
DLEKSRTGDEIILPRGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVDSLHCFCPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR[서열번호 71].

[0210] 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 서열번호 1에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 2에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역을, 임의적으로 (iii) 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면, 링커 웨პ티드와 함께 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 표 1로부터 선택된 V_H 영역 및 V_L 영역 또는 CDR들을 가진 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 1에 나타낸 바와 같이 서열번호 1에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 1에 나타낸 바와 같이 서열번호 2에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 1에 나타낸 바와 같이 서열번호 1에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 및 서열번호 2에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 1에 나타낸 바와 같이 서열번호 89에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 90에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 91에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 1에 나타낸 바와 같이 서열번호 92에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 93에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 94에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 1에 나타낸 바와 같이 서열번호 89에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 90에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 91에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 92에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 93에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 94에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 서열번호 89에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 90에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 91에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR3, 서열번호 92에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 93에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 94에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

五 1

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 가진 BCMA 폴리펩티드		
CDR 들	1	2	3
V _H	VSSNSAAWN [서열번호 89]	YRSKWYN [서열번호 90]	ARQGYSYYGYSYDV [서열번호 91]
V _L	SSNIGHND [서열번호 92]	FDD [서열번호 93]	AAWDGSLNAFV [서열번호 94]
전체 V _H	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPE DVGQGTLTVTSS [서열번호 1]		
DNA	Caggtaacgctgcagcagt caggtccaggactggtaagccctcgccagacccttc cactcacctgtgccatctccggggacagtgtctctagcaacagtgtctggaa ctggatcaggcagtccccatcgagaggccttgagtggctggaaaggacatactac aggtccaagtggtaaatgattatgcagtatctgtgaaaagtcaataaccatca acccagacacatccaagaaccagttctccctgcagctgaactctgtgactcccga ggacacggctgttattactgtgcgcgccagggttactttaactacggttactct gtatgttgggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 3]		
전체 V _L	QSVLTQPPSVAPQRQRTISCSGSSSNIGHNDVSWYQHLPGKAPRLLIYFDDLL PSGVSDRFSASKSGTSASLAI SGLQSEDEADYYCAAWDGSLSNAFVFGTGTVTL G [서열번호 2]		
DNA	Cagtcgtgctgactcagccaccctcggtgtcttagcccccaggcagagggtca ccatctcgtgttctggaaagcagctccaacatcgacataatgatgtaaagctggta ccagcatctccagggaaaggctccagactcctcatctatggatgacctgctg ccgtcaggggtctctgaccgattctctgcctccaagtcggcacctcagcctccc tggccatcagtgggctccagtcgaggatgaggctgattattactgtgcagcatg ggatggcagcctgaatgccttgttctcggaactgggaccaaggtcaccgtccat gg [서열번호 4]		
scFv	QSVLTQPPSVAPQRQRTISCSGSSSNIGHNDVSWYQHLPGKAPRLLIYFDDLL PSGVSDRFSASKSGTSASLAI SGLQSEDEADYYCAAWDGSLSNAFVFGTGTVTL GSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNS AAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNS VTPE DVGQGTLTVTSS [서열번호 72]		

일부 구현예에서, 항체 또는 다른 항원 결합 단백질은 서열번호 73의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드(예를 들면, 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 이의 절편)에 특이적으로 결합하는 항원 결합 영역을 가진, ET140-197("ET140-47"로서도 지칭됨)로서 명명된 항-BCMA scFv 또는 이의 항원 결합 절편이다.

일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 서열번호 5에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 6에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역을, 임의적으로 (iii) 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면, 링커 웨티드와 함께 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 표 2로부터 선택된 V_H 영역 및 V_L 영역 또는 CDR들을 가진 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 2에 나타낸 바와 같이 서열번호 5에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 2에 나타낸 바와 같이 서열번호 6에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 2에 나타낸 바와 같이 서열번호 5에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 및 서열번호 6에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 2에 나타낸 바와 같이 서열번호 95에 개시된 서열을 갖는

아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 96에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 97에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 2에 나타낸 바와 같이 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 99에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 100에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 2에 나타낸 바와 같이 서열번호 95에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 96에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 97에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 99에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 100에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 항원 결합 도메인은 서열번호 95에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 96에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 97에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 99에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 100에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 2

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 가진 BCMA 폴리펩티드		
CDR 들	1	2	3
V _H	VSSNSAAWN [서열번호 95]	YRSKWYN [서열번호 96]	ARYGFSGSRFYDT [서열번호 97]
V _L	SSNIGNNA [서열번호 98]	FDD [서열번호 99]	AAWDDDSLNGYV [서열번호 100]
전체 V _H	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRYY RSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEAVYYCARYGFSGSRFY DTWGQQGTLTVSS[서열번호 5]		
DNA	Caggtacagctgcagcagt caggtccaggactggtaagccctcgccgacccttc cactcacctgtgccatctccggggacagtgtcttagcaacagtgcgttggaa ctggatcaggcagtccccatcgagaggcttgagtggctggaaaggacatactac aggtccaagtggataatgattatgcagtatctgtgaaaagt cgaataaccatca acccagacacatccaagaaccagtctccctgcagctgaactctgtgactcccga ggacacggctgttattactgtgcgcgtacggttcttggttctcgtttctac gatactgggtaaaggtaactctgtgaccgtctcccta[서열번호 7]		
전체 V _L	QPVLTPPPSVSEAPRQRVTISCSGSSSNIGNNAVNVYQQLPKGAKLIIYFDDL SSGVSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTL G[서열번호 6]		
DNA	Cagcctgtgctgactcagccaccctcggtgtctgaagccccaggcagggtcac ccatctcctgttctggaaggcagctccaacatcgaaataatgcttaactggta ccagcagctccagaaaggctccaaactcctcatctttatgtatctgct tcctcagggtctctgaccattcttggtccaaagtctggcacctcagcctccc tggccatcagtgggctccagtcgaagatgaggctgattattactgtgcagcatg ggatgacagcctgaatggttatgtcttcggaactggaccaaggtaaccgtccta gg[서열번호 8]		
scFv	QPVLTPPPSVSEAPRQRVTISCSGSSSNIGNNAVNVYQQLPKGAKLIIYFDDL SSGVSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTL GSRGGGGGGGGGGGGGGSLEMAQVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNS AAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNS VTPEAVYYCARYGFSGSRFYDTWGQQGTLTVSS[서열번호 73]		

[0214]

[0215] 일부 구현예에서, 항체 또는 다른 항원 결합 단백질은 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드(예를 들면, 하기 제공된 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 이의 절편)에 특이적으로 결합하는 항원 결합 영역을 가진, ET140-180("ET140-30"으로서도 지칭됨)으로서 명명된 항-BCMA scFv 또는 이의 항원 결합 절편이다.

[0216]

일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 서열번호 9에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 10에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역을, 임의적으로 (iii) 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면, 링커 웨პ티드와 함께 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 표 3 으로부터 선택된 V_H 영역 및 V_L 영역 또는 CDR들을 가진 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 3에 나타낸 바와 같이 서열번호 9에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 3에 나타낸 바와 같이 서열번호 10에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 3에 나타낸 바와 같이 서열번호 9에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 및 서열번호 10에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 3에 나타낸 바와 같이 서열번호 101에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 102에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또

는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 103에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 3에 나타낸 바와 같이 서열번호 104에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 105에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 106에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 3에 나타낸 바와 같이 서열번호 101에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 102에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 103에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 104에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 105에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 106에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 항원 결합 도메인은 서열번호 101에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 102에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 103에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 104에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 105에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 106에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 3

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 가진 BCMA 폴리펩티드		
CDR 들	1	2	3
V _H	GGTFSSYA [서열번호 101]	IIPILGIA [서열번호 102]	ARSGYSKSI VSYMDY [서열번호 103]
V _L	SSNIGSNV [서열번호 104]	RNN [서열번호 105]	AAWDDSLSGYV [서열번호 106]
전체 V _H	EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQQGLEWMGRI I PIL GIANYAQKFQGRVTM TEDTSTD TAYMELSSLR SEDTAVYYCARS GYSKSI VSYMD YWGQGTLTVSS [서열번호 9]		
DNA	Gaggtccagctggtgca gacttggagctgagg tgaagaagg ctcgggcctcggt agg tctcctgcaagg ct tctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggt g c gacaggccc tggacaagg gctt gagg tggat gggaggatcatccctatcctt gg tata gcaact acgcacaga gat tccaggcag agt caccatgaccgaggaca catctacagacacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggc cgttattactgtgcgcgtctggta ctactctaaatctatcgtttcatggat tactgggta caaggta ctggtaccgtctccta [서열번호 11]		
전체 V _L	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCGSSSNIGSNNVFWYQQLPGTAPKLVIYRNNQR PSGV PDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGTGTKVTVL G [서열번호 10]		
DNA	Ctgcctgtgctgactcagccccccctccacgtctggaccccccggcagagggtca ccgtcttctgttctggaaaggcagctccaacatcggaa gtaatgttgtattctggta ccagcagctccaggc acggccccaaacttgcattcatctatagaaataatcaacgg ccctcagggtccctgaccattctctgtctcaagtctggcacctcagcctccc tggccatcagtgggtccggccgaggacgaggctgattatttgtcagcttgc ggatgacagccctgagttgttatgttctcggaactggaccaaggtcaccgtccta ggt [서열번호 12]		
scFv	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCGSSSNIGSNNVFWYQQLPGTAPKLVIYRNNQR PSGV PDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGTGTKVTVL GSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGGTFSSY I SWVRQAPGQQGLEWMGRI I PILG I ANYAQKFQGRVTM TEDTSTD TAYMELSSLRS EDTAVYYCARS GYSKSI VSYMDYWGQGTLTVSS [서열번호 74]		

[0217]

일부 구현예에서, 항체 또는 다른 항원 결합 단백질은 서열번호 75의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드(예를 들면, 하기 제공된 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 이의 절편)에 특이적으로 결합하는 항원 결합 영역을 가진, ET140-172("ET140-22"로서도 지칭됨)로서 명명된 항-BCMA scFv 또는 이의 항원 결합 절편이다.

[0218]

일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 서열번호 13에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 14에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역을, 임의적으로 (iii) 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면, 링커 펩티드와 함께 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 표 4로부터 선택된 V_H 영역 및 V_L 영역 또는 CDR들을 가진 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 4에 나타낸 바와 같이 서열번호 13에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 4에 나타낸 바와 같이 서열번호 14에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 4에 나타낸 바와 같이 서열번호 13에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 및 서열번호 14에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 4에 나타낸 바와 같이 서열번호 107에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 108에 개시된 서열을 갖는 아미노산들

또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 109에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 4에 나타낸 바와 같이 서열번호 110에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 111에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 112에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 4에 나타낸 바와 같이 서열번호 107에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 108에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 109에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 110에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 111에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 112에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 항원 결합 도메인은 서열번호 107에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 108에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 109에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 110에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 111에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 4

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 가진 BCMA 폴리펩티드		
CDR 들	1	2	3
V_H	GYTFTSYY [서열번호 107]	INPSGGST [서열번호 108]	ARSQWGGVLDY [서열번호 109]
V_L	SSNIGARYD [서열번호 110]	GNN [서열번호 111]	QSYDSSLASAV [서열번호 112]
전체 V_H	EVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWRQAPGQGLEWMGIINPSGG STSYAQKFQGRVTMTRDTSTTVYMEMLSSRLSEDTAVYYCARSQWGGVLDYWQGQT LTVVSS[서열번호 13]		
DNA	Gaggtccagctggtaacagtctgggctgaggtaaagaagcctgggcctcagtgaatgg tttcctgcacggcatctggatcacacccaccagactatatgcactgggtgc gacaggcccctggacaaggcattgagtgatggaaataatcaacccttagtgg tggcacaagctacgcacagaattccaggcagactcaccatgaccaggacacgt cacgagcacagtctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcgt attactgtgcgcctctcagtggtgggttctggattactgggtcaaggtact ctggtgaccgtctccta[서열번호 15]		
전체 V_L	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCGSSSNIGARYDVQWYQQLPGTAPKLLIFGNNNR PSGVVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDAYYCQSYDSSLASAVFGGGTKLTVLG [서열번호 14]		
DNA	Cagtcgtcgatgcgcaggccctcagtgctggggccccaggcagagggtcac catctcctgcagtggggcagctccaacatggggcacgttatgtgttcagtgg accagcagctccaggaacagccccaaactcctcatcttggtaacaacaatcg ccctcagggtccctgaccattctggctccaagtcggcacgtcagcctccct ggccatcactggctccaggctgaggatgaggctgattatactgccagtcctatg acagcagcctgagtgctcggtttcggcggaggaccagctgaccgtccttaggt [서열번호 16]		
scFv	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCGSSSNIGARYDVQWYQQLPGTAPKLLIFGNNNR PSGVVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDAYYCQSYDSSLASAVFGGGTKLTVLG SRGGGGSGGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTTVYMEMLSSRLSEDT AVYYCARSQWGGVLDYWQGQGTIVTVSS[서열번호 75]		

[0221]

일부 구현예에서, 항체 또는 다른 항원 결합 단백질은 서열번호 76의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드(예를 들면, 하기 제공된 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 이의 절편)에 특이적으로 결합하는 항원 결합 영역을 가진, ET140-157("ET140-7"로서도 지칭됨)로서 명명된 항-BCMA scFv 또는 이의 항원 결합 절편이다.

[0222]

일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 서열번호 17에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 18에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역을, 임의적으로 (iii) 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면, 링커 웨პ티드와 함께 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 표 5로부터 선택된 V_H 영역 및 V_L 영역 또는 CDR들을 가진 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 5에 나타낸 바와 같이 서열번호 17에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 5에 나타낸 바와 같이 서열번호 18에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 5에 나타낸 바와 같이 서열번호 17에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 및 서열번호 18에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 5에 나타낸 바와 같이 서열번호 113에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 114에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 115에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 5에 나타낸 바와 같이 서열번호 116에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 117에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 118에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 5에 나타낸 바와 같이 서열번호 113에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 114에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 115에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 116에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 117에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 118에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 항원 결합 도메인은 서열번호 113에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 114에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 115에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 117에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 116에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 118에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 5

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 가진 BCMA 폴리펩티드		
CDR 들	1	2	3
V _H	GGTFSSYA [서열번호 113]	IIPILGIA [서열번호 114]	ARTGYESWGSYEVIDR [서열번호 115]
V _L	SSNIGSNT [서열번호 116]	SNN [서열번호 117]	AAWDDSLNGVV [서열번호 118]
전체 V _H	QVQLVESGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQQGLEWMGRI IPILGIANYAQKFQGRVTITA DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTGYE SWGSYEVIDRWGQGTLTVSS [서열번호 17]		
DNA	Cagggtcagctggtgagacttggggctgaggtgaagaaggctgggtcctcg gtgaaggcttcgtcaaggcttcggaggcacccatcagcagctatgcatac agctgggtgcacaggcccctggacaaggcgttagtgatggaaaggatc atccctatccttgtatagcaaactacgcacagaatccacgagcacgc acgattaccgcggacgaatccacgagcacgcctacatggagctgagc ctgagatctgaggacacggccgtatattactgtgcgcactggtaacgaa tcttgggttcttacgaagtatcgatcgatgggtcaaggtactctggta accgtctccca [서열번호 19]		
전체 V _L	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCGSSSNIGSNTVNWYRQLPGTAPKLLIYS NNQRPSGVPDFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFG GGTKLTVLG [서열번호 18]		
DNA	Caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctggacccccggcagagg gtcaccatctttgttcttggaaaggcagctccaacatcggaaagtaatactgt aactggtaccggcagctccaggaaacggccccaactcctcatctatagt aataatcagcggccctcagggttccctgaccgattctctggctccaagtc ggcacctcagcctccctggccatcagtggctccagctgaggatgaggct gattattactgtgcagcatggatgacagcctgaatgggtgttattcggc ggagggacaaagctgaccgtccttaggt [서열번호 20]		
scFv	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCGSSSNIGSNTVNWYRQLPGTAPKLLIYS NNQRPSGVPDFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFG GGTKLTVLGSRGGGGSGGGSGGGGSLEMAQVQLVESGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQQGLEWMGRI IPILGIANYAQKFQGRVTITA DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTGYEWSGSYEVIDRWGQGTLTVSS [서열번호 76]		

[0223]

[0224] 일부 구현예에서, 항체 또는 다른 항원 결합 단백질은 서열번호 77의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드(예를 들면, 하기 제공된 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 이의 절편)에 특이적으로 결합하는 항원 결합 영역을 가진, ET140-153("ET140-3"으로서도 지칭됨)으로서 명명된 항-BCMA scFv 또는 이의 항원 결합 절편이다.

[0225]

일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역을, 임의적으로 (iii) 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면, 링커 웨პ티드와 함께 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 표 6 으로부터 선택된 V_H 영역 및 V_L 영역 또는 CDR들을 가진 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 6에 나타낸 바와 같이 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 6에 나타낸 바와 같이 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 6에 나타낸 바와 같이 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 및 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 6에 나타낸 바와 같이 서열번호 119에 개시된 서

열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 120에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 121에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 6에 나타낸 바와 같이 서열번호 122에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 123에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 6에 나타낸 바와 같이 서열번호 119에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 120에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 121에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 122에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 123에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 항원 결합 도메인은 서열번호 119에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 120에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 121에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 122에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 123에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 6

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 가진 BCMA 폴리펩티드		
CDR 들	1	2	3
V_H	GGTFSSYA [서열번호 119]	IIPILGIA [서열번호 120]	ARGGYYSHDNWSED [서열번호 121]
V_L	SSNIGSNS [서열번호 122]	SNN [서열번호 123]	ATWDDNLNVHYV [서열번호 124]
전체 V_H	QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGRIIPILG IANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYYSHDMWSEDWG QGTLTVSS[서열번호 21]		
DNA	Caggtgcagctggcgactctgggctgaggtaagaaggcctgggtcctcggtgaa ggtctcctgcaggcttcggaggcacccatcagcagctatgctatcagctgggtgc gacaggcccctggacaaggcgcttgagtggatggaaaggatcatccatatcctgg atagcaaactacgcacagaagtccaggcagactcagattaccgcggacaaatc cacgacacgcctacatggagctgagcgcctgagatctgaggacacggccgtgt attactgtgcgcggctggattactactctcatgacatgtgtctgaagattggggt caaggactctggtgaccgtctcctca[서열번호 23]		
전체 V_L	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRP PGVPVRFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEATYYCATWDDNLNVHYVFGTGTKVTVLG [서열번호 22]		
DNA	Ctgcctgtgctgactcagccacctcagcgtctggacccccggcagagggtcac catctttgttctggacgcagttcaacatcgggagtaattctgttaactggatc gacaactcccaggagcggccccaactcctcatctatgataaatcagcggccc ccagggtccctgtgcattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggc catcgtggctccagtctgaagatgaggccatttactgtcaacatggatg acaatctgaatgttactatgtttcggactggaccaaggtcaccgtcccttaggt [서열번호 24]		
scFv	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRP PGVPVRFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEATYYCATWDDNLNVHYVFGTGTKVTVLG SRGGGGSGGGGSGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAI S WVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCARGGYYSHDMWSEDWGQGTLTVSS[서열번호 77]		

[0227] 일부 구현예에서, 항체 또는 다른 항원 결합 단백질은 서열번호 78의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드(예를 들면, 하기 제공된 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 이의 절편)에 특이적으로 결합하는 항원 결합 영역을 가진, ET140-201("ET140-51"로서도 지칭됨)로서 명명된 항-BCMA scFv 또는 이의 항원 결합 절편이다.

[0228] 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 서열번호 25에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 26에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역을, 임의적으로 (iii) 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면, 링커 웨პ티드와 함께 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 표 7로부터 선택된 V_H 영역 및 V_L 영역 또는 CDR들을 가진 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 7에 나타낸 바와 같이 서열번호 25에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 7에 나타낸 바와 같이 서열번호 26에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 7에 나타낸 바와 같이 서열번호 25에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 및 서열번호 26에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 7에 나타낸 바와 같이 서열번호 125에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 126에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 127에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 7에 나타낸 바와 같이 서열번호 128에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 129에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 130에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 7에 나타낸 바와 같이 서열번호 125에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 126에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 127에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 128에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 129에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 130에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 항원 결합 도메인은 서열번호 125에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 126에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 127에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 129에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 128에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 130에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 7

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 가진 BCMA 폴리펩티드		
CDR 들	1	2	3
V _H	GGSISNSNW [서열번호 125]	IYHSGST [서열번호 126]	ARRDNWKTPTTKIDGFDI [서열번호 127]
V _L	SGYSNYK [서열번호 128]	VGTGGIVG [서열번호 129]	GADHGSGSNFVYV [서열번호 130]
전체 V _H	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCGVSGGSISNSNWWWSVRQPPGKGLEWIGEIHSGST KYNPSLRSRVTI SVDKSKNQFSKLSSVTAADTAVYYCARRDNWKTPTTKIDGFDIWG QGTMVTVSS[서열번호 25]		
DNA	Caggtgcagctgcaggagt cggcccccaggactggtaagcc t cgggaccctgtcccc tcacctgcgggtgtctggctccatcagcaatagaactggtgaggatgggaaatcatatcatatgggagcacc ccagccccccggaaaggggctggagttgggaaatcatatcatatgggagcacc aagtacaacccgtccctcaggagt cgagt caccat atcagt agacaagtccaagaacc agtttcctcaaatttggactctgtgaccgcgcggacacggccgtatattactgtgc gagacgagataactgaaagaccccaactaccaaaattgtatgggatattgtatctgggc caagggacaatggt caccgt ctcttca[서열번호 27]		
전체 V _L	QPVLTQPPSASASLGAVTLC TLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGPRFVMRVTGGIVGS KGDGIPDRFSVLGSGLNRYLTIKNIQEEDEGDYHCGADHGSGSNFVYVFGTGTKVTVL G[서열번호 26]		
DNA	Cagcctgtgctgactcagccacccctgcattcagccctccctgggagcctcggtcacac tcacctgcaccctgagcagccgctacagtaattataaaagtggactggtaaccaggcagag accagggaagggccccgggttgtatgcgagttggcactggtggtggatgtggatcc aaggggatggcatccctgatcgcttcagttggctcaggcctgaatcggtacc tgaccatcaagaacatccaggaagaatgagggtgactatcactgtgggcagacca tggcagtgggagcaactcgttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtccat ggt[서열번호 28]		
scFv	QPVLTQPPSASASLGAVTLC TLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGPRFVMRVTGGIVGS KGDGIPDRFSVLGSGLNRYLTIKNIQEEDEGDYHCGADHGSGSNFVYVFGTGTKVTVL GSRGGGGGGGGGGGGGGLEMAQVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCGVSGGSISNSNWW SVRQPPGKGLEWIGEIHSGSTKYNPSLRSRVTI SVDKSKNQFSKLSSVTAADTAVY YCARRDNWKTPTTKIDGFDIWGQGTMVTVSS[서열번호 78]		

[0229]

[0230] 일부 구현예에서, 항체 또는 다른 항원 결합 단백질은 서열번호 79의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드(예를 들면, 하기 제공된 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 이의 절편)에 특이적으로 결합하는 항원 결합 영역을 가진, ET140-167("ET140-17"로서도 지칭됨)로서 명명된 항-BCMA scFv 또는 이의 항원 결합 절편이다.

[0231]

일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 서열번호 29에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 30에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역을, 임의적으로 (iii) 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면, 링커 웨პ티드와 함께 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 표 8로부터 선택된 V_H 영역 및 V_L 영역 또는 CDR들을 가진 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 8에 나타낸 바와 같이 서열번호 29에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 8에 나타낸 바와 같이 서열번호 30에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 8에 나타낸 바와 같이 서열번호 29에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 및 서열번호 30에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 8에 나타낸 바와 같이 서열번호 131에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 132에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 133에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존

적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 8에 나타낸 바와 같이 서열번호 134에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 135에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 136에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 8에 나타낸 바와 같이 서열번호 131에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 132에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 133에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 134에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 135에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 136에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 항원 결합 도메인은 서열번호 131에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 132에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 133에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 134에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 135에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 136에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 8

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 가진 BCMA 폴리펩티드		
CDR 들	1	2	3
V_H	GYTFTGYY [서열번호 131]	INPNSSGT [서열번호 132]	ARSQWGSSWDY [서열번호 133]
V_L	QSISSY [서열번호 134]	AAS [서열번호 135]	QQSYSTPPT [서열번호 136]
전체 V_H	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPN SGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSI STAYMELSRLRSDDTAVYYCARSQWGSSWDYW GQGTLTVSS [서열번호 29]		
DNA	Caggtccagctggtagtctgggctgaggtgaagaaggctgggcctcagtgaaggttcctgc aaggctcctgcaggcttctggatacaccttacccgtactatatgcactgg gtgcacaggcccggacaaggcttgatggatggatggatcaaccctaac agtgggtggcacaaactatgcacagaagttttagggcagggtcaccatgaccagg gacacgtccatcagcacagcctacatggagctgagcaggctgagatctgacgac acggccgtgtattactgtgcgcgtctcagtggttcttctggattactgg gttcaaggtactctggtgaccgtctccca [서열번호 31]		
전체 V_L	DIQLTQSPSSLASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPPFGQGTKVEIKR [서열번호 30]		
DNA	Gacatccaggtagccaggctccatccctgtctgcattgttaggagacaga gtcaccatcacttgcgggcaagttaggcattgcaggatattaaattggat cagcagaaaccaggaaagccctaagctctgtatgcattccaggattt caaagtgggtcccatcaaggtagtggcaggatggacatattcact ctcaccatcagcaggtagtgcacactgaagatttgcactactactgt caacagat tacagtcccccccgacgtcgccaaggaccaaggatggagat caaacgt [서열번호 32]		
scFv	DIQLTQSPSSLASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPPFGQGTKVEIKR SRGGGGSGGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFTGYY MHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSSGTNYAQKFQGRVTMTRDTSI STAYMELSRLR SDDTAVYYCARSQWGSSWDYWQGTLTVSS [서열번호 79]		

[0232]

[0233] 일부 구현예에서, 항체 또는 다른 항원 결합 단백질은 서열번호 80의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드

드(예를 들면, 하기 제공된 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 이의 절편)에 특이적으로 결합하는 항원 결합 영역을 가진, ET140-163("ET140-13"으로서도 지칭됨)으로서 명명된 항-BCMA scFv 또는 이의 항원 결합 절편이다.

[0234]

일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 서열번호 33에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 34에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역을, 임의적으로 (iii) 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면, 링커 웨პ티드와 함께 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 표 9로부터 선택된 V_H 영역 및 V_L 영역 또는 CDR들을 가진 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 9에 나타낸 바와 같이 서열번호 33에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 9에 나타낸 바와 같이 서열번호 34에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 9에 나타낸 바와 같이 서열번호 33에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 및 서열번호 34에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 9에 나타낸 바와 같이 서열번호 137에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 138에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 139에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 9에 나타낸 바와 같이 서열번호 140에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 141에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 142에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 9에 나타낸 바와 같이 서열번호 137에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 138에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 139에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 140에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 141에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 142에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 항원 결합 도메인은 서열번호 137에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 138에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 139에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 140에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 141에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 142에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 9

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 가진 BCMA 폴리펩티드		
CDR 들	1	2	3
V _H	GYTFTGYY [서열번호 137]	INPNSGGT [서열번호 138]	ARSSYHLYGYDS [서열번호 139]
V _L	NDYTNKY [서열번호 140]	VGPPIVG [서열번호 141]	GADHGTGSNFVYV [서열번호 142]
전체 V _H	EVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARSSYHLYGYDSWGQGTLVT VSS[서열번호 33]		
DNA	Gaggtgcagctggaggatccgggctgaggtgaagaaggcctgggcctcagtgaagg tctcctgcaggacttcggatcacacctcaccggctactatatgcactgggtgcgaca ggcccccggacaaggcgttgagtggatggatcaaccctaacagtggcaca aactatgcacagaagtttcagggcagggtcaccatgaccaggacacgtccatcagca cagcctacatggagctgaggcgtgagatctgacgacacggccgtatattactgtgc gcgccttcttaccatctgtacggtacgattcttgggtcaaggtactctggtgacc gtctcctca[서열번호 35]		
전체 V _L	QPVLQPSSASASLGASVTLCTLSNDYTNKVDWYQQRPGKGPRFVMRVPGGIVGS KGDGIPDRFSVLGSGLNRYLTIKNIQEEDESDYHCGADHGTGSNFVYVFGGGTLTVL G[서열번호 34]		
DNA	Cagcctgtgactcagccacccctgcataccctccctgggagcctcggtcactc tcacccgtcaccctgagcaacgactacactaattataaaagtggactggatcc accaggaaaggccccccggtttgtgatgcgatggccctggatcc aaggggatggcatccctgatcgcttcagttggctcaggcctgaatcgatacc tgaccatcaagaacatccaggaggaggatgagatgactaccactgtggggcggacca tggcacggggacaacttcgtgtacgttgcggagggaccaagctgaccgtccta gg[서열번호 36]		
scFv	QPVLQPSSASASLGASVTLCTLSNDYTNKVDWYQQRPGKGPRFVMRVPGGIVGS KGDGIPDRFSVLGSGLNRYLTIKNIQEEDESDYHCGADHGTGSNFVYVFGGGTLTVL GSRGGGGSGGGGSGGGSLEMAEVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMH VRQAPGQGLEWMGWINPNSSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVY YCARSSYHLYGYDSWGQGTLTVSS[서열번호 80]		

[0235]

[0236] 일부 구현예에서, 항체 또는 다른 항원 결합 단백질은 서열번호 81의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드(예를 들면, 하기 제공된 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 이의 절편)에 특이적으로 결합하는 항원 결합 영역을 가진, ET140-207("ET140-57"로서도 지칭됨)로서 명명된 항-BCMA scFv 또는 이의 항원 결합 절편이다.

[0237]

일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 서열번호 37에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 38에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역을, 임의적으로 (iii) 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면, 링커 웨비드와 함께 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 표 10으로부터 선택된 V_H 영역 및 V_L 영역 또는 CDR들을 가진 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 10에 나타낸 바와 같이 서열번호 37에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 10에 나타낸 바와 같이 서열번호 38에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 10에 나타낸 바와 같이 서열번호 37에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 및 서열번호 38에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 10에 나타낸 바와 같이 서열번호 143에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 144에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 145에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의

보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 10에 나타낸 바와 같이 서열번호 146에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 147에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 148에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 10에 나타낸 바와 같이 서열번호 143에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 144에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 145에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 146에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 147에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 148에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 항원 결합 도메인은 서열번호 143에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 144에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 145에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 146에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 147에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 148에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 10

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 가진 BCMA 폴리펩티드		
CDR 들	1	2	3
V_H	GGTFSSYA [서열번호 143]	IPIIFSTA [서열번호 144]	ARQPWTWYSPYDQ [서열번호 145]
V_L	SGYSNYK [서열번호 146]	VDTGGIVG [서열번호 147]	GADHGSGSNFVWW [서열번호 148]
전체 V_H	QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGGI IPIIFS TANYAQKFQGRVTMTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARQPWTWYSPYDQWGQ GTLVTVSS[서열번호 37]		
DNA	Caggtgcagctggcagtcgggctgaggtaagaaggccctgggtccctcggtgaa ggtctcctgcaggctctggaggcacccatcagcagctatgctatcagctgggtgc gacaggcccctggacaaggcgttgagtggatggaggatcatccctatcttagt acagcaaactacgcacagaagtccagggcagagtaccatgaccacagacatc cacgagcacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacacggccgtgt attactgtgcgcgccagccgtggacttggactctccgtacgatcagtgggtcaa ggtactctggtaccgtctcctca[서열번호 39]		
전체 V_L	QPVLTPPSASASLGASVLTCTLSSGYNSYKVDWYQQRPGKGPRFLMRVDTGGIV GSKGDGIPDRFSVSGSGLNRYLTIKNIQEEDESDYHCGADHGSGSNFVWWFGGGTK LTVLG[서열번호 38]		
DNA	Cagcctgtgctgactcagccacccctgcataccgcctccctggaggccctcggtcac actcaccgtcaccctgagcagccgtacagtaattaaagtggacttgtatcaac agagaccaggaaaggccccgggttctgatgcgagtagacaccgggtggattgtg ggatccaagggggatggatccctgatgcctcgtctcgtctcgggctcaggctgaa tcggtagactgaccatcaagaacattcaggaagaggatgagatgactaccactgt ggcagaccatggcgtggaggcaacttcgtgtgggtttcggcggaggaccaag ctgaccgtcttagt[서열번호 40]		
scFv	QPVLTPPSASASLGASVLTCTLSSGYNSYKVDWYQQRPGKGPRFLMRVDTGGIV GSKGDGIPDRFSVSGSGLNRYLTIKNIQEEDESDYHCGADHGSGSNFVWWFGGGTK LTVLGSRGGGGSGGGGSGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGGTFS SYAISWVRQAPGQGLEWMGGI IPIIFSTANYAQKFQGRVTMTDTSTSTAYMELRSL RSDDTAVYYCARQPWTWYSPYDQWGQGTIV[서열번호 81]		

[0238]

[0239] 일부 구현예에서, 항체 또는 다른 항원 결합 단백질은 서열번호 82의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드

드(예를 들면, 하기 제공된 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 이의 절편)에 특이적으로 결합하는 항원 결합 영역을 가진, ET140-165("ET140-15"로서도 지칭됨)로서 명명된 항-BCMA scFv 또는 이의 항원 결합 절편이다.

[0240]

일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 서열번호 41에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 42에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역을, 임의적으로 (iii) 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면, 링커 웨პ티드와 함께 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 표 11로부터 선택된 V_H 영역 및 V_L 영역 또는 CDR들을 가진 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 11에 나타낸 바와 같이 서열번호 41에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 11에 나타낸 바와 같이 서열번호 42에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 11에 나타낸 바와 같이 서열번호 41에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 및 서열번호 42에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 11에 나타낸 바와 같이 서열번호 149에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 150에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 151에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 11에 나타낸 바와 같이 서열번호 152에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 153에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 154에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 11에 나타낸 바와 같이 서열번호 147에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 150에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 151에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 152에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 153에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 154에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 항원 결합 도메인은 서열번호 149에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 150에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 151에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 152에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 153에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 154에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 11

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 가진 BCMA 폴리펩티드		
CDR 들	1	2	3
V _H	GFTFSTYA [서열번호 149]	ITPGGDRT [서열번호 150]	ARYYGYMIDM [서열번호 151]
V _L	QSLLHSNGYNY [서열번호 152]	LGS [서열번호 153]	MQALQTPLT [서열번호 154]
전체 V _H	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMTWVRQAPGKGLEWVSAITPGGD RTYYADSVKGRFTISRDNRSRNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYGYMIDMWGQGTL VTVSS[서열번호 41]		
DNA	Gaggtgcagctggggagggctggtagacgcctgggggtccctgag acttcctgtgcgcctggattcaccttagcacatgcgcattgcacccgggtcc gccaggctccaggaaaggggctggagtgggtcagctattactcctgggtgat cgccacatactacgcagactccgtgaaggccgttcaactatctccagagacaattc caggaacacgcgttatctgcaaataaacagccctgagagccgaggacacggccgtat attactgtgcgcctactacggttacatgatcgatgtgggtcaaggtaactctg gtgaccgttcctca[서열번호 43]		
전체 V _L	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLIYLG SNRASGVPDFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTVKEIK R[서열번호 42]		
DNA	Gatgttgtatgactcagtcctccactctccctgcccgtccccctggagagccggc ctccatctcctgcaggcttagtcagacgcctctgcataatggatacaactatt tggatttgtacctgcagaagccaggcagtccacagctctgatctatgggt tctaattggcctccgggtccctgacaggttcagttgcagtgatcaggcacaga ttttacactgaaaatcagcagactggaggctgaggatgttgggttattactgca tgcaagcttacaaactccttcacttcggcggaggaccaaggtaaaaatcaaa cgt[서열번호 44]		
scFv	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLIYLG SNRASGVPDFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTVKEIK RSRGGGSGGGSGGGSGLEMAEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAM TWVRQAPGKGLEWVSAITPGGDRTYYADSVKGRFTISRDNRSRNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARYYGYMIDMWGQGTLTVSS[서열번호 82]		

[0241]

[0241] 일부 구현예에서, 항체 또는 다른 항원 결합 단백질은 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드(예를 들면, 하기 제공된 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 이의 절편)에 특이적으로 결합하는 항원 결합 영역을 가진, ET140-188("ET140-38"로서도 지칭됨)로서 명명된 항-BCMA scFv 또는 이의 항원 결합 절편이다.

[0243]

[0243] 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 서열번호 45에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 46에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역을, 임의적으로 (iii) 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면, 링커 펩티드와 함께 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 표 12로부터 선택된 V_H 영역 및 V_L 영역 또는 CDR들을 가진 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 12에 나타낸 바와 같이 서열번호 45에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 12에 나타낸 바와 같이 서열번호 46에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 12에 나타낸 바와 같이 서열번호 45에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 및 서열번호 46에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 12에 나타낸 바와 같이 서열번호 155에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 156에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 157에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의

보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 12에 나타낸 바와 같이 서열번호 158에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 159에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 160에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 12에 나타낸 바와 같이 서열번호 155에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 156에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 157에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 159에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 160에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 항원 결합 도메인은 서열번호 155에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 156에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 157에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 158에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 159에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 160에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 12

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 가진 BCMA 폴리펩티드		
CDR 들	1	2	3
V_H	GYTFTGYY [서열번호 155]	INPNSGGT [서열번호 156]	ARSQWGGTYDY [서열번호 157]
V_L	SSNIGSNT [서열번호 158]	SNN [서열번호 159]	AAWDDSLNGWV [서열번호 160]
전체 V_H	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYVHWRQAPGQGLEWMGINPN SGGTNNAQEFQGRITMTRDTSINTAYMELSRRLRSDDTAVYYCARSQWGGTYDYW GQQTLTVVSS[서열번호 45]		
DNA	Cagatgcagctggtcagttctgggctgaggtgaagaaggctgggcctcagtgaaggctcctgcacggcttctggatcaccccttaccggctattatgtacactgg ttgcgcacaggcccctggacaaggcttgagtgatggatggatcaaccctaaca gtggccggcacaacaatgcacaggatttcaaggcaggatcaccatgaccagg gacacgtccatcaacacagcctacatggagctgagcaggctgagatctgacgac acggccgtgtattactgtgcgcgttcagtggtggatctacgattactgg ggtaaggtaactctggtgaccgtctcctca[서열번호 47]		
전체 V_L	SYVLTQPPSASGTPGQRVTISCGSSSNIGSNTVNWYQQVPGTAPKLLIYSNNQ RPSGVPDFRFSGSKSGASASLAIWLQSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKL VLG[서열번호 46]		
DNA	Tcctatgtgctgactcagccaccctcagcgctctggacccggcagagggtc accatctttgttctggaaaggcagctccaacatcggaaatactgtaaactgg taccaggcaggcccaggaaacggccccaaactcctcatctatagtaataatc cgccctcagggtccctgaccattctctggctccaagtcggcgcctcagcc tccctggccatcagtggctccagttctgaggatgaggctgattattactgtca gcatggatgacaggctgaatggttgggtttcggcggaggaccagctgacc gtccttagt[서열번호 48]		
scFv	SYVLTQPPSASGTPGQRVTISCGSSSNIGSNTVNWYQQVPGTAPKLLIYSNNQ RPSGVPDFRFSGSKSGASASLAIWLQSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKL VLGSRGGGGGGGGGGGGGGGGLEMAQMLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT GYYVHWLRQAPGQGLEWMGINPNSGGTNNAQEFQGRITMTRDTSINTAYMELS RLRSDDTAVYYCARSQWGGTYDYWGQGTLTVVSS[서열번호 83]		

[0244]

[0245] 일부 구현예에서, 항체 또는 다른 항원 결합 단백질은 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티

드(예를 들면, 하기 제공된 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 이의 절편)에 특이적으로 결합하는 항원 결합 영역을 가진, ET140-196("ET140-46"으로서도 지칭됨)으로서 명명된 항-BCMA scFv 또는 이의 항원 결합 절편이다.

[0246]

일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 서열번호 49에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 50에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역을, 임의적으로 (iii) 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면, 링커 웨პ티드와 함께 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 표 13으로부터 선택된 V_H 영역 및 V_L 영역 또는 CDR들을 가진 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 13에 나타낸 바와 같이 서열번호 49에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 13에 나타낸 바와 같이 서열번호 50에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 13에 나타낸 바와 같이 서열번호 49에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 및 서열번호 50에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 13에 나타낸 바와 같이 서열번호 161에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 162에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 163에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 13에 나타낸 바와 같이 서열번호 164에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 165에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 166에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 13에 나타낸 바와 같이 서열번호 161에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 162에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 163에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 164에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 165에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 166에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 항원 결합 도메인은 서열번호 161에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 162에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 163에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 164에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 165에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 166에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

五 13

[0247]

- [0248] 일부 구현예에서, 항체 또는 다른 항원 결합 단백질은 서열번호 85의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드(예를 들면, 하기 제공된 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 이의 절편)에 특이적으로 결합하는 항원 결합 영역을 가진, ET140-204("ET140-54"로서도 지칭됨)로서 명명된 항-BCMA scFv 또는 이의 항원 결합 절편이다.

[0249] 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역을, 임의적으로 (iii) 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면, 링커 펩티드와 함께 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 표 14로부터 선택된 V_H 영역 및 V_L 영역 또는 CDR들을 가진 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 14에 나타낸 바와 같이 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 14에 나타낸 바와 같이 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 14에 나타낸 바와 같이 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 및 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 14에 나타낸 바와 같이 서열번호 167에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 168에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 169에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의

보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 14에 나타낸 바와 같이 서열번호 170에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 171에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 172에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 14에 나타낸 바와 같이 서열번호 167에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 168에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 169에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 170에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 171에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 172에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 항원 결합 도메인은 서열번호 167에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 168에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 169에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 171에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 172에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 14

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 가진 BCMA 폴리펩티드		
CDR 들	1	2	3
V_H	GYTFIDYY [서열번호 167]	INPNSGGT [서열번호 168]	ARSQRDGYMDY [서열번호 169]
V_L	ISCTGTSSD [서열번호 170]	EDS [서열번호 171]	SSNTRSSTLV [서열번호 172]
전체 V_H	EVQLVQSGAEMKKPGASLKSCKASGYTFIDYYVWMRQAPGQGLESMGWINPNSSGGTN YAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAMYCARSRDGYMDYWQGQTLTVSS [서열번호 53]		
DNA	Gaagtgcagctggcagtttgggctgagatgaagaaggctgggcctcactgaagct ctcctgcaaggcttctggatcacacccatcgactactatgtatactggatgcgcacagg cccctggacaaggcgttgatccatggatggatcaaccctaacagtggcacaac tatgcacagaagtttcaggcggcgggtcaccatgaccaggcacgtccatcagcacagc ctacatggagctgagcaggctgagatctgacgacaccccatgtattactgtgcgcgt cccagcgtgacggttacatggattactgggtcaaggtaactctggtgaccgtctccca [서열번호 55]		
전체 V_L	QSALTQPASVSASPGQSQIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMIFYEDSKRPSGVSNRFS GSKSGNTASLTISGLQAEDAYYCSSLNRSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSG GGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGASLKSCKASGYTFIDYYVWMRQAPGQGLESMGW NPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAMYCARSRDGYMDYWQ GTLTVSS[서열번호 54]		
DNA	Caatctgcctgactcagcctgcctccgtgtcgcttcctggacagtgcgtcgccat ctcctgcaactggaaaccaggcgtgacgtttggatcaacacgcacccaggcaaagccc ccaaactcatgattatgaggacagtaagcggccctcaggggttctaatcgcttct ggctccaagtctggcaacacggccctccgtaccatctctggctccaggctgaggacga ggctgattattactgcagctaaatacaagaaggcactttggtgttccggcggaggga ccaagctgaccgtccatgg[서열번호 56]		
scFv	QSALTQPASVSASPGQSQIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMIFYEDSKRPSGVSNRFS GSKSGNTASLTISGLQAEDAYYCSSLNRSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSG GGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGASLKSCKASGYTFIDYYVWMRQAPGQGLESMGW NPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAMYCARSRDGYMDYWQ GTLTVSS[서열번호 85]		

[0250]

[0251] 일부 구현예에서, 항체 또는 다른 항원 결합 단백질은 서열번호 86의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드(예를 들면, 하기 제공된 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 이의 절편)에 특이적으로

로 결합하는 항원 결합 영역을 가진, ET140-190("ET140-40"으로서도 지칭됨)으로서 항-BCMA scFv 또는 이의 항원 결합 절편이다.

[0252]

일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역을, 임의적으로 (iii) 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면, 링커 웨티드와 함께 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 표 15로부터 선택된 V_H 영역 및 V_L 영역 또는 CDR들을 가진 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 15에 나타낸 바와 같이 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 15에 나타낸 바와 같이 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 15에 나타낸 바와 같이 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 및 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 15에 나타낸 바와 같이 서열번호 173에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 174에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 175에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 15에 나타낸 바와 같이 서열번호 176에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 177에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 178에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 15에 나타낸 바와 같이 서열번호 173에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 174에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 175에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 176에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 177에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 178에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 항원 결합 도메인은 서열번호 173에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 174에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 175에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 176에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 177에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 178에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 15

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 가진 BCMA 폴리펩티드		
CDR 들	1	2	3
V _H	GYTFTDYY [서열번호 173]	INPNSGGT [서열번호 174]	ARSPYSGVLDK [서열번호 175]
V _L	SSNIGAGFD [서열번호 176]	GNS [서열번호 177]	QSYDSSL SGYV [서열번호 178]
전체 V _H	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQRLEWMGWNPNS GGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNTGYMELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDKGQ GTLVTVSS[서열번호 57]		
DNA	Caggtccagctggtaacagtctggggctgaggtaagaaggctgggcctcagtga aggctcctgcaggcttctggatacacacctaccgactactatatgcactgggt gcgacaggcccctggacaacggcttgagtggatggatggatcaaccctaacagt ggtggcacaactatgcacagaacttcaggacaggatcaccgtgaccaggaca cctccagcaacacaggctacatggagctgaccaggctgagatctgacgacacggc cgttattactgtgcgcctccgtactctggtgttctggataaatgggtcaa ggtaactctggtgaccgtctcccta[서열번호 59]		
전체 V _L	QSVLTQPPSVGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSN RPSGVPDFRSGSKSGTSASLAITGLQAEDADYYCQSYDSSL SGYVF GTGTV LG[서열번호 58]		
DNA	Cagtctgtgctgacgcagccgcctcagtgtctgggccccaggcagagggtca ccatctcctgcactgggaggcagctccaacatcggggcagggtttgatgtacactg gtaccaggcagttccaggaacagccccaaactcctcatctatggtaacagcaat cggccctcaggggccccctgaccgattctctggctccaagtcggcacctcagcct ccctggccatcactgggctccaggctgaggatgaggctgattattactgccagtc ctatgacagcagcctgagttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtc cttaggt[서열번호 60]		
scFv	QSVLTQPPSVGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSN RPSGVPDFRSGSKSGTSASLAITGLQAEDADYYCQSYDSSL SGYVF GTGTV LGSRGGGGGGGGGGGGGGLEMAQVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFTDY YMHWVRQAPGQRLEWMGWINPNSSGNTYAQKFQDRITVTRDTSSNTGYMELTRLR SDDTAVYYCARSPYSGVLDKGQGTIVTVSS[서열번호 86]		

[0253]

[0254] 일부 구현예에서, 항체 또는 다른 항원 결합 단백질은 서열번호 87의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티드(예를 들면, 하기 제공된 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 이의 절편)에 특이적으로 결합하는 항원 결합 영역을 가진, ET140-187("ET140-37"로서도 지칭됨)로서 명명된 항-BCMA scFv 또는 이의 항원 결합 절편이다.

[0255]

일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역을, 임의적으로 (iii) 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면, 링커 웨პ티드와 함께 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 표 16으로부터 선택된 V_H 영역 및 V_L 영역 또는 CDR들을 가진 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 16에 나타낸 바와 같이 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 16에 나타낸 바와 같이 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 16에 나타낸 바와 같이 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 및 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 16에 나타낸 바와 같이 서열번호 179에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 180에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 181에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의

보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 16에 나타낸 바와 같이 서열번호 182에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 183에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 184에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 16에 나타낸 바와 같이 서열번호 179에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 180에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 181에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 182에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 183에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 184에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 항원 결합 도메인은 서열번호 179에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 180에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 181에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 182에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 183에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 184에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 16

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 가진 BCMA 폴리펩티드		
CDR 들	1	2	3
V_H	GGTFSSYA [서열번호 179]	IIPILGTA [서열번호 180]	ARSGYGSYRWEDS [서열번호 181]
V_L	SSNIGSNY [서열번호 182]	SNN [서열번호 183]	AAWDDSLSASYV [서열번호 184]
전체 V_H	QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGRIIPIL GTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSgyGSyRWEDSW GQGTLTVSS[서열번호 61]		
DNA	Caggtgcagctggcagtctgggctgaggtaagaaggctggtcctcggtga aggctcctgcaaggctctggaggcacccatcagcagctatgctatcagctgggt gccccatggacaaggctttagtggatggaaaggatcatccatatcctt ggtagacgcaaactacgcacagaatccaggcagatcaccgttaccggac aatccacgagcacgcctatggatgtggatggcctgagatctgaggacacggc cgttattactgtgcgccttgcgttacggttaccgttggaaagattttgg gttcaaggtactctggtgaccgtctccta[서열번호 63]		
전체 V_L	QAVLTQQPSASGTPGQRVTISCGSSSNIGSNYVFQQLPGTAPKLLIYSNNQR PSGVPDFRSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDLSASyVFGTGTKVTV LG[서열번호 62]		
DNA	Caggctgtgcactcagccacccctcgcgtctgggaccccccggcagaggta ccatctttgttctggaaaggcagctccaacatcggaaatatacgtattctggta ccaggcagctccaggaaacggcccaaactcctcatctatagtaataatcagcgg ccctcagggtccctgaccgtctctggctccaagtcggcacccatcggcc tggccatcagtggctccggatgggatggatgtgcacat ggatgacgcctgagttttcgaaactgggaccaaggtaaccgtc ctagg[서열번호 64]		
scFv	QAVLTQQPSASGTPGQRVTISCGSSSNIGSNYVFQQLPGTAPKLLIYSNNQR PSGVPDFRSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDLSASyVFGTGTKVTV LGSRGGGGGGGGGGGGGGGGLEMAQVLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARSgyGSyRWEDSWGQGTLTVSS[서열번호 87]		

[0256]

[0257] 일부 구현예에서, 항체 또는 다른 항원 결합 단백질은 서열번호 88의 아미노산 서열을 포함하고 BCMA 폴리펩티

드(예를 들면, 하기 제공된 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 BCMA 폴리펩티드 또는 이의 절편)에 특이적으로 결합하는 항원 결합 영역을 가진, ET140-174("ET140-24"로서도 지칭됨)로서 명명된 항-BCMA scFv 또는 이의 항원 결합 절편이다.

[0258]

일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역을, 임의적으로 (iii) 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면, 링커 웨პ티드와 함께 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv 항체는 표 17로부터 선택된 V_H 영역 및 V_L 영역 또는 CDR들을 가진 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 17에 나타낸 바와 같이 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 17에 나타낸 바와 같이 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 17에 나타낸 바와 같이 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 및 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 17에 나타낸 바와 같이 서열번호 185에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 186에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 187에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 17에 나타낸 바와 같이 서열번호 188에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 189에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 190에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA scFv는 표 17에 나타낸 바와 같이 서열번호 185에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 186에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 187에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 188에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 189에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 190에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 항원 결합 도메인은 서열번호 185에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 186에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 187에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 188에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 189에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 190에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 17

항원	서열번호 71의 아미노산 서열을 가진 BCMA 폴리펩티드		
CDR 들	1	2	3
V _H	GYSFTSYW [서열번호 185]	IYPGDSDT [서열번호 186]	ARYSGSFDN [서열번호 187]
V _L	SSNIGSHS [서열번호 188]	TNN [서열번호 189]	AAWDGSLNGLV [서열번호 190]
전체 V _H	EVQLVQSGAEVKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIYYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYSGSFDNWGQQTLVTVSS[서열번호 65]		
DNA	Gaggtgcagctggtcagttctggagcagaggtaaaaaagcccgggagtctctgaagatctcctgtaaagggttctggatacagcttaccagctactggatcggctgggtgcgcagatgccgggaaaggcctggagtggatgggatcatctatcctggactctgtatccagatacagccgtcctccaaggccacgtcaccatctcagctgacaagtccatcagcaactgcctacctgcagtggagcagcctgaaggcctcggaccgcatttactgtgcgcctactctgttcttcgataactgggtcaaaggtaactctgtgaccgtctccta[서열번호 67]		
전체 V _L	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAWDGSLNGLVFGGGTKLTVLG[서열번호 66]		
DNA	Tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctggaccccccggcagagggtcacccatgtcttgtcttgcaccagctccaacatcgaaagtcaactctgtaaactggtaccagcagctccaggaacggccccaaactcctcatctataactaatcagcggccctcagggttccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagccctccctggccatcagtggcctccagttctgaggatgaggctgatttactgtgcagcatggatggcagcctgaatggtctgttattcggcggagggaccaagctgaccgtccttaggt[서열번호 68]		
scFv	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAWDGSLNGLVFGGGTKLTVLGSRGGGSGGGGGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIYYPGDSDTTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSLKAASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGTLVTVSS[서열번호 88]		

[0259]

[0260] 본 개시된 주제는 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드, 및 His-태그 및 HA-태그를 포함하는 항-BCMA scFv 항체도 제공한다. 일부 구현예에서, His-태그 및 HA-태그의 아미노산 서열은 하기 제공된 서열번호 246의 아미노산 서열을 포함한다:

[0261] TSGQAGQHHHHHGAYPYDVPDYAS[서열번호 246].

[0262] 서열번호 246을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 하기 제공된 서열번호 247이다:

[0263] ACTAGTGGCCAGGCCGCCAGCACCATCACCATGGCGATACCCGTACGACGTTCCGACTACGCTTCT[서열번호 247].

2. 단일클론 항체

[0265] 본 개시된 주제는 BCMA(예를 들면, 인간 BCMA)에 특이적으로 결합하고 실시예 2에 기재된 바와 같이 단리되고 구조적으로 특징규명된 인간 항체(예를 들면, 인간 단일클론 항체)를 제공한다. 인간 항-BCMA 항체 ET140-192("ET140-42"로서도 지칭됨), ET140-197("ET140-47"로서도 지칭됨), ET140-180("ET140-30"으로서도 지칭됨), ET140-172("ET140-22"로서도 지칭됨), ET140-157("ET140-7"로서도 지칭됨), ET140-153("ET140-3"으로서도 지칭됨), ET140-201("ET140-51"로서도 지칭됨), ET140-167("ET140-17"로서도 지칭됨), ET140-163("ET140-13"으로서도 지칭됨), ET140-207("ET140-57"로서도 지칭됨), ET140-165("ET140-15"로서도 지칭됨), ET140-188("ET140-38"로서도 지칭됨), ET140-196("ET140-46"으로서도 지칭됨), ET140-204("ET140-54"로서도 지칭됨), ET140-190("ET140-40"으로서도 지칭됨), ET140-187("ET140-37"로서도 지칭됨) 및 ET140-174("ET140-24"로서도 지칭됨)

지칭됨)의 V_H 아미노산 서열은 각각 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 및 65에 제시되어 있다. ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 및 ET140-174의 V_L 아미노산 서열은 각각 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 및 66에 제시되어 있다.

[0266] ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 및 ET140-174 항체 각각이 BCMA에 결합할 수 있다는 점을 고려해 볼 때, V_H 서열과 V_L 서열은 "혼합되고 매칭되어" 다른 항-BCMA 결합 분자를 생성할 수 있다. 예를 들면, ELISA, 웨스턴 블로트, RIA 및 비아코어(Biacore) 분석을 비롯한, 당분야에서 공지되어 있는 결합 어세이를 이용하여 이러한 "혼합되고 매칭된" 항체의 BCMA 결합을 시험할 수 있다. 바람직하게는, V_H 쇄와 V_L 쇄가 혼합되고 매칭될 때, 특정 V_H/V_L 페어링으로부터의 V_H 서열은 구조적으로 유사한 V_H 서열로 대체된다. 마찬가지로, 특정 V_H/V_L 페어링으로부터의 V_L 서열은 구조적으로 유사한 V_L 서열로 대체된다.

[0267] 일부 구현예에서, 본 개시된 주제는 (a) 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 및 65로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 및 66으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고 BCMA, 예를 들면, 인간 BCMA에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공한다.

바람직한 중쇄 및 경쇄 조합물은

[0269] (a) 서열번호 1에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 2에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0270] (b) 서열번호 5에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 6에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0271] (c) 서열번호 9에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 10에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0272] (d) 서열번호 13에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 14에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0273] (e) 서열번호 17에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 18에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0274] (f) 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0275] (g) 서열번호 25에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 26에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0276] (h) 서열번호 29에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 30에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0277] (i) 서열번호 33에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 34에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0278] (j) 서열번호 37에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 38에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0279] (k) 서열번호 41에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 42에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0280] (l) 서열번호 45에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 46에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0281] (m) 서열번호 49에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 50에 개시된 서열

을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0282] (n) 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0283] (o) 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0284] (p) 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는

[0285] (q) 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역

[0286] 을 포함한다.

[0287] 일부 구현예에서, 본 개시된 주제는 ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 및 ET140-174 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 항체를 제공한다. ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 및 ET140-174의 V_H CDR1의 아미노산 서열은 각각 서열번호 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179 및 185에 제시되어 있다. ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 및 ET140-174 항체의 V_H CDR2의 아미노산 서열은 각각 서열번호 90, 96, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180 및 186에 제시되어 있다. ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 및 ET140-174의 V_H CDR3의 아미노산 서열은 각각 서열번호 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181 및 187에 제시되어 있다.

[0288] ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 및 ET140-174의 V_L CDR1의 아미노산 서열은 각각 서열번호 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182 및 188에 제시되어 있다. ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 및 ET140-174의 V_L CDR2의 아미노산 서열은 각각 서열번호 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183 및 189에 제시되어 있다. ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 및 ET140-174의 V_L CDR3의 아미노산 서열은 각각 서열번호 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184 및 190에 제시되어 있다. 카바트 시스템 (Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242)을 이용하여 CDR 영역을 서술한다.

[0289] 이들 항체들 각각이 BCMA에 결합할 수 있고 항원 결합 특이성이 주로 CDR1, CDR2 및 CDR3 영역들에 의해 제공된다는 점을 고려해 볼 때, V_H CDR1, CDR2 및 CDR3 서열과 V_L CDR1, CDR2 및 CDR3 서열은 "혼합되고 매칭되어"(즉, 각각의 항체가 V_H CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 V_L CDR1, CDR2 및 CDR3을 함유해야 할지라도, 상이한 항체들로부터의 CDR들은 혼합되고 매칭될 수 있음) 다른 항-BCMA 결합 분자를 생성할 수 있다. 전술된 결합 어세이를 이용하여 이러한 "혼합되고 매칭된" 항체의 BCMA 결합을 시험할 수 있다. V_H CDR 서열들이 혼합되고 매칭될 때, 특정 V_H 서열로부터의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 서열은 구조적으로 유사한 CDR 서열(들)로 대체된다. 마찬가지로, V_L CDR 서열이 혼합되고 매칭될 때, 특정 V_L 서열로부터의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 서열은 구조적으로 유사한 CDR 서열(들)로 대체된다. 하나 이상의 V_H 및/또는 V_L CDR 영역 서열을 본원에 개시된 항체 ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163,

ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 및 ET140-174의 CDR 서열들로부터의 구조적으로 유사한 서열로 치환시킴으로써 신규 V_H 및 V_L 서열을 생성할 수 있다는 것은 통상의 기술을 가진 당업자에게 용이하게 자명할 것이다.

[0290] 일부 구현예에서, 본 개시된 주제는

[0291] (a) 서열번호 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179 및 185로 이 루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;

[0292] (b) 서열번호 90, 96, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180 및 186으로 이 루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;

[0293] (c) 서열번호 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181 및 187로 이 루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0294] (d) 서열번호 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182 및 188로 이 루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

[0295] (e) 서열번호 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183 및 189로 이 루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및

[0296] (f) 서열번호 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184 및 190로 이 루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3

[0297] 을 포함하고 BCMA, 예를 들면, 인간 BCMA에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공한다.

[0298] 일부 구현예에서, 항체는

[0299] (a) 서열번호 89에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;

[0300] (b) 서열번호 90에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;

[0301] (c) 서열번호 91에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0302] (d) 서열번호 92에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

[0303] (e) 서열번호 93에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및

[0304] (f) 서열번호 94에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3

[0305] 을 포함한다.

[0306] 일부 구현예에서, 항체는

[0307] (a) 서열번호 95에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;

[0308] (b) 서열번호 96에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;

[0309] (c) 서열번호 97에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0310] (d) 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

[0311] (e) 서열번호 99에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및

[0312] (f) 서열번호 100에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3

[0313] 을 포함한다.

[0314] 일부 구현예에서, 항체는

[0315] (a) 서열번호 101에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;

[0316] (b) 서열번호 102에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;

[0317] (c) 서열번호 103에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

- [0318] (d) 서열번호 104에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;
- [0319] (e) 서열번호 105에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및
- [0320] (f) 서열번호 106에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3
- [0321] 을 포함한다.
- [0322] 일부 구현예에서, 항체는
- [0323] (a) 서열번호 107에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;
- [0324] (b) 서열번호 108에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;
- [0325] (c) 서열번호 109에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;
- [0326] (d) 서열번호 110에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;
- [0327] (e) 서열번호 111에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및
- [0328] (f) 서열번호 112에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3
- [0329] 을 포함한다.
- [0330] 일부 구현예에서, 항체는
- [0331] (a) 서열번호 113에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;
- [0332] (b) 서열번호 114에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;
- [0333] (c) 서열번호 115에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;
- [0334] (d) 서열번호 116에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;
- [0335] (e) 서열번호 117에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및
- [0336] (f) 서열번호 118에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3
- [0337] 을 포함한다.
- [0338] 일부 구현예에서, 항체는
- [0339] (a) 서열번호 119에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;
- [0340] (b) 서열번호 120에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;
- [0341] (c) 서열번호 121에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;
- [0342] (d) 서열번호 122에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;
- [0343] (e) 서열번호 123에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및
- [0344] (f) 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3
- [0345] 을 포함한다.
- [0346] 일부 구현예에서, 항체는
- [0347] (a) 서열번호 125에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;
- [0348] (b) 서열번호 126에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;
- [0349] (c) 서열번호 127에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;
- [0350] (d) 서열번호 128에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;
- [0351] (e) 서열번호 129에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및
- [0352] (f) 서열번호 130에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3
- [0353] 을 포함한다.

[0354] 일부 구현예에서, 항체는

- (a) 서열번호 131에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;
- (b) 서열번호 132에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;
- (c) 서열번호 133에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;
- (d) 서열번호 134에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;
- (e) 서열번호 135에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및
- (f) 서열번호 136에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3

[0361] 을 포함한다.

[0362] 일부 구현예에서, 항체는

- (a) 서열번호 137에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;
- (b) 서열번호 138에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;
- (c) 서열번호 139에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;
- (d) 서열번호 140에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;
- (e) 서열번호 141에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및
- (f) 서열번호 142에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3

[0369] 을 포함한다.

[0370] 일부 구현예에서, 항체는

- (a) 서열번호 143에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;
- (b) 서열번호 144에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;
- (c) 서열번호 145에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;
- (d) 서열번호 146에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;
- (e) 서열번호 147에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및
- (f) 서열번호 148에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3

[0377] 을 포함한다.

[0378] 일부 구현예에서, 항체는

- (a) 서열번호 149에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;
- (b) 서열번호 150에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;
- (c) 서열번호 151에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;
- (d) 서열번호 152에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;
- (e) 서열번호 153에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및
- (f) 서열번호 154에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3

[0385] 을 포함한다.

[0386] 일부 구현예에서, 항체는

- (a) 서열번호 155에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;
- (b) 서열번호 156에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;
- (c) 서열번호 157에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

- [0390] (d) 서열번호 158에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;
- [0391] (e) 서열번호 159에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및
- [0392] (f) 서열번호 160에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3
- [0393] 을 포함한다.
- [0394] 일부 구현예에서, 항체는
- [0395] (a) 서열번호 161에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;
- [0396] (b) 서열번호 162에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;
- [0397] (c) 서열번호 163에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;
- [0398] (d) 서열번호 164에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;
- [0399] (e) 서열번호 165에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및
- [0400] (f) 서열번호 166에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3
- [0401] 을 포함한다.
- [0402] 일부 구현예에서, 항체는
- [0403] (a) 서열번호 167에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;
- [0404] (b) 서열번호 168에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;
- [0405] (c) 서열번호 169에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;
- [0406] (d) 서열번호 170에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;
- [0407] (e) 서열번호 171에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및
- [0408] (f) 서열번호 172에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3
- [0409] 을 포함한다.
- [0410] 일부 구현예에서, 항체는
- [0411] (a) 서열번호 173에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;
- [0412] (b) 서열번호 174에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;
- [0413] (c) 서열번호 175에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;
- [0414] (d) 서열번호 176에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;
- [0415] (e) 서열번호 177에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및
- [0416] (f) 서열번호 178에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3
- [0417] 을 포함한다.
- [0418] 일부 구현예에서, 항체는
- [0419] (a) 서열번호 179에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;
- [0420] (b) 서열번호 180에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;
- [0421] (c) 서열번호 181에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;
- [0422] (d) 서열번호 182에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;
- [0423] (e) 서열번호 183에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및
- [0424] (f) 서열번호 184에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3
- [0425] 을 포함한다.

[0426] 일부 구현예에서, 항체는

- [0427] (a) 서열번호 185에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;
- [0428] (b) 서열번호 186에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;
- [0429] (c) 서열번호 187에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;
- [0430] (d) 서열번호 188에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;
- [0431] (e) 서열번호 189에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및
- [0432] (f) 서열번호 190에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3

[0433] 을 포함한다.

[0434] 항체의 성질을 변화시키기 위해(예를 들면, 항원 결합 친화도, Fc 수용체 결합, 항체 탄수화물, 예를 들면, 글리코실화, 푸코실화 등, 시스테인 잔기의 수, 이펩터 세포 기능, 이펩터 세포 기능, 보체 기능 및 접합 부위의 도입 중 하나 이상을 증가시키거나 감소시키기 위해) 본원에 개시된 항-BCMA 항체의 불변 영역/골격 영역을 예를 들면, 아미노산 치환으로 변경시킬 수 있다.

[0435] 일부 구현예에서, 본 개시된 항-BCMA 항체는 전체 인간 항체, 예를 들면, ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 및 ET140-174 중 어느 한 항체이다. 뮤린 항체는 인간에게 투여되었을 때 아나필락시스 및 과민성 반응을 비롯한 심각한 부작용을 야기하는 HAMA(인간 항-마우스 항체) 반응으로서 공지된 면역원성 반응(Azinovic I, et al. Survival benefit associated with human anti-mouse antibody (HAMA) in patients with B-cell malignancies. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55(12):1451-8; Tjandara JJ, et al. Development of human anti-murine antibody (HAMA) response in patients. *Immunol Cell Biol* 1990; 68(6):367-76)을 야기하기 때문에 전체 인간 mAb는 인간에서 치료적으로 사용되기에 바람직하다. 이 면역원성 반응은 천연 인간 항체와 다소 상이한 아미노산 서열 때문에 뮤린 항체를 외래 물질로서 인식하는 인간 면역 시스템에 의해 유발된다. 당분야에서 공지되어 있는 인간화 방법(Riechmann L, et al. Reshaping human antibodies for therapy. *Nature* 1988; 332 (6162): 332:323; Queen C, et al. A humanized antibody that binds to the interleukin 2 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86 (24): 10029-33)을 이용하여 뮤린 유래의 항체의 면역원성을 감소시킬 수 있다(Gerd R, et al. Serological Analysis of Human Anti-Human Antibody Responses in Colon Cancer Patients Treated with Repeated Doses of Humanized Monoclonal Antibody A33. *Cancer Res* 2001; 61, 6851-6859).

[0436] 과자 디스플레이 라이브러리의 사용은 고도로 정의된 에피토프에 대한 독특하고 희귀한 Ab들에 대한 다수의 Ab 레퍼토리들을 선택할 수 있게 한다(과자 디스플레이에 대한 보다 상세한 내용에 대해서는 문헌(McCafferty et al., Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains. *Nature*, 348: 552-554) 참조). 이로써, 종양 항원 유래의 웨პ티드-MHC 복합체 분자에 매우 특이적인 인간 Fab 또는 단일 사슬 Fv(scFv) 절편의 신속한 확인이 가능하게 되었다(19-22). 최근에, 흑색종 Ag MART-1 26-35/A2 또는 gp100 280-288/A2에 특이적인 TCR 유사 Fab를 슈도모나스 내독소의 절단된 형태에 융합시킴으로써 생성된 면역독소는 시험관내 및 생체내 둘 다에서 인간 흑색종을 억제하는 것으로 밝혀졌다(Klechevsky E, et al. Antitumor activity of immunotoxins with T-cell receptor-like specificity against human melanoma xenografts. *Cancer Res* 2008; 68 (15): 6360-6367). 추가로, Fab 절편을 사용하여 전장 mAb를 조작함으로써 치료 인간 mAb를 직접적으로 생성하여, 치료 mAb의 개발을 위해 통상적으로 필요한 수개월의 시간 소모적인 작업을 우회할 수 있다. 본 개시된 주제는 암 요법을 위해 예를 들면, 인간 BCMA 폴리펩티드(예를 들면, 서열번호 71에 개시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드)를 인식하는 전체 인간 mAb의 개발을 포함한다.

3. 상동성 항체

[0437] 일부 구현예에서, 본 개시된 주제의 항체는 본원에 기재된 항체(예를 들면, ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 및 ET140-174 항체)의 아미노산 서열에 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 항체는 본 개시된 주제의 항-BCMA 항체의 원하는 기능적 성질을 보유한다.

- [0439] 예를 들면, 본 개시된 주제는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고 1×10^{-7} M 이하의 K_D 로 인간 BCMA에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서,
- [0440] (a) 중쇄 가변 영역이 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 및 65로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하고;
- [0441] (b) 경쇄 가변 영역이 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 및 66으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공한다.
- [0442] 일부 구현예에서, V_H 및/또는 V_L 아미노산 서열은 상기 서열들과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동할 수 있다. 상기 서열들의 V_H 영역 및 V_L 영역과 높은(즉, 80% 이상) 상동성을 가진 V_H 영역 및 V_L 영역을 가진 항체는 돌연변이유발(예를 들면, 부위-지정된 또는 PCR-매개된 돌연변이유발)을 수행한 후, 본원에 기재된 결합 어세이를 이용하여 보유된 기능(즉, 결합 친화도)에 대해 암호화된 변경된 항체를 시험함으로써 수득될 수 있다.
- [0443] 본원에서 사용된 바와 같이, 2개의 아미노산 서열들 사이의 퍼센트 상동성은 2개의 서열들 사이의 퍼센트 동일성과 동등하다. 2개의 서열들 사이의 퍼센트 동일성 또는 상동성은 캡(gaps)의 수를 고려할 때 서열들에 의해 공유된 동일한 위치의 수(즉, % 상동성 = 동일한 위치의 #/위치의 총 # × 100) 및 2개의 서열들의 최적 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 각각의 캡의 길이의 합수이다. 하기 비-한정적 예에 기재된 바와 같이, 수학적 알고리즘을 이용하여 서열들의 비교 및 2개의 서열들 사이의 퍼센트 동일성의 측정을 달성할 수 있다.
- [0444] PAM120 중량 잔기 표, 12의 캡 길이 폐널티 및 4의 캡 폐널티를 사용하여 ALIGN 프로그램(버전 2.0) 내로 도입된 문헌(E. Meyers and W. Miller (Comput. Appl. Biosci., 4:11-17 (1988)))의 알고리즘을 이용하여 2개의 아미노산 서열들 사이의 퍼센트 상동성을 측정할 수 있다. Blossum 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 16, 14, 12, 10, 8, 6 또는 4의 캡 중량 및 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 길이 중량을 사용하여 GCG 소프트웨어 팩키지 (www.gcg.com에서 입수가능함)의 GAP 프로그램 내로 도입된 니들만(Needleman) 및 분쉬(Wunsch)(J. Mol. Biol. 48:444-453 (1970)) 알고리즘을 사용하여 2개의 아미노산 서열들 사이의 퍼센트 상동성을 측정할 수 있다.
- [0445] 추가로 또는 대안적으로, 본 개시된 주제의 단백질 서열을 "질의 서열"로서 사용하여 공용 데이터베이스에 대한 검색을 수행함으로써, 예를 들면, 관련 서열을 확인할 수도 있다. 문헌(Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10)의 XBLAST 프로그램(버전 2.0)을 이용하여 이러한 검색을 수행할 수 있다. XBLAST 프로그램, 접수 = 50 및 워드길이 = 3을 사용하여 BLAST 단백질 검색을 수행하여 본 발명의 항체 분자와 상동성인 아미노산 서열을 수득할 수 있다. 비교 목적을 위해 캡핑된 정렬을 수득하기 위해, 캡핑된 BLAST를 문헌(Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402)에 기재된 바와 같이 이용할 수 있다. BLAST 및 캡핑된 BLAST 프로그램을 이용할 때, 각각의 프로그램(예를 들면, XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트 파라미터를 사용할 수 있다(www.ncbi.nlm.nih.gov 참조).
- [0446] 4. 보존적 변형을 가진 항체
- [0447] 일부 구현예에서, 본 개시된 주제의 항체는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 이를 CDR 서열들의 하나 이상의 CDR 서열은 본원에 기재된 바람직한 항체들(예를 들면, ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 및 ET140-174 항체)에 기초한 특정된 아미노산 서열들 또는 그의 보존적 변형을 포함하고, 상기 항체들은 본 개시된 주제의 항-BCMA 항체들의 원하는 기능적 성질을 보유한다. 본 개시된 주제는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고 1×10^{-7} M 이하의 K_D 로 인간 BCMA에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서,
- [0448] (a) 중쇄 가변 영역 CDR3 서열이 서열번호 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163,

169, 175, 181 및 187의 아미노산 서열들로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하고;

[0449] (b) 경쇄 가변 영역 CDR3 서열이 서열번호 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184 및 190의 아미노산 서열들로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 것인 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공한다.

[0450] 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역 CDR2 서열은 서열번호 90, 96, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180 및 186의 아미노산 서열들로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하고; 경쇄 가변 영역 CDR2 서열은 서열번호 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183 및 189의 아미노산 서열들로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함한다.

[0451] 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역 CDR1 서열은 서열번호 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179 및 185의 아미노산 서열들로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하고; 경쇄 가변 영역 CDR1 서열은 서열번호 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182 및 188의 아미노산 서열들로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함한다.

[0452] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "보존적 서열 변형"은 아미노산 서열을 함유하는 항체의 결합 특성에 유의하게 영향을 미치지 않거나 이러한 결합 특성을 변경시키지 않는 아미노산 변형을 지칭하기 위한 것이다. 이러한 보존적 변형은 아미노산 치환, 추가 및 결실을 포함한다. 당분야에서 공지되어 있는 표준 기법, 예컨대, 부위-지정된 돌연변이유발 및 PCR-매개된 돌연변이유발로 변형을 본 발명의 항체 내로 도입할 수 있다.

[0453] 보존적 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 가진 아미노산 잔기로 대체되어 있는 보존적 아미노산 치환이다. 유사한 측쇄를 가진 아미노산 잔기의 패밀리는 당분야에서 정의되어 있다. 예시적인 보존적 아미노산 치환이 표 18에 제시되어 있다. 아미노산 치환을 관심 있는 항체 내로 도입할 수 있고 생성물을 원하는 활성, 예를 들면, 보유된/개선된 항원 결합, 감소된 면역원성, 또는 개선된 ADCC 또는 CDC에 대해 스크리닝할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 서열, 예를 들면, CDR 서열, V_H 서열 또는 V_L 서열은 변경되어 있고/있거나 치환되어 있는 최대 약 1개, 최대 약 2개, 최대 약 3개, 최대 약 4개, 최대 약 5개, 최대 약 6개, 최대 약 7개, 최대 약 8개, 최대 약 9개 또는 최대 약 10개의 아미노산 잔기를 가질 수 있다.

표 18

원래의 잔기	예시적인 보존적 아미노산 치환
Ala(A)	Val; Leu; Ile
Arg(R)	Lys; Gln; Asn
Asn(N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg
Asp(D)	Glu; Asn
Cys(C)	Ser; Ala
Gln(Q)	Asn; Glu
Glu(E)	Asp; Gln
Gly(G)	Ala
His(H)	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile(I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe
Leu(L)	Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys(K)	Arg; Gln; Asn
Met(M)	Leu; Phe; Ile
Phe(F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro(P)	Ala
Ser(S)	Thr
Thr(T)	Val; Ser
Trp(W)	Tyr; Phe
Tyr(Y)	Trp; Phe; Thr; Ser
Val(V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala

[0454]

[0455] 아미노산들은 공통된 측쇄 성질에 따라 분류될 수 있다:

[0456] • 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0457] • 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0458] • 산성: Asp, Glu;

[0459] • 염기성: His, Lys, Arg;

[0460] • 쇄 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro;

[0461] • 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0462] 비-보존적 치환은 이들 클래스들 중 한 클래스의 구성원을 또 다른 클래스로 교체하는 것을 수반할 것이다.

[0463] 5. BCMA에 대한 결합을 위해 본 발명의 항-BCMA 항체와 교차-경쟁하는 항-BCMA 항체

[0464] 본 개시된 주제는 BCMA(예를 들면, 인간 BCMA)에 대한 결합을 위해 개시된 항-BCMA 항체들 중 임의의 항체와 교차-경쟁하는 항체를 제공한다. 한정이 아닌 예로써, 교차-경쟁 항체는 본 개시된 주제의 항-BCMA 항체들 중 임의의 항-BCMA 항체와 동일한 에피토프 영역, 예를 들면, 동일한 에피토프, 인접 에피토프 또는 중첩 에피토프에 결합할 수 있다. 일부 구현예에서, 교차-경쟁 연구를 위한 기준 항체는 본원에 개시된 항-BCMA 항체들, 예를

들면, ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 및 ET140-174 항체들 중 어느 한 항-BCMA 항체일 수 있다.

[0465] 일부 구현예에서, 교차-경쟁 항체는 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합한다. 일부 구현예에서, 교차-경쟁 항체는 서열번호 71의 아미노산 8-22, 9-23, 10-24, 11-25, 12-26, 13-27, 14-28 및 8-28로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 에피토프 영역에 결합한다.

[0466] 이러한 교차-경쟁 항체는 표준 BCMA 결합 어세이에서 본 개시된 항-BCMA 항체들 중 어느 한 항-BCMA 항체와 교차-경쟁하는 그의 능력을 기초로 확인될 수 있다. 예를 들면, 비아코어 분석, ELISA 어세이 또는 유세포측정을 이용하여 본 개시된 주제의 항체에 의한 교차-경쟁을 입증할 수 있다. 예를 들면, 본 개시된 BCMA 항체들(예를 들면, ET140-192, ET140-197, ET140-180, ET140-172, ET140-157, ET140-153, ET140-201, ET140-167, ET140-163, ET140-207, ET140-165, ET140-188, ET140-196, ET140-204, ET140-190, ET140-187 및 ET140-174 항체들) 중 어느 한 BCMA 항체와 인간 BCMA의 결합을 억제하는 시험 항체의 능력은 시험 항체가 인간 BCMA에 대한 결합을 위해 본 개시된 항-BCMA 항체들 중 어느 한 항-BCMA 항체와 경쟁함으로써 본 개시된 항-BCMA 항체들 중 어느 한 항-BCMA 항체와 인간 BCMA 상의 동일한 에피토프 영역에 결합할 수 있다는 것을 입증한다. 일부 구현예에서, 교차-경쟁 항체는 본 개시된 항-BCMA 항체들 중 어느 한 항-BCMA 항체와 인간 BCMA 상의 동일한 에피토프에 결합한다.

6. 항원에 결합하는 항체의 특징규명

[0467] 예를 들면, 표준 ELISA로 BCMA에 대한 결합을 위해 본 개시된 주제의 항체를 시험할 수 있다. 선택된 항-BCMA 항체가 유일무이한 에피토프에 결합하는지를 확인하기 위해, 상업적으로 입수 가능한 시약(피어스(Pierce), 일리노이주 록포드 소재)을 사용하여 각각의 항체를 바이오티닐화할 수 있다. 전술된 바와 같이 BCMA 코팅된-ELISA 플레이트를 사용하여, 비표지된 단일클론 항체 및 바이오티닐화된 단일클론 항체를 사용한 경쟁 연구를 수행할 수 있다. 바이오티닐화된 mAb 결합을 스트렙-아비딘-알칼리성 포스파타제 프로브로 검출할 수 있다.

[0468] 정제된 항체의 이소타입을 확인하기 위해, 특정 이소타입의 항체에 특이적인 시약을 사용하여 이소타입 ELISA를 수행할 수 있다. 항-BCMA 인간 IgG를 웨스턴 블로팅으로 BCMA 항원과의 반응성에 대해서도 시험할 수 있다.

[0469] 일부 구현예에서, K_D 를 방사성표지된 항원 결합 어세이(RIA)로 측정한다. 일부 구현예에서, 관심 있는 항체의 Fab 버전 및 이의 항원을 사용하여 RIA를 수행한다. 예를 들면, 적정 시리즈의 비표지된 항원의 존재 하에서 Fab를 최소 농도의 (125 I)-표지된 항원으로 평형화시킨 후, 결합된 항원을 항-Fab 항체-코팅된 플레이트로 포획함으로써 항원에 대한 Fab의 용액 결합 친화도를 측정한다(예를 들면, 문헌(Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881(1999)) 참조).

[0470] 일부 구현예에서, BIACORE[®] 표면 플라스몬 공명 어세이, 예를 들면, BIACORE[®]-2000 또는 BIACORE[®]-3000(비아코어 인코포레이티드(BIAcore, Inc.), 뉴저지주 피스카타웨이 소재)을 이용하는 어세이를 이용하여 K_D 를 측정한다.

에피토프 맵핑

[0471] 일부 구현예에서, 본 개시된 항-BCMA 항체는 서열번호 71에 개시된 아미노산 서열을 포함하는 인간 BCMA 폴리펩티드에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시된 항-BCMA 항체는 서열번호 71에 개시된 아미노산 서열의 하나 이상의 부분에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시된 항-BCMA 항체는 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시된 항-BCMA 항체는 서열번호 71의 아미노산 8-22, 9-23, 10-24, 11-25, 12-26, 13-27, 14-28 및 8-28로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 에피토프 영역에 결합한다. 일부 구현예에서, 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 본 개시된 항-BCMA 항체는 서열번호 9에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 10에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 경쇄 가변 영역을, 임의적으로 (iii) 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면, 링커 펩티드와 함께 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함한다. 일부 구현예에서, 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 본 개시된 항-BCMA 항체는 서열번호 21에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%

또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H 를 포함한다. 일부 구현예에서, 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 본 개시된 항-BCMA 항체는 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 를 포함한다. 일부 구현예에서, 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 본 개시된 항-BCMA 항체는 서열번호 22에 개시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L 를 포함한다. 일부 구현예에서, 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 본 개시된 항-BCMA 항체는 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 를 포함한다. 일부 구현예에서, 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 본 개시된 항-BCMA 항체는 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H 및 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L 를 포함한다. 일부 구현예에서, 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 본 개시된 항-BCMA 항체는 서열번호 119에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 120에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 121에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 본 개시된 항-BCMA 항체는 서열번호 122에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 123에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 본 개시된 항-BCMA 항체는 서열번호 119에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 120에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 121에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 122에 개시된 서열을 갖는 아미노산들 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 123에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 본 개시된 항-BCMA 항체는 서열번호 119에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 120에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 121에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 122에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 123에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산들을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시된 항-BCMA 항체는 ET140-3(또는 "ET140-153")이다.

7. 면역접합체

[0474] 본 개시된 주제는 치료 모이어티, 예컨대, 세포독소, 약물(예를 들면, 면역억제제) 또는 방사성독소에 접합된 항-BCMA 항체 또는 이의 결편을 제공한다. 이러한 접합체는 본원에서 "면역접합체"로서 지칭된다. 하나 이상의 세포독소를 포함하는 면역접합체는 "면역독소"로서 지칭된다. 세포독소 또는 세포독성제는 세포에 유해한(예를 들면, 사멸시키는) 임의의 물질을 포함한다. 예로는 탁솔(taxol)(예컨대, 리신(ricin), 디프테리아(diphtheria), 젤로닌(gelonin)), 사이토칼라신(cytocalasin) B, 그라미시딘(gramicidin) D, 에티듐 브로마이드(etidium bromide), 에메틴(emetine), 미토마이신(mitomycin), 에토포사이드(etoposide), 테니포사이드(tenoposide), 빈크리스틴(vincristine), 빈블라스틴(vinblastine), 콜히친(colchicine), 독소루비신(doxorubicin), 다우노루비신(daunorubicin), 다이하이드록시 안쓰라신 다이온(dihydroxy anthracin dione), 미톡산트론(mitoxantrone), 미쓰라마이신(mithramycin), 악티노마이신(actinomycin) D, 1-테하이드로테스토스테론(dehydrotestosterone), 글루코코르티코이드(glucocorticoids), 프로카인(procaine), 테트라카인(tetracaine), 리도카인(lidocaine), 프로프라놀롤(propranolol) 및 푸로마이신(puromycin), 및 이들의 유사체 또는 상동체가 있다. 치료제는 예를 들면, 칼레케아미신(calecheamicin), 아우레아스타틴(aureastatin), 항대사물질(예를 들면, 메토트렉세이트(methotrexate), 6-머캡토푸린(mercaptopurine), 6-티오구아닌(thioguanine), 사이타라빈(cytarabine), 5-플루오로우라실 테카바진(fluorouracil decarbazine)), 알킬화제

(예를 들면, 메클로레타민(mechlorethamine), 티오에파 클로람부실(thioepa chlorambucil), 멜팔란(melphalan), 카무스틴(carmustine)(BSNU) 및 로무스틴(lomustine)(CCNU), 사이클로토스파마이드(cyclothosphamide), 부설판(busulfan), 다이브로모만니톨(dibromomannitol), 스트렙토조토신(streptozotocin), 미토마이신(mitomycin) C, 및 시스-다이클로로다이아민 백금(II)(DDP) 시스플라틴(cisplatin)), 안쓰라사이클린(anthracyclines)(예를 들면, 다우노루비신(daunorubicin)(이전 명칭: 다우노마이신(daunomycin)) 및 독소루비신(doxorubicin)), 항생제(예를 들면, 닥티노마이신(dactinomycin)(이전 명칭: 악티노마이신(actinomycin)), 블레오마이신(bleomycin), 미쓰라마이신(mithramycin) 및 안쓰라마이신(anthramycin)(AMC)), 및 항-유사분열제(예를 들면, 빙크리스틴 및 빙블라스틴)도 포함한다.

[0476] 본원에 개시된 항-BCMA 항체에 접합될 수 있는 치료 세포독소의 다른 예로는 듀오카마이신(duocarmycins), 칼리케아미신(calicheamicins), 메이탄신(maytansines) 및 아우리스타틴(auristatins), 및 이들의 유도체가 있다. 칼리케아미신 항체 접합체의 한 예가 상업적으로 입수가능하다(Mylotarg™; Wyeth-Ayerst).

[0477] 당분야에서 이용가능한 링커 기술을 이용하여 세포독소를 본원에 개시된 항-BCMA 항체에 접합시킬 수 있다. 세포독소를 항체에 접합시키는 데 사용되고 있는 링커 유형의 예로는 하이드라존 함유 링커, 티오에테르 함유 링커, 에스테르 함유 링커, 다이설파이드 함유 링커 및 펩티드 함유 링커가 있으나, 이들로 한정되지 않는다. 예를 들면, 라이소좀 구획 내의 낮은 pH에 의한 절단에 민감하거나 프로테아제, 예컨대, 종양 조직에서 우세하게 발현되는 프로테아제, 예컨대, 카텝신(예를 들면, 카텝신 B, C, D)에 의한 절단에 민감한 링커를 선택할 수 있다. 세포독소, 링커, 및 치료제를 항체에 접합시키는 방법의 유형의 추가 논의에 대해서는 문헌(Saito, G. et al. (2003) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 55:199-215); 문헌(Traill, P.A. et al. (2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:328-337); 문헌(Payne, G. (2003) *Cancer Cell* 3:207-212); 문헌(Allen, T.M. (2002) *Nat. Rev. Cancer* 2:750-763); 문헌(Pastan, I. and Kreitman, R. J. (2002) *Curr. Opin. Investig. Drugs* 3:1089-1091); 및 문헌(Senter, P.D. and Springer, C.J. (2001) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 53:247-264)도 참조한다.

[0478] 본 개시된 주제의 항-BCMA 항체를 방사성 동위원소에 접합시켜, 방사면역접합체로서도 지칭되는 세포독성 방사약제를 생성할 수도 있다. 진단적으로 또는 치료적으로 사용되기 위해 항체에 접합될 수 있는 방사성 동위원소의 예로는 ⁹⁰Y, ¹³¹I, ²²⁵Ac, ²¹³Bi, ²²³Ra 및 ²²⁷Th가 있으나 이들로 한정되지 않는다. 방사면역접합체를 제조하는 방법은 당분야에서 확립되어 있다. 방사면역접합체의 예는 제발린(Zevalin)™(아이텍 파마슈티칼스(IDEC Pharmaceuticals)) 및 벡사르(Bexxar)™(코리사 파마슈티칼스(Corixa Pharmaceuticals))를 포함하는 상업적으로 입수가능한 방사면역접합체이고, 유사한 방법이 본 발명의 항체를 사용하여 방사면역접합체를 제조하는 데 이용될 수 있다.

[0479] 본 개시된 주제의 항체 접합체는 소정의 생물학적 반응을 변경시키는 데 사용될 수 있고, 약물 모이어티는 고전적인 화학적 치료제로 한정되는 것으로서 해석되어서는 안 된다. 예를 들면, 약물 모이어티는 원하는 생물학적 활성을 가진 단백질 또는 폴리펩티드일 수 있다. 이러한 단백질은 예를 들면, 효소 활성 독소 또는 이의 활성 절편, 예컨대, 애브린, 리신 A, 슈도모나스 외독소 또는 디프테리아 독소; 단백질, 예컨대, 종양 괴사 인자(TNF) 또는 인터페론-γ; 또는 생물학적 반응 변형제, 예컨대, 립포카인, 인터류킨-1("IL-1"), 인터류킨-2("IL-2"), 인터류킨-6("IL-6"), 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자("GM-CSF"), 과립구 콜로니 자극 인자("G-CSF") 또는 다른 성장 인자를 포함할 수 있다.

[0480] 이러한 치료 모이어티를 항체에 접합시키는 기법은 잘 공지되어 있다(예를 들면, 문헌(Arnon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", in *Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy*, Reisfeld et al. (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985)); 문헌(Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", in *Controlled Drug Delivery* (2nd Ed.), Robinson et al. (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987)); 문헌(Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", in *Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications*, Pinchera et al. (eds.), pp. 475-506 (1985)); 문헌("Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", in *Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy*, Baldwin et al. (eds.), pp. 303-16 (Academic Press 1985)); 및 문헌(Thorpe et al., "The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates", *Immunol. Rev.*, 62:119-58 (1982) 참조).

8. 이중특이적 분자

[0481] 본 개시된 주제는 본원에 개시된 항-BCMA 항체 또는 이의 절편을 포함하는 이중특이적 분자를 제공한다. 본 개

시된 주제의 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 유도체화하거나 또 다른 기능성 분자, 예를 들면, 또 다른 펩티드 또는 단백질(예를 들면, 또 다른 항체 또는 수용체에 대한 리간드)와 연결하여, 적어도 2개의 상이한 결합 부위들 또는 표적 분자들에 결합하는 이중특이적 분자를 생성할 수 있다. 본 개시된 주제의 항체를 사실상 유도체화하거나 하나 초과의 다른 기능성 분자에 연결하여, 2개 초과의 상이한 결합 부위들 및/또는 표적 분자들에 결합하는 다중특이적 분자를 생성할 수 있고; 이러한 다중특이적 분자도 본원에서 사용된 용어 "이중특이적 분자"에 의해 포괄된다. 이중특이적 분자를 생성하기 위해, 본 개시된 항-BCMA 항체를 하나 이상의 다른 결합 분자, 예컨대, 또 다른 항체, 항체 절편, 펩티드 또는 결합 모방체(mimetic)에 기능적으로 연결하여, 이중특이적 분자를 생성할 수 있다.

[0483] 본 개시된 주제는 적어도 BCMA에 대한 제1 결합 특이성 및 제2 표적 에피토프에 대한 제2 결합 특이성을 포함하는 이중특이적 분자를 제공한다. 제2 표적 에피토프는 BCMA 에피토프 또는 비-BCMA 에피토프, 예를 들면, 상이한 항원일 수 있다. 일부 구현예에서, 이중특이적 분자는 다중특이적이고, 상기 분자는 제3 결합 특이성을 추가로 포함할 수 있다. 이중특이적 항체의 제1 부분이 예를 들면, 종양 세포 상의 항원에 결합하고 이중특이적 항체의 제2 부분이 인간 면역 이팩터 세포의 표면 상의 항원을 인식하는 경우, 항체는 인간 면역 이팩터 세포 상의 이팩터 항원에 특이적으로 결합함으로써 그 이팩터 세포의 활성을 동원할 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 이중특이적 항체는 이팩터 세포, 예를 들면, T 세포와 종양 세포 사이의 연결을 형성함으로써 이팩터 기능을 향상시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 이중특이적 항체는 적어도 BCMA에의 제1 결합 및 적어도 면역 세포에의 제2 결합을 포함한다. 한정이 아닌 예로써, 본 개시의 이중특이적 항체는 적어도 BCMA에의 제1 결합 및 적어도 면역 세포의 표면 상에 존재하는 수용체, 예를 들면, CD3에의 제2 결합을 포함한다.

[0484] 본 개시된 주제의 이중특이적 분자는 당분야에서 공지되어 있는 방법을 이용하여 성분 결합 특이성들을 접합시킴으로써 제조될 수 있다. 예를 들면, 이중특이적 분자의 각각의 결합 특이성을 따로 생성한 후 서로 접합시킬 수 있다. 결합 특이성이 단백질 또는 펩티드인 경우, 다양한 커플링제들 또는 교차-연결제들이 공유 접합을 위해 사용될 수 있다. 교차-연결제의 예로는 단백질 A, 카보다이이미드, N-석신이미딜-S-아세틸-티오아세테이트(SATA), 5,5'-다이티오비스(2-니트로벤조산)(DTNB), o-페닐렌다이말레이이미드(oPDM), N-석신이미딜-3-(2-페리딜다이티오)프로피오네이트(SPDP) 및 설포석신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카복실레이트(설포-SMCC)가 있다(예를 들면, 문헌(Karpovsky et al. (1984) J. Exp. Med. 160:1686); 및 문헌(Liu, MA et al. (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:8648) 참조). 다른 방법은 문헌(Paulus (1985) Behring Ins. Mitt. No. 78, 118-132); 문헌(Brennan et al. (1985) Science 229:81-83); 및 문헌(Glennie et al. (1987) J. Immunol. 139: 2367-2375)에 기재된 방법들을 포함한다. 바람직한 접합제는 피어스 케미칼 컴파니(Pierce Chemical Co.)(일리노이주 록포드 소재)로부터 입수 가능한 SATA 및 설포-SMCC이다.

[0485] 결합 특이성이 항체일 때, 2개의 중쇄들의 C-말단 힌지 영역의 설프하이드릴 결합을 통해 항체들을 접합시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 힌지 영역은 접합 전에 훌 수, 바람직하게는 1개의 설프하이드릴 잔기를 함유하도록 변경된다.

[0486] 대안적으로, 두 결합 특이성들은 동일한 벡터에 암호화될 수 있고 동일한 숙주 세포에서 발현되고 조립될 수 있다. 이 방법은 이중특이적 분자가 mAb x mAb, mAb x Fab, Fab x F(ab')₂ 또는 리간드 x Fab 융합 단백질인 경우 특히 유용하다.

[0487] 이중특이적 분자와 이의 특이적 표적의 결합을 예를 들면, 효소-연결된 면역흡착 어세이(ELISA), 방사면역어세이(RIA), FACS 분석, 바이오어세이(예를 들면, 성장 억제) 또는 웨스턴 블로트 어세이로 확인할 수 있다. 이들 어세이들 각각은 일반적으로 관심 있는 복합체에 특이적인 표지된 시약(예를 들면, 항체)을 사용함으로써 특히 관심 있는 단백질-항체 복합체의 존재를 검출한다. 대안적으로, 다양한 다른 면역어세이들 중 임의의 다른 면역어세이를 이용하여 복합체를 검출할 수 있다. 예를 들면, 항체를 방사성 물질로 표지할 수 있고 방사면역어세이(RIA)에서 사용할 수 있다(예를 들면, 본원에 참고로 도입되는 문헌(Weintraub, B., Principles of Radioimmunoassays, Seventh Training Course on Radioligand Assay Techniques, The Endocrine Society, March, 1986) 참조). 방사성 동위원소는 γ 카운터 또는 신틸레이션(scintillation) 카운터의 이용 또는 오토라디오그래피(autoradiography)와 같은 수단에 의해 검출될 수 있다.

9. BCMA 폴리펩티드에 대한 고친화도 scFv의 선택

[0489] 다음 단계는 결합하지 않거나 보다 낮은 친화도로 결합하는 인간 파지 디스플레이 라이브러리에서 파지로부터, 고친화도로 관심 있는 표적 항원에 결합하는 파지를 선택하는 것이다. 이것은 파지와, 고체 지지체, 예를 들면, 비드 또는 포유동물 세포에 결합되어 있는 항원의 반복적 결합 후, 비-결합된 파지의 제거 및 특이적으로

결합된 과자의 용출에 의해 달성된다. 일부 구현예에서, 항원을 예를 들면, 스트렙타비딘-접합된 다이나비즈 (Dynabeads) M-280에 고정시키기 위해 먼저 바이오티닐화시킨다. 과자 라이브러리를 세포, 비드 또는 다른 고체 지지체와 함께 항온처리하고, 비-결합 과자를 세척으로 제거한다. 결합하는 클론을 선택하고 시험한다.

[0490] 일단 선택되면, 유세포측정(flow cytometry)으로 양성 scFv 클론들을 살아있는 3T3 세포 표면 상의 BCMA(인간 BCMA)에 대한 결합에 대해 시험한다. 요약하건대, 과자 클론을, BCMA를 과다발현하는 3T3 세포와 함께 항온처리한다. 상기 세포를 세척한 후, 마우스 항-M13 코트 단백질 mAb로 표지한다. 세포를 다시 세척하고 유세포측정 전에 FITC-염소 항-마우스 Ig로 표지한다.

[0491] 다른 구현예에서, 항-BCMA 항체는 단백질 안정성, 항체 결합 또는 발현 수준을 개선하거나 치료제의 접합 부위를 도입하도록 디자인된 하나 이상의 골격 영역 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 그 다음, 이 scFv를 당업자에게 공지되어 있는 방법에 따라 사용하여 재조합 인간 단일클론 Ig를 생성한다.

10. 선택된 scFv 절편을 사용한 전장 mAb의 조작

[0493] 과자 디스플레이 기술은 그 자체로 유용하거나 완전한 항체, 항원 결합 단백질 또는 이의 항원 결합 절편을 제공하도록 더 개발될 수 있는 항원 특이적 scFv 및 Fab 절편의 신속한 선택 및 제조를 가능하게 한다. Fc 도메인을 가진 완전한 mAb는 scFv 및 Fab 항체에 비해 다수의 장점들을 가진다. 첫째, 전장 Ab만이 면역학적 기능, 예컨대, Fc 도메인을 통해 매개된 CDC 및 ADCC를 발휘한다. 둘째, 2가 mAb는 단량체 Fab Ab보다 더 강한 항원 결합 친화도를 제공한다. 셋째, 혈장 반감기 및 신장 제거는 Fab 및 2가 mAb와 상이할 것이다. 각각의 특정 특징 및 장점은 계획된 이팩터 방법에 부합될 수 있다. 넷째, 2가 mAb는 scFv 및 Fab와 상이한 속도로 내재화되어, 면역 기능 또는 담체 기능을 변경시킬 수 있다. 예를 들면, 알파 방사체는 표적을 사멸시키기 위해 내재화될 필요가 없으나, 많은 약물들 및 독소들은 면역 복합체의 내재화로부터 이익을 얻을 것이다. 따라서, 일부 구현예에서, 일단 BCMA에 특이적인 scFv 클론이 과자 디스플레이 라이브러리로부터 수득되면, scFv 절편을 사용하여 전장 IgG mAb를 생성하였다.

[0494] 중국 햄스터 난소(CHO) 세포에서 재조합 인간 단일클론 IgG를 생성하기 위해, 당업자에게 공지되어 있는 방법을 기초로 전장 IgG mAb를 조작할 수 있다(Tomomatsu et al., Production of human monoclonal antibodies against FceRIa by a method combining in vitro immunization with phage display. Biosci Biotechnol Biochem 73(7): 1465-1469 2009). 요약하건대, (예를 들면) 항체 가변 영역을 부합되는 람다 또는 카파 경쇄 불변 서열 및 IgG1 서브클래스 Fc와 함께 포유동물 발현 벡터 내로 서브클로닝할 수 있다(Lidija P, et al. An integrated vector system for the eukaryotic expression of antibodies or their fragments after selection from phage display libraries. Gene 1997; 187(1): 9-18; Lisa JH, et al. Crystallographic structure of an intact IgG1 monoclonal antibody. Journal of Molecular Biology 1998; 275(5): 861-872). 동역학적 결합 분석(Yasmina NA, et al. Probing the binding mechanism and affinity of tanezumab, a recombinant humanized anti-NGF monoclonal antibody, using a repertoire of biosensors. Protein Science 2008; 17(8): 1326-1335)을 이용하여, 전장 IgG와 BCMA가 나노몰 범위 내의 K_D 로 특이적으로 결합한다는 것을 확인할 수 있다.

약학적 조성을 및 치료 방법

[0496] 본 개시된 주제의 항-BCMA 항체는 종양의 진행을 예방하거나, 억제하거나 감소시키기에 충분한 양으로 종양(예를 들면, 다발성 골수종)을 앓고 있는 환자에게 치유적 치료를 위해 투여될 수 있다. 진행은 예를 들면, 종양의 성장, 침습성, 전이 및/또는 재발을 포함한다. 이 용도에 효과적인 양은 질환의 중증도 및 환자 자신의 면역 시스템의 일반적인 상태에 의해 좌우될 것이다. 투약 스케줄도 질환 상태 및 환자의 상태에 따라 달라질 것이고, 전형적으로 매일 단회 볼루스 용량 또는 연속 주입 내지 다회(예를 들면, 4시간 내지 6시간마다) 투여일 것이거나, 치료 의사 및 환자의 상태에 의해 표시된 바와 같을 것이다.

[0497] 본 개시된 주제의 항-BCMA 항체로 치료될 수 있는 의학적 상태의 확인은 당업자의 능력 및 지식 내에 있다. 예를 들면, 다발성 골수종을 앓고 있거나 다발성 골수종을 발생시킬 위험에 있는 인간 개체는 본 개시된 항-BCMA 항체의 투여에 적합하다. 당분야에서 숙련된 임상의는 개체가 이러한 치료를 위한 후보인지를 예를 들면, 임상시험, 신체 검사 및 병력/가족력을 이용하여 용이하게 결정할 수 있다.

[0498] 일부 구현예에서, 본 개시된 주제는 본 개시된 항-BCMA 항체를 하나 이상의 다른 물질과 함께 투여함으로써 종양을 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들면, 본 개시된 주제는 본 개시된 항-BCMA 항체를 항신생물제와 함께 투여함으로써 종양을 치료하는 방법을 제공한다. 항-BCMA 항체는 하나 이상의 항신생물제에 화학적으로 또는

생합성적으로 연결될 수 있다.

[0499] 적합한 종양의 비-한정적 예로는 다발성 골수종, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 교모세포종 및 발렌스트롬 마크로글로불린혈증이 있다. 일부 구현예에서, 종양은 다발성 골수종이다.

[0500] 임의의 적합한 방법 또는 경로를 이용하여 본 개시된 항-BCMA 항체를 투여할 수 있고 임의적으로 항신생물체를 공-투여할 수 있다. 투여 경로는 예를 들면, 경구, 정맥내, 복강내, 피하 또는 근육내 투여를 포함한다. 그러나, 본 개시된 주제는 임의의 특정 투여 방법 또는 경로로 한정되지 않는다는 것이 강조되어야 한다.

[0501] 본 개시된 항-BCMA 항체는 수용체에 특이적으로 결합하고 리간드-독소 내재화 후 독성 치명적인 적재물을 전달하는 접합체로서 투여될 수 있다는 것이 인지된다.

[0502] 본 개시된 주제의 항-BCMA 항체는 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 조성물의 형태로 투여될 수 있다는 것이 이해된다. 적합한 약학적으로 허용가능한 담체는 예를 들면, 물, 식염수, 포스페이트 완충 식염수, 엑스트로스, 글리세롤, 에탄올 등 및 이들의 조합물 중 하나 이상을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 담체는 결합 단백질의 저장 수명 또는 효과를 향상시키는 소량의 보조 물질, 예컨대, 습윤화제 또는 유화제, 보존제 또는 완충제를 추가로 포함할 수 있다. 주사 조성물은 당분야에서 잘 공지되어 있는 바와 같이, 포유동물에게의 투여 후 활성 성분의 신속한, 지속된 또는 지연된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다.

[0503] 본 개시된 주제는 종양(예를 들면, 다발성 골수종)의 치료, 진단적 적용 및 예후적 적용을 위한 항체 및 이를 암호화하는 핵산의 용도뿐만 아니라, 세포 및 조직에서의 BCMA의 검출을 위한 연구 수단으로서의 용도도 제공한다. 본 개시된 항체 및 핵산을 포함하는 약학적 조성물은 본 개시된 주제에 포함된다. 벡터 면역요법에 의한 항체-기반 치료를 위해 본 개시된 주제의 핵산을 포함하는 벡터도 본 개시된 주제로 고려된다. 벡터는 항체의 발현 및 분비를 가능하게 하는 발현 벡터뿐만 아니라, 항원 결합 단백질, 예컨대, 키메라 항원 수용체의 세포 표면 발현에 관한 벡터도 포함한다.

[0504] 핵산을 포함하는 세포, 예를 들면, 본 발명의 벡터로 형질감염된 세포도 본 개시된 주제에 의해 포함된다.

키트

[0506] 본 개시된 주제는 종양(예를 들면, 다발성 골수종)의 치료 또는 예방을 위한 키트를 제공한다. 일부 구현예에서, 키트는 유효량의 항-BCMA 항체를 유닛 제형(unit dosage form)으로 함유하는 치료 조성물을 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 치료 또는 예방 백신을 함유하는 멸균 용기를 포함하고; 이러한 용기는 상자, 앰플, 병, 바이알, 튜브, 백, 파우치, 블리스터-팩, 또는 당분야에서 공지되어 있는 다른 적합한 용기 형태일 수 있다. 이러한 용기는 플라스틱, 유리, 적층된 종이, 금속 포일, 또는 약제의 보유에 적합한 다른 재료로 만들어질 수 있다.

[0507] 원하는 경우, 항-BCMA 항체는 종양(예를 들면, 다발성 골수종)을 갖거나 이러한 종양을 발생시킬 위험에 있는 대상체에게 세포를 투여하기 위한 설명서와 함께 제공된다. 상기 설명서는 일반적으로 종양(예를 들면, 다발성 골수종)의 치료 또는 예방을 위한 조성물의 용도에 대한 정보를 포함할 것이다. 다른 구현예에서, 설명서는 하기 정보들 중 적어도 하나를 포함한다: 치료제의 설명; 신생물(예를 들면, 다발성 골수종) 또는 이의 증상의 치료 또는 예방을 위한 투약 스케줄 및 투여; 주의사항; 경고사항; 적응증; 사용금지사유; 과다복용 정보; 불리한 반응; 동물 약리학; 임상 연구; 및/또는 참고문헌. 설명서는 용기(존재할 때) 상에 직접 인쇄될 수 있거나, 용기에 적용된 표지로서, 또는 용기 내에 또는 용기와 함께 공급된 별도의 시트, 팜플렛, 카드 또는 폴더로서 인쇄될 수 있다.

방법

[0509] 유세포측정 분석. 세포 표면 염색을 위해, 세포를 얼음 위에서 30분 동안 적절한 mAb와 함께 항온처리할 수 있고 세척할 수 있고 필요할 때 이차 항체 시약과 함께 항온처리할 수 있다. 유세포측정 데이터를 FACS Calibur (벡톤 딕킨슨(Becton Dickinson)) 상에서 수집할 수 있고 FlowJo V8.7.1 및 9.4.8 소프트웨어로 분석할 수 있다.

[0510] BCMA에 특이적인 scFv의 선택 및 특징규명. mAb 클론의 선택을 위해 인간 scFv 항체 파지 디스플레이 라이브러리를 사용한다. 요약하건대, 바이오티닐화된 항원을 먼저 인간 scFv 파지 라이브러리와 혼합한 후, 자성 랙을 통해 항원-scFv 항체 복합체를 스트렙타비딘-접합된 다이나비즈 M-280으로 끌어내릴 수 있다. 그 다음, 결합된 클론을 용출할 수 있고 이. 콜라이 XL1-블루(*E. Coli* XL1-Blue)를 감염시키는 데 사용할 수 있다. 세균에서 발현된 scFv 파지 클론을 정제할 수 있다(Yasmina NA, et al. Probing the binding mechanism and affinity of

tanezumab, a recombinant humanized anti-NGF monoclonal antibody, using a repertoire of biosensors. Protein Science 2008; 17(8): 1326-1335; Roberts WK, et al. Vaccination with CD20 peptides induces a biologically active, specific immune response in mice. Blood 2002; 99 (10): 3748-3755). 패닝(Panning)을 3 내지 4 주기 동안 수행하여 BCMA에 특이적으로 결합하는 scFv 파지 클론을 농후화할 수 있다. 바이오티 널화된 단일 사슬 BCMA에 대한 표준 ELISA 방법으로 양성 클론을 확인할 수 있다. BCMA⁺ 세포주 3T3을 사용하여 유세포측정으로 양성 클론을 살아있는 세포 표면 상의 BCMA에 대한 결합에 대해 더 시험할 수 있다. 세포를 세척할 수 있고, 염색을 하기 단계에서 수행할 수 있다.

[0511] 먼저 세포를 정제된 scFv 파지 클론으로 염색한 후, 마우스 항-M13 mAb로 염색하고 최종적으로 염소 항-마우스 Ig와 FITC의 접합체로 염색할 수 있다. 염색의 각각의 단계를 일음 위에서 30분 내지 60분 동안 수행할 수 있고, 세포를 각각의 염색 단계 사이에 2회 세척할 수 있다.

[0512] 선택된 scFv 절편을 사용한 전장 mAb의 조작. 선택된 파지 클론의 전장 인간 IgG1를 문헌(Caron PC, Class K, Laird W, Co MS, Queen C, Scheinberg DA. Engineered humanized dimeric forms of IgG are more effective antibodies. J Exp Med 176:1191-1195 (1992))에 기재된 바와 같이 HEK293 및 중국 햄스터 난소(CHO) 세포주에서 생성할 수 있다. 요약하건대, 항체 가변 영역을 부합되는 인간 람다 또는 카파 경쇄 불변 영역 및 인간 IgG 불변 영역 서열과 함께 포유동물 발현 백터 내로 서브클로닝할 수 있다. 정제된 전장 IgG 항체의 분자량을 환원 조건 및 비-환원 조건 하에서 전기영동으로 측정할 수 있다.

[0513] BCMA에 대한 전장 인간 IgG의 특징규명. 먼저, BCMA를 과다발현하도록 형질도입된 3T3 세포를 염색한 후, 이차 염소 항-인간 IgG mAb와 PE 또는 FITC의 접합체로 염색하여, BCMA에 대한 전체 인간 IgG mAb의 특이성을 측정할 수 있다. 형광 강도를 유세포측정으로 측정할 수 있다. 동일한 방법을 이용하여 상기 mAb와 새로운 종양 세포 및 세포주의 결합을 측정할 수 있다.

[0514] 항체 의존적 세포 세포독성(ADCC). ADCC를 위해 사용된 표적 세포는 BCMA를 과다발현하는 3T3 세포일 수 있다. 다양한 농도의 항-BCMA 항체 또는 이의 대조군 인간 IgG를 16시간 동안 상이한 이펙터:표적(E:T) 비에서 표적 세포 및 새로운 PBMC와 함께 항온처리할 수 있다. 상청액을 회수할 수 있고, 프로메가(Promega)의 사이토톡스(Cytotox) 96 비방사성 키트를 제조자의 설명서에 따라 사용하여 LDH 방출 어세이로 세포독성을 측정할 수 있다. 세포독성을 표준 4시간 51 Cr-방출 어세이로 측정할 수도 있다.

실시예

[0516] 하기 실시예들은 본 개시된 주제의 항체, 이중특이적 항체 및 이를 포함하는 조성물의 제조 및 사용 방법, 및 본 개시된 주제의 스크리닝 및 치료 방법의 완전한 개시 및 설명을 당분야에서 통상의 기술을 가진 자에게 제공하기 위해 기재되어 있고, 본 발명자들이 그들의 본 개시된 주제로서 간주하는 것의 범위를 한정하기 위한 것이 아니다. 상기 제공된 일반적인 설명을 고려해 볼 때, 다양한 다른 구현예들이 실시될 수 있다는 것이 이해된다.

실시예 1 - 다양한 조직에서의 BCMA 발현

[0518] 데이터베이스, 예컨대, 암세포주 백과사전 및 BioGPS에서 유전자 발현 프로파일을 조사함으로써 인간 BCMA의 발현을 다양한 악성 조직 및 정상 조직에서 평가하였다. 도 1에 나타낸 바와 같이, 인간 BCMA는 림프종 및 다발성 골수종에서 고도로 발현되었으나, 다른 악성 조직에서는 고도로 발현되지 않았다. 정상 발현은 B-세포 및 형질 세포로 한정된 것으로 보였다. 이를 정상 세포 유형의 잠재적인 BCMA 표적화된 CAR T 세포 근절은 C19 표적화된 CAR T 세포를 사용한 본 발명자들의 환자 경험에 근거할 때 유의한 부작용을 갖지 않을 수 있다. 생리학적 항체 생성의 임의의 결여는 정맥내 면역글로불린 치료로 해결될 수 있다.

실시예 2 - 전체 인간 파지 디스플레이 라이브러리를 사용한 BCMA에 특이적인 scFv의 선택

[0520] BCMA에 대한 파지 디스플레이를 3 패닝 라운드 동안 수행하여, BCMA에 특이적으로 결합하는 scFv 파지 클론을 농후화하였다. 12개의 상이한 파지 라이브러리들을 사용한 독립적인 패닝을 BCMA 과다발현 3T3 세포에 대해 수행하여, 186개의 클론들을 확인하였다. BCMA에 대한 양성 개별 scFv 파지 클론을 ELISA로 확인하였고, 유일무이한 DNA 코딩 서열을 보유하는 클론들을 더 특징규명하였다. scFv가 살아있는 세포 상의 BCMA에 결합되었는지를 시험하기 위해, 양성 파지 클론을 BCMA 양성 세포주 3T3에 대한 결합에 대해 시험하였다. 서열결정 후, 79개의 서열결정된 양성 클론들 중 57개의 유일무이한 BCMA-Fc 양성 클론들을 발견하였고; 유일무이한 클론 비율은 72%이었다. BCMA-3T3 및 모 3T3 세포주에 대한 파지 항체 클론의 FACS 분석은 25개의 유일무이한 양성 클론

들을 확인시켜주었다.

[0521] 실시예 3 - 항-BCMA 항체에 대한 스크리닝 데이터

[0522] ELISA 스크리닝: 도 6은 특이적 scFv 파지 항체 클론(ET140-3, ET140-24, ET140-37, ET140-40 및 ET140-54)을 사용하여 BCMA 항원에 대한 단백질 ELISA 스크리닝의 대표적인 결과를 보여준다. ELISA 플레이트를 각각 인간 BCMA ECD-Fc 융합 단백질, 대조군-Fc 융합 단백질, 또는 블랭크 대조군인 PBS 단독으로 코팅하였다. BCMA ECD-Fc 융합 단백질에 대한 농후화된 파지 디스플레이 패닝 풀로부터의 개별 파지 클론을 코팅된 플레이트에서 항온 처리하였다. 파지 클론의 결합을 HRP-접합된 항-M13 항체로 검출하였고 TMB 기질을 사용하여 현상하였다. 흡광도를 450 nm에서 판독하였다.

[0523] FACS 스크리닝: 도 7은 BCMA 특이적 파지 항체 클론 ET140-3, ET140-24, ET140-37, ET140-40 및 ET140-54의 FACS 분석의 대표도를 보여준다. 파지 클론을 3T3-BCMA 세포주와 함께 항온처리한 후, 항-M13 마우스 항체를 함께 항온처리하였다. 최종적으로, 다시 세척한 후 APC-표지된 항-마우스 IgG 2차 항체를 반응물에 첨가하였다. 결합을 FACS로 측정하였고 평균 형광 강도(MFI)로서 표현하였다. 2차 항체 단독과 함께 항온처리된 세포, M13 K07 헬퍼 파지 및 세포 단독을 음성 대조군으로서 사용하였다.

[0524] 실시예 4 - 항-BCMA 항체의 애피토프 맵핑

[0525] 1개의 아미노산 공간을 가진 N-말단 바이오틴 + SGSG 링커 + 15개의 아미노산을 가진 ECD 서열을 기준으로 BCMA 웹티드들을 정렬하였다. 웹티드 라이브러리는 표 19에 제시되어 있다.

표 19

ET140-p1	SGSGLQMGQCSQNEYFDS [서열번호 207]	ET140-p21	SGSGIPCQLRCSSNTPPPLT [서열번호 227]
ET140-p2	SGSGQMAGQCSQNEYFDSL [서열번호 208]	ET140-p22	SGSGPCQLRCSSNTPPPLTC [서열번호 228]
ET140-p3	SGSGMAGQCSQNEYFDSL [서열번호 209]	ET140-p23	SGSGCQLRCSSNTPPPLTCQ [서열번호 229]
ET140-p4	SGSGAGQCSQNEYFDSLH [서열번호 210]	ET140-p24	SGSGQLRCSSNTPPPLTCQR [서열번호 230]
ET140-p5	SGSGQQCSQNEYFDSLHHA [서열번호 211]	ET140-p25	SGSGLRCSSNTPPPLTCQRY [서열번호 231]
ET140-p6	SGSGQCSQNEYFDSLHAC [서열번호 212]	ET140-p26	SGSGRCSSNTPPLTCQRYC [서열번호 232]
ET140-p7	SGSGCSQNEYFDSLHACI [서열번호 213]	ET140-p27	SGSGCSSNTPPLTCQRYCN [서열번호 233]
ET140-p8	SGSGSQNEYFDSLHACIP [서열번호 214]	ET140-p28	SGSGSNTPPLTCQRYCNA [서열번호 234]
ET140-p9	SGSGQNEYFDSLHACIPC [서열번호 215]	ET140-p29	SGSGSNTPPLTCQRYCNAS [서열번호 235]
ET140-p10	SGSGNEYFDSLHACIPCQ [서열번호 216]	ET140-p30	SGSGNTPPLTCQRYCNASV [서열번호 236]
ET140-p11	SGSGEYFDSLHACIPCQL [서열번호 217]	ET140-p31	SGSGTPPLTCQRYCNASVT [서열번호 237]
ET140-p12	SGSGYFDSLHACIPCQLR [서열번호 218]	ET140-p32	SGSGPPLTCQRYCNASVTN [서열번호 238]
ET140-p13	SGSGFDSSLHACIPCQLRC [서열번호 219]	ET140-p33	SGSGPLTCQRYCNASVTNS [서열번호 239]
ET140-p14	SGSGDSSLHACIPCQLRCS [서열번호 220]	ET140-p34	SGSGLTQCRYCNASVTNSV [서열번호 240]
ET140-p15	SGSGSLLHACIPCQLRCSS [서열번호 221]	ET140-p35	SGSGTCQRYCNASVTNSVK [서열번호 241]
ET140-p16	SGSGLHACIPCQLRCSSN [서열번호 222]	ET140-p36	SGSGCQRYCNASVTNSVKG [서열번호 242]
ET140-p17	SGSGLHACIPCQLRCSSNT [서열번호 223]	ET140-p37	SGSGQRYCNASVTNSVKGT [서열번호 243]
ET140-p18	SGSGHACIPCQLRCSSNTP [서열번호 224]	ET140-p38	SGSGRYCNASVTNSVKGTN [서열번호 244]
ET140-p19	SGSGACIPCQLRCSSNTPP [서열번호 225]	ET140-p39	SGSGYCNASVTNSVKGTNA [서열번호 245]
ET140-p20	SGSGCIPCQLRCSSNTPPL [서열번호 226]		

[0526]

[0527] 세척하고 3% BSA로 차단한 후, 웹티드들을 PBST(PBS + 0.05% 트윈-20)에서 2 µg/ml로 스트렙타비딘 플레이트 상에 코팅하였다. 세척 후, 각각 1 µg/ml의 ET140-3, ET140-24, ET140-54 또는 ET901 mIgG1을 웰에 첨가하였다. 모든 실시예들에서 사용된 "mIgG1"은 가변 영역이 전체 인간이고 Fc 부분이 마우스 IgG1이라는 것을 표시 한다. HRP 항-마우스 IgG 검출 항체를 각각의 웰에 첨가하였다. 최종적으로, TMB 기질을 사용하여 색채를 현상하였다. 데이터 분석을 위해 A450을 기록하였다. 결과는 도 2 내지 5에 표시되어 있다. 도 2 및 5에 표시된 바와 같이, ET140-3은 서열번호 71의 웹티드 7-13(즉, 아미노산 8-22, 9-23, 10-24, 11-25, 12-26, 13-27 및 14-28)에 결합하였다. 도 3 및 4에 표시된 바와 같이, ET140-24 또는 ET140-54에 대한 선형 애피토프는 발견되지 않았다.

[0528]

요약: 3개의 ET140 항체들(mIgG1)을 BCMA-ECD에 대한 그들의 결합 애피토프에 대해 이소타입 대조군 ET901 mIgG1과 함께 시험하였다. 39개의 웹티드들(1개의 아미노산 오프셋을 가진 N-말단 바이오틴 + SGSG 링커 + 15 개 아미노산)로 구성된 웹티드 라이브러리를 애피토프 맵핑 ELISA에 사용하였다. 이것은 BCMA-ECD의 선형 결합 애피토프를 검색할 수 있게 한다. ET901 mIgG1을 각각의 웹티드에 대한 배경 기준으로서 사용하였다. ET140-3

만이 그의 에피토프 영역(서열번호 71의 아미노산 14-22를 포함하는 영역, 예를 들면, 서열번호 71의 아미노산 8-28)에 대해 확인될 수 있다.

[0529] ET140-24 및 ET140-54는 웨티드 라이브러리에 대한 임의의 유의한 결합을 보이지 않았다. 이것은 이들 2종의 항체들이 BCMA의 선형 에피토프보다 오히려 입체구조적 에피토프를 인식할 수 있다는 것을 시사하였다.

실시예 5 - 표면 플라스몬 광명에 의한 항-BCMA 항체 재조합 항원

[0531] 비아코어 X100 기계를 이용하여 ET140-153 mIgG1(또는 "ET140-3 mIgG1"), ET140-174 mIgG1(또는 "ET140-24 mIgG1") 또는 ET140-204 mIgG1(또는 "ET140-54 mIgG1")과 BCMA 재조합 항원 사이의 상호작용의 동력학을 측정하였다. 요약하건대, 5분 동안 2 $\mu\text{l}/\text{분}$ 의 속도로 유동 셀을 통해 바이오틴 CAPture 시약을 유동시킴으로써 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 변경된 스트렙타비딘을 센서 칩 CAP 상에 고정시켰다. 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 바이오틴화된 BCMA-Fc 단백질을 3 분 동안 30 $\mu\text{l}/\text{분}$ 의 속도로 유동 셀 상에 적재하였다. 동력학에 대한 표준 프로토콜에 따라, 일련의 ESK1 주입을 0.6 내지 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에서 수행하였고, 이때 각각의 단계는 30 $\mu\text{l}/\text{분}$ 속도의 3분 주입 및 3분 해리로 구성되었다. 그 후, 75%v/v의 8 M 구아니딘-HCl 및 25%v/v 1 M NaOH로 구성된 용액을 사용하여 2분 동안 표면을 재생시켰다. 비아코어 X100 평가 소프트웨어(버전 2.0.1)를 이용하여 전반적인 피팅(1:1 랭무어(Langmuir) 결합 모델)으로 동력학 상수를 유도하였다. 결합 친화도 데이터는 표 20에 제시되어 있다.

표 20

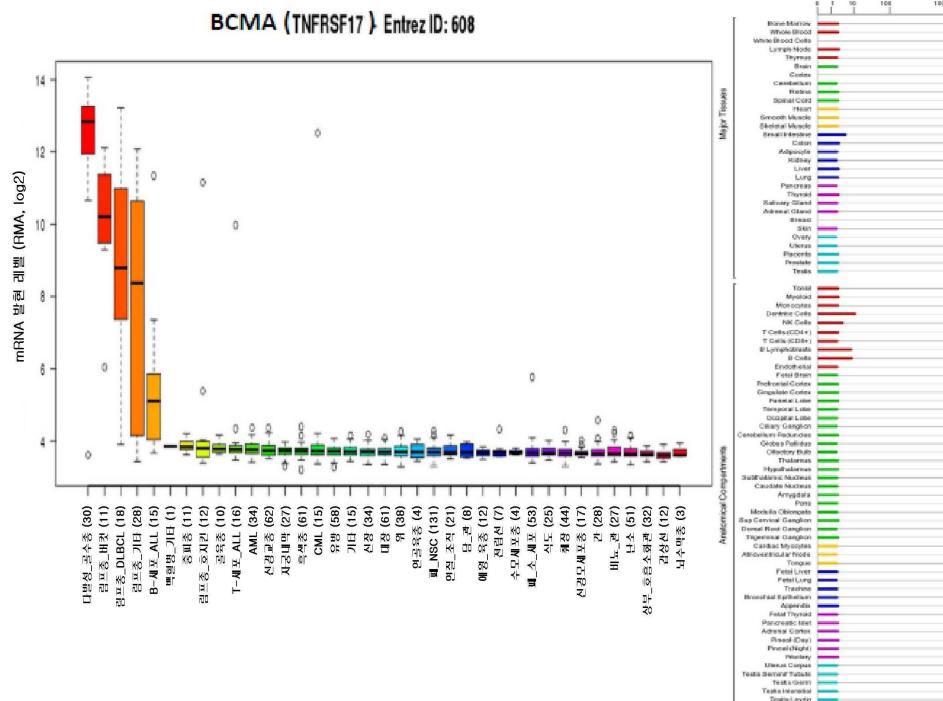
단백질	KD
ET140-24 mIgG1	KD: 4.8 nM(비아코어)
ET140-54 mIgG1	KD: 8.1 nM(비아코어)
ET140-3 mIgG1	KD: 1.2 nM(비아코어)

[0532]

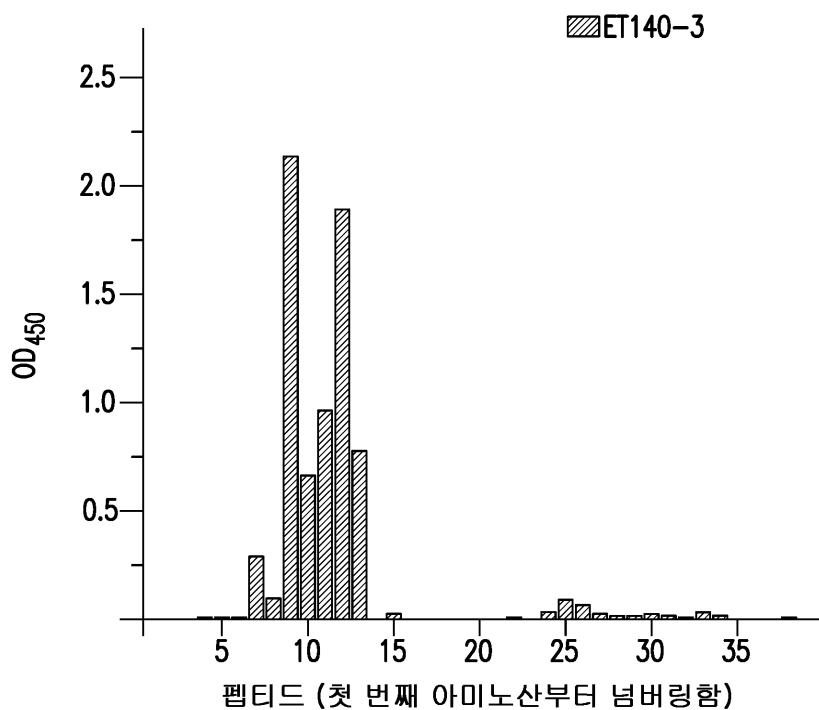
[0533] 상기 본 개시된 주제가 명확한 이해를 목적으로 설명 및 예로써 다소 상세히 기재되어 있지만, 설명 및 예는 본 개시된 주제의 범위를 한정하는 것으로서 해석되어서는 안 된다. 본원에서 인용된 모든 특허 및 과학 문헌들의 개시는 전체로서 명확히 참고로 도입된다.

도면

도면1



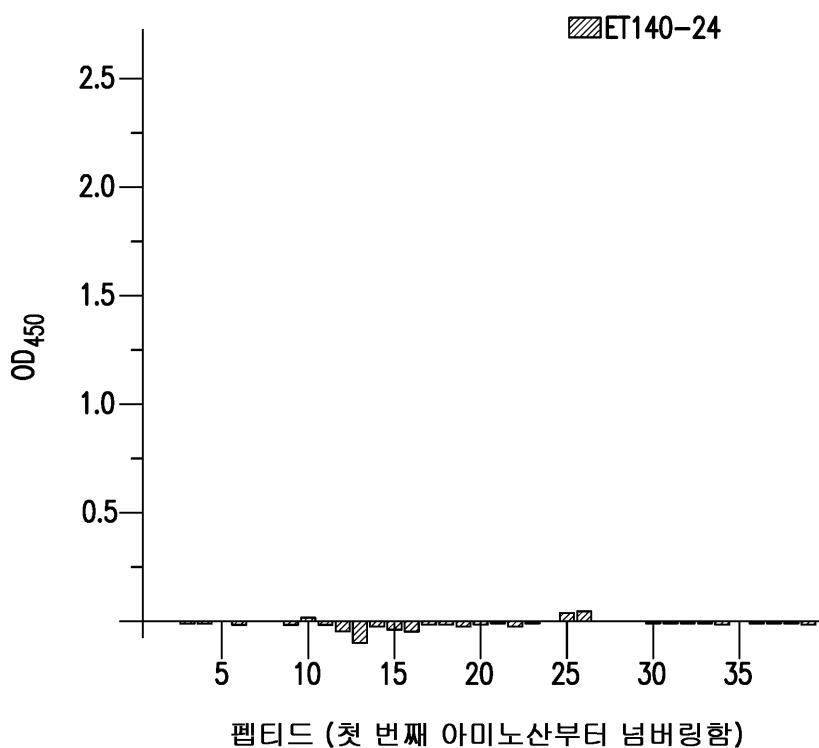
도면2



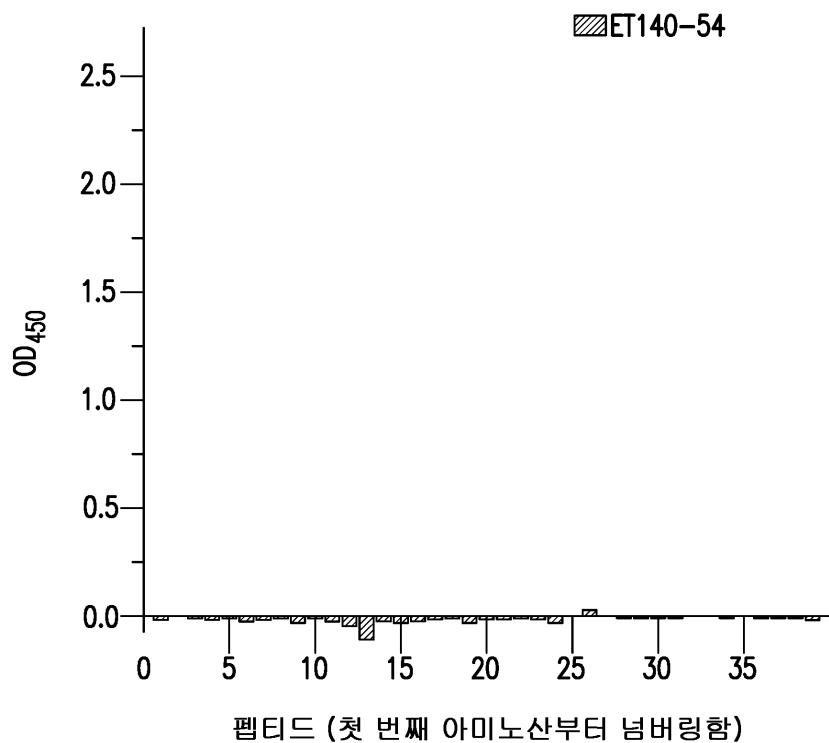
에피토프: 아미노산 #7-27

1 11 21 31 41 51
 LQMAGQ CSON EYFDSLLHAC IPCQLRC SSN TPPLTCQRYC NASVTNSVKG TNA

도면3



도면4

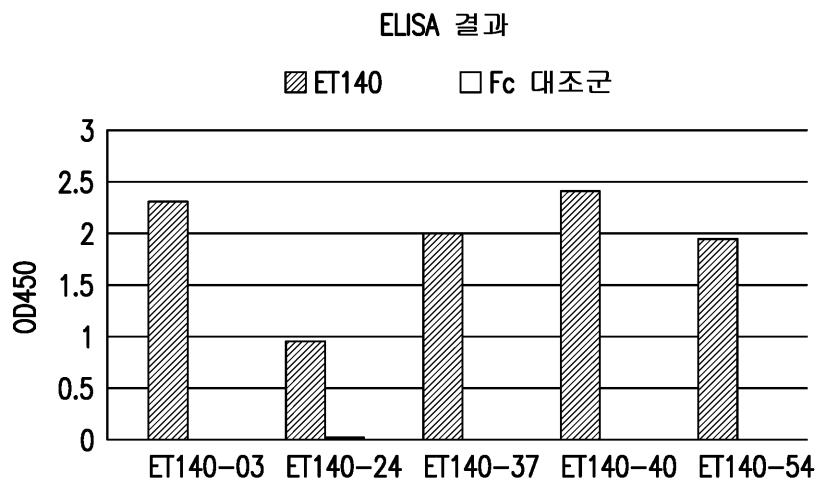


도면5

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ET140-3 mlgG	0.084	0.076	0.086	0.094	0.08	0.127	0.381	0.178	2.249	0.758	1.067	2.08
ET140-24 mlgG	0.084	0.079	0.08	0.081	0.073	0.105	0.087	0.083	0.104	0.115	0.094	0.137
ET140-54 mlgG	0.069	0.076	0.083	0.073	0.069	0.095	0.075	0.073	0.087	0.087	0.085	0.139
901mlgG	0.084	0.075	0.089	0.088	0.073	0.118	0.087	0.078	0.116	0.094	0.108	0.186
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
ET140-3 mlgG	0.127	0.124	0.328	0.266	0.155	0.097	0.098	0.087	0.089	0.131	0.113	0.382
ET140-24 mlgG	0.143	0.105	0.268	0.231	0.15	0.099	0.104	0.083	0.086	0.098	0.109	0.357
ET140-54 mlgG	0.138	0.104	0.276	0.263	0.146	0.105	0.099	0.081	0.077	0.111	0.101	0.325
901mlgG	0.252	0.126	0.305	0.282	0.162	0.112	0.126	0.094	0.089	0.12	0.114	0.354

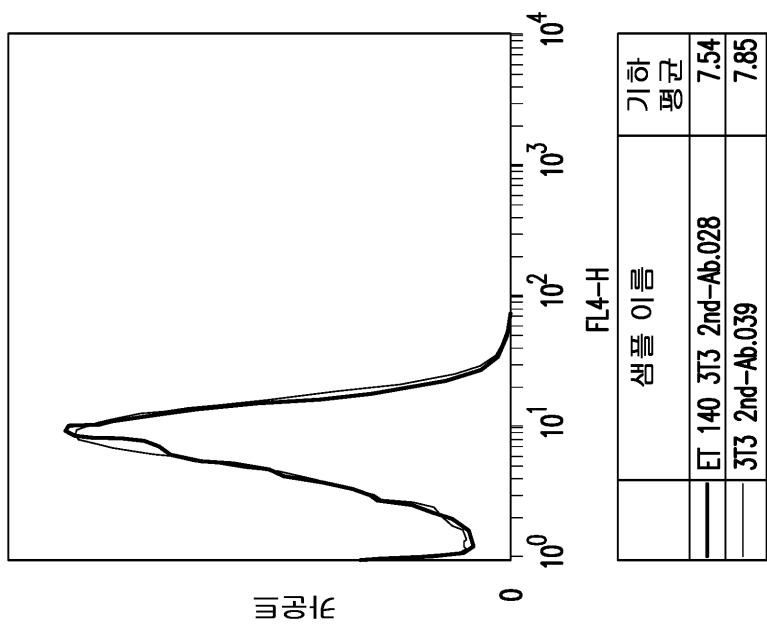
	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
ET140-3 mlgG	0.583	0.225	0.12	0.109	0.109	0.111	0.107	0.099	0.116	0.099	0.072	0.089
ET140-24 mlgG	0.537	0.212	0.1	0.101	0.09	0.083	0.085	0.092	0.083	0.069	0.076	0.084
ET140-54 mlgG	0.494	0.2	0.103	0.093	0.083	0.08	0.08	0.092	0.084	0.07	0.071	0.085
901mlgG	0.492	0.162	0.098	0.096	0.09	0.086	0.087	0.094	0.086	0.079	0.072	0.088
	37	38	39									
ET140-3 mlgG	0.085	0.08	0.072	0.074	0.07	0.066	0.068	0.072	0.074	0.065	0.07	0.069
ET140-24 mlgG	0.086	0.071	0.071	0.079	0.092	0.084	0.077	0.077	0.078	0.068	0.064	0.069
ET140-54 mlgG	0.083	0.069	0.074	0.078	0.065	0.065	0.07	0.069	0.066	0.067	0.069	0.061
901 mlgG	0.09	0.075	0.085	0.083	0.084	0.078	0.071	0.075	0.068	0.066	0.064	0.066

도면6

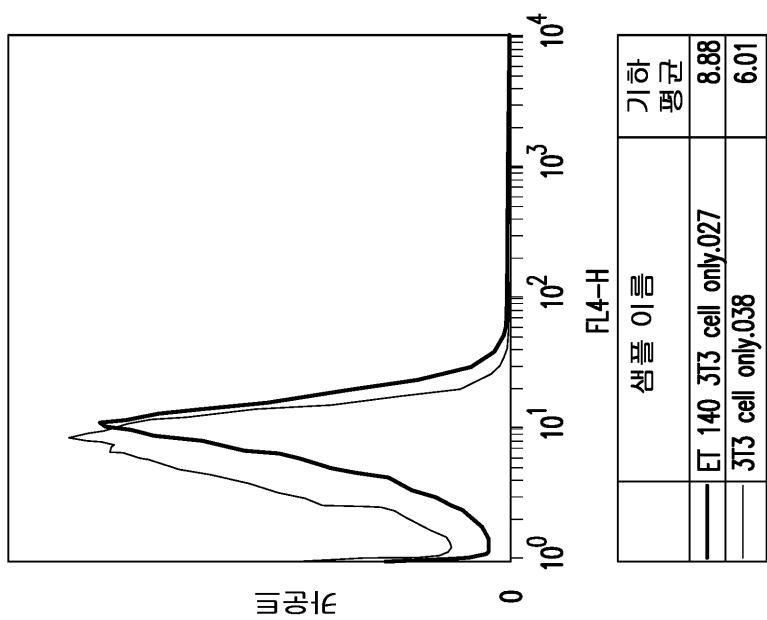


도면 7a

2차 헝지

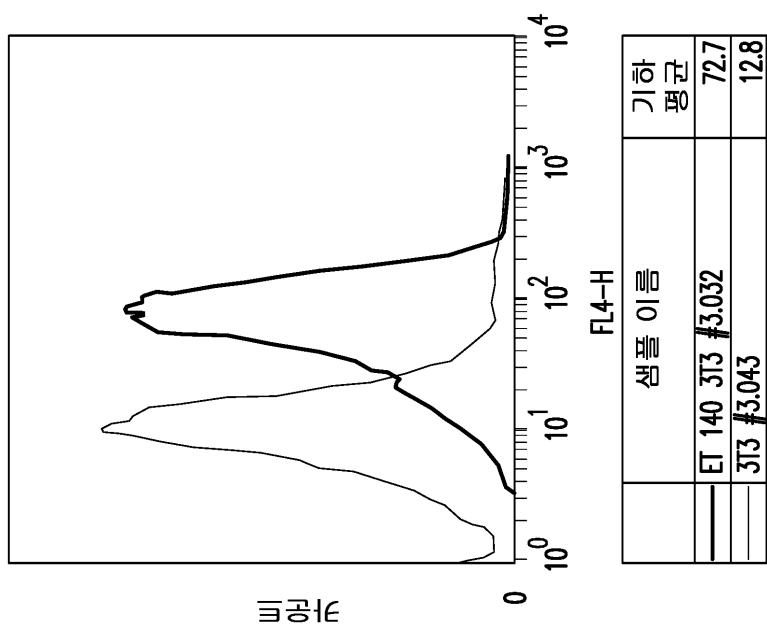


세포 단독

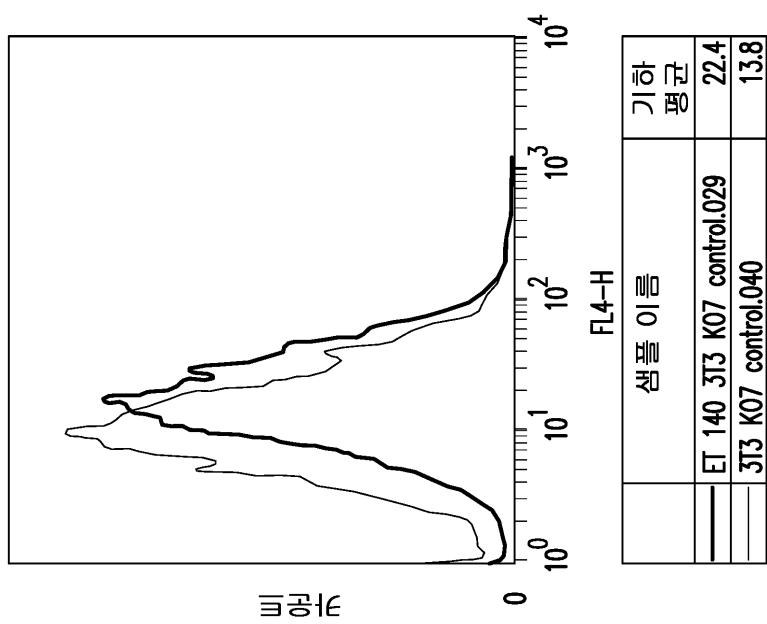


도면7b

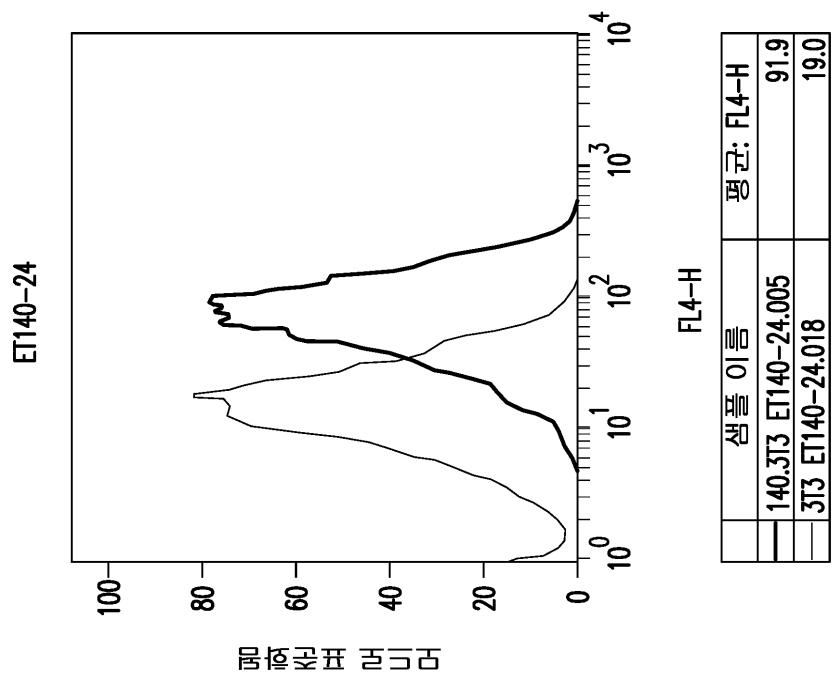
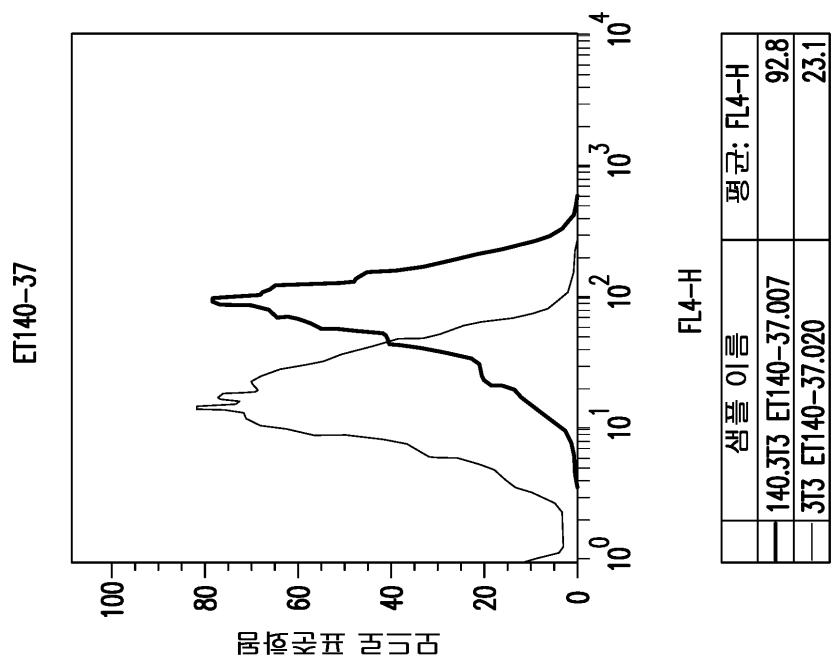
ET140-03



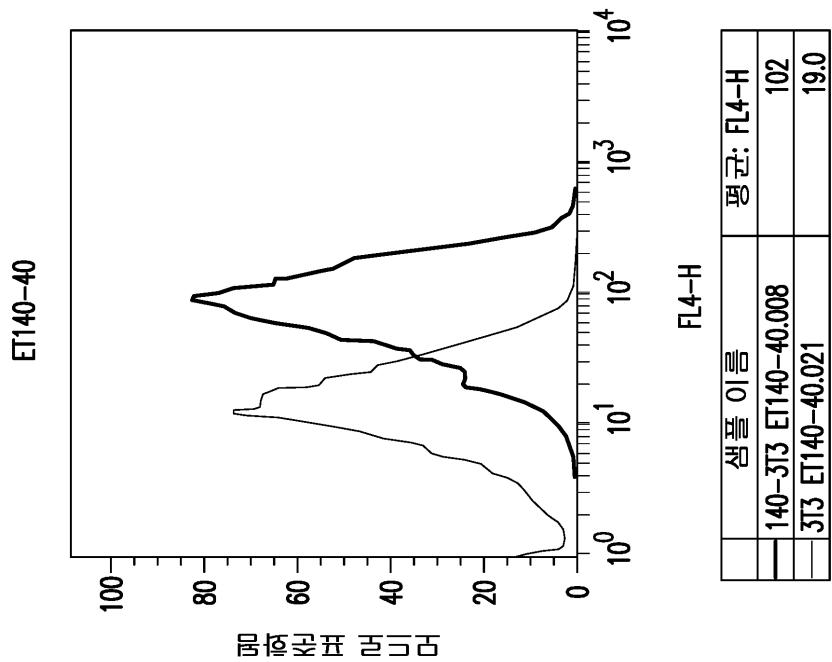
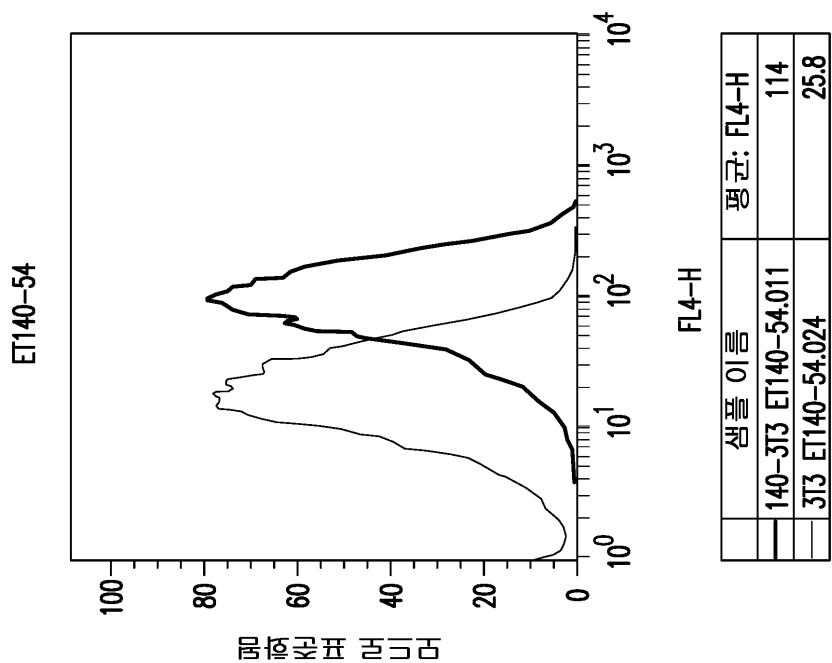
음성 대조군



도면7c



도면7d



서 롤 목 록

- <110> MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER
EUREKA THERAPEUTICS, INC.
- <120> ANTIBODIES TARGETING B-CELL MATURATION ANTIGEN AND METHODS OF USE
- <130> 2017-FPA-8180
- <150> 62/088,246
- <151> 2014-12-05
- <160> 249

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1

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

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn

20	25	30
----	----	----

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85	90	95
----	----	----

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Gly Tyr Ser Tyr Tyr Gly Tyr Ser Asp Val

100	105	110
-----	-----	-----

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115	120
-----	-----

<210> 2

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 2

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Arg Gln

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Asn Ile Gly His Asn

20	25	30
Asp Val Ser Trp Tyr Gln His Leu Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu		
35	40	45
Ile Tyr Phe Asp Asp Leu Leu Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser		
50	55	60
Ala Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln		
65	70	75
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu		
85	90	95
Asn Ala Phe Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly		
100	105	110
<210> 3		
<211> 369		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide		
<400> 3		
caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtaagc cctgcagac cctctca		60
acctgtgcca tctccggga cagtgtctt agcaacagtg ctgcttgaa ctggatcagg		120
cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat		180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtctga ataaccatca acccagacac atccaagaac		240
cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgtt ttactgtcg		300
cgccagggtt actcttacta cggttactct gatgtttggg gtcaagggtac tctggtgacc		360
gtctcctca		369
<210> 4		
<211> 333		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide		
<400> 4		
cagctgtgc tgactcagcc accctcggtg tctgttagccc ccaggcagag ggtcaccatc		60
tcgtgttctg gaagcagctc caacatcgga cataatgtatg taagctggta ccagcatctc		120

ccagggagg ctcccagact cctcatctat tttgatgacc tgctgccgtc aggggtctct 180
 gaccgattct ctgcctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatggatg gcagcctgaa tgccttgtc 300
 ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

<210> 5

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 5

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 6

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 6

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Glu Ala Pro Arg Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 7

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 7

caggtagacgc tgcaagtc aggtccagga ctggtaa cctcgacac cctctcactc 60

acctgtgcca tctccgggaa cagtgtctct agcaacagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120

cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggc caagtggat 180

aatgattatg cagtatctgt gaaaagtgcg ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtg 300

cgctacggtt tctctggttc tcgttctac gatactggg gtcaaggtac tctggtgacc 360

gtctcctca 369

<210> 8

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 8

cagcctgtgc tgactcagcc accctcggtg tctgaagccc ccaggcagag ggtcaccatc	60
tcctgttctg gaagcagctc caacatcgga aataatgctg taaactggta ccagcagctc	120
ccaggaagg ctcccaaact cctcatctat tttgatgatc tgctgtccctc aggggtctct	180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag	240
tctgaagatg aggctgatta ttactgtgca gcatggatg acagcctgaa tggttatgtc	300

ttcggaaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt	333
---------------------------------------	-----

<210> 9

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Lys Ser Ile Val Ser Tyr Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 10

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 10

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

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

Arg Val Thr Val Ser Cys Ser Gly Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20	25	30
----	----	----

Val Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Val

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85	90	95
----	----	----

Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100	105	110
-----	-----	-----

<210> 11

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 11

gagggtccagc tggcgcagtc tggagcttagt gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
tcctgcagg cttctggagg caccttcagc agctatgcata tcagctgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac	180
gcacagaagt tccaggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac	240
atggagctga gcagccttagt atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctctgg	300

tactctaaat ctatcgtttc ttacatggat tactgggtc aaggtactct ggtgaccgtc	360
tcctca	366

<210> 12

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 12

ctgcctgtgc tgactcagcc cccctccacg tctggaccc cgggcagag ggtcaccgtc	60
tcttggctcg gaagcagctc caacatcgga agtaatgtt tattctggta ccagcagctc	120
ccaggcacgg cccccaaact tgtcatctat aggaataatc aacggccctc aggggtccct	180

gaccgattct ctgtctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg	240
tccgaggacg aggctgatta ttattgtca gcttggatg acagccttag tggttatgtc	300
ttcggaaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt	333

<210> 13

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 13

Glu 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 Ser 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 Ser Gln Trp Gly Gly Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 14

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 14

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asp Val Gln Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Phe Gly Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser

85 90 95

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

100 105 110

<210> 15

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 15

gagggtccagc tggtagtc tggtggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatggaaata atcaacccta gtggtggttag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctctcag 300

tgggtggtg ttctggatta ctggggtaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354

<210> 16

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 16

cagtctgtcg tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc	60
tcctgcagtg ggaggcagctc caacatcgaa gcacgttatg atgttcaagt gtaccagcag	120

cttccaggaa cagccccaa actcctcatc ttggtaaca acaatcgcc ctcagggtc	180
cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acgtcagcct ccctggccat cactgggctc	240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagttctatg acagcagcct gagtgcttcg	300
gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggt	336

<210> 17

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 17

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Gly Tyr Glu Ser Trp Gly Ser Tyr Glu Val Ile Asp Arg

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 18

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 18

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

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

100 105 110

<210> 19

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 19

caggtgcagc tggtgagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgcacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatggaaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtat attactgtgc ggcactggt 300
 tacgaatctt gggttctta cgaagttatc gatcggtgg gtcaaggtac tctggtgacc 360
 gtctcctca 369
 <210> 20
 <211> 333
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 20
 caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaactggta cggcagetc 120
 ccaggaacgg ccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccctc aggggtccct 180
 gaccgattct ctggctcaa gtctggcacc tcagecctcc tggccatcag tgggctccag 240
 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatggatg acagcctgaa tggtgtggta 300
 ttcgccggag ggaccaagct gaccgtctta ggt 333
 <210> 21
 <211> 121

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 21

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

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

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

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Ser His Asp Met Trp Ser Glu Asp Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210>

> 22

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 22

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Arg Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Val His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 23

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 23

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tccttggtat agcaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgccgtgg 300

tactactctc atgacatgtg gtctgaagat tggggtaag gtactctggt gaccgtctcc 360
 tca 363

<210> 24

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 24

ctgcctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgtctg gacgcagttc caacatcgaa agtaattctg ttaactggta tcgacaactc 120
 ccaggagcgg ccccaaact cctcatctat agtaataatc agcgcccccc aggggtccct 180

gtgcgattct ctggctcaa gtctggcacc tcagectccc tggccatcag tgggctccag 240
 tctgaagatg aggccactta ttactgtgca acatggatg acaatctgaa tgttcactat 300
 gtctcgaa ctggaccaa ggtcaccgtc ctaggt 336

<210> 25

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 25

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

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Gly Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

Arg Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Asp Asn Trp Lys Thr Pro Thr Thr Lys Ile Asp Gly Phe
 100 105 110
 Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 <210> 26
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
 <400> 26
 Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys
 20 25 30
 Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met
 35 40 45
 Arg Val Gly Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Val Leu Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile
 65 70 75 80
 Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Gly Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp
 85 90 95
 His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys
 100 105 110
 Val Thr Val Leu Gly
 115
 <210> 27
 <211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 27

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccgagga ctggtaagc cttcgggac cctgtccctc 60

acctgcgtg tctctggtgg ctccatcagc aatagtaact ggtggagttg ggtccgccag 120

ccccccggga aggggctgga gtggattggg gaaatctatc atagtgggag caccaagtac 180

aacccgtccc tcaggagtgc agtaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagttctcc 240

ctaaaattga gcctgtgac cgccgcggac acggccgtat attactgtgc gagacgagat 300

aactggaaga cccccactac caaaattgtat ggtttgata tctggggcca agggacaatg 360

gtcacccgtct ctta 375

<210> 28

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 28

cagcctgtgc tgactcagcc accttctgca tcagcctccc tgggagcctc ggtcacactc 60

acctgcaccc tgagcagcgg ctacagtaat tataaagtgg actggtacca gcagagacca 120

gggaaggggcc cccgggttgt gatgcgagtg ggcactggg ggattgtggg atccaagggg 180

gatggcatcc ctgatcgctt ctcaatcttg ggctcaggcc tgaatcggtt cctgaccatc 240

aagaacatcc aggaagaaga tgagggtgac tatcaatgtg gggcagacca tggcagtggg 300

agcaacttcg tggatgtctt cggaaactggg accaaggtaa cggccctagg t 351

<210> 29

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<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 Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20	25	30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Ser Gln Trp Gly Ser Ser Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
100	105	110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115
<210> 30
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 30

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

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

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

20	25	30
----	----	----

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

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

100 105

<210> 31

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 31

caggtccagg	tggtagtc	tggggctg	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaagg	tc	60
tcctgcagg	ctctggata	cacccacc	ggctactata	tgcaactgg	gcgcacagg	cc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatggatgg	atcaacccta	acagtgg	ttg	cacaactat	180
gcacagaagt	ttcaggcag	ggtaccatg	accaggaca	cgtccatcag	cacagectac		240
atggagctga	gcaggctg	atctgacgac	acggccgtgt	attactgtgc	g	cgctctcag	300

tgggttctt	cttgggatta	ctgggtcaa	ggta	ctgg	tgac	ccgtctc	ctca	354
-----------	------------	-----------	------	------	------	---------	------	-----

<210> 32

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 32

gacatccagg	tgacccagtc	tc	ccatcc	ctgc	at	ctgg	gaga	cagg	tcacc	60		
atca	tttgcc	ggca	gtca	gagc	catt	agc	acttta	aa	ttgtatca	gcaga	aaacca	120
gg	aa	ag	ccc	ctaa	gctc	ct	gtat	gt	tc	ccat	ca	180
agg	tt	tc	at	gt	gt	gg	at	gt	cc	cat	cc	240

gaagat	ttt	g	caact	tacta	ctgt	caac	ag	at	ac	gt	cc	aa	300
--------	-----	---	-------	-------	------	------	----	----	----	----	----	----	-----

gg	gac	caagg	tgg	gat	caa	ac	gt	324
----	-----	-------	-----	-----	-----	----	----	-----

<210> 33

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 33

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

<210> 34
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 34

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

1	5	10	15
Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Asn Asp Tyr Thr Asn Tyr Lys			
20	25	30	
Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met			
35	40	45	
Arg Val Gly Pro Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Val Leu Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile			
65	70	75	80
Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp			

85	90	95
----	----	----

His Gly Thr Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys

100	105	110
-----	-----	-----

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 35

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 35

gaggtgcagc tggtgaggc cggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggc 60

tcctgcaagg ctctggata cacttcacc ggctactata tgcaactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatggatgg atcaacccta acagtggtgg cacaactat 180

gcacagaagt ttcatggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagctac 240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gcgctttct 300

taccatctgt acggttacga ttcttgggtt caaggtactc tggtaccgt ctcctca 357

<210> 36

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 36

cagcctgtgc tgactcagcc accttctgca tcagcctccc tgggagcctc ggtcactctc 60

acctgcaccc tgagcaacga ctacactaat tataaagtgg actggtacca gcagagacca 120

ggaaagggcc cccggtttgt gatgcgagtg ggccctgggt ggattgtggg atccaagggg 180

gatggcatcc ctgatcgctt ctcagtcgggg ggctcaggcc tgaatcgata cctgaccatc 240

aagaacatcc aggaggagga tgagagtgc taccactgtg gggcggacca tggcaccggg 300

agcaacttcg tgtacgtgtt cggcggaggg accaagctga ccgtcctagg t 351

<210> 37

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gln Pro Trp Thr Trp Tyr Ser Pro Tyr Asp Gln Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 38

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Leu Met

35 40 45

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

50	55	60
Asp Arg Phe Ser Val Ser Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile		
65	70	75
		80
Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp		
85	90	95
His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Trp Val Phe Gly Gly Thr Lys		
100	105	110
Leu Thr Val Leu Gly		
115		

<210>	39
<211>	360
<212>	DNA
<213>	Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide	
<400>	39

caggtgcagc tggcagtc tgggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggta	60
--	----

tcctgcaagg cttctggagg cacccatcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tcttttagtac agcaaactac	180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac	240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc ggcgcagccg	300
tggacttggt actctccgta cgatcagtgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcccta	360
	360

<210>	40
<211>	351
<212>	DNA

<213>	Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide	
<400>	40

cagccgtgc tgactcagcc accttctgca tcagcctccc tgggagcctc ggtcacactc	60
acctgcaccc tgaggcagcgg ctacagtaat tataaagtgg actggtatca acagagacca	120
ggaaagggcc cccggttct gatgcgagta gacaccggtg ggatttgccc atccaagggg	180
gatggcatcc ctgatcgctt ctcagtcg ggctcaggta tgaatcggtt cctgaccatc	240

aagaacattc aggaagagga tgagagtgc taccactgtg gggcagacca tggcagtggg 300

agcaacttcg tgtgggttt cggcgagg accaagctga ccgtccctagg t 351

<210> 41

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 41

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr 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 Thr Tyr

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

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

100	105	110
-----	-----	-----

Val Thr Val Ser Ser

115	120	125
-----	-----	-----

<210> 42

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 42

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

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 43

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 43

gaggtgcagc tggtgagac tggggaggc ctggtagc	cctgggggtc cctgagactc	60
tcctgtctg cctctggatt cacctttagc acctatgcca	tgacctgggt ccgccaggct	120
ccagggagg ggctggagt ggtctcagct attactctg	gtggtgatcg cacatactac	180
gcagactccg tgaaggccg tttcaactatc tccagagaca	attccagggaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat	attactgtgc gcgctactac	300

ggttacatga tcgatatgtg gggtaaggt actctggta ccgtctcc	a	351
--	---	-----

<210> 44

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 44

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gataacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccaggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcggcc 180
 tccgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
 ctcacttcg gcggaggac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 45

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 45

Gln Met 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 Gly Tyr

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Asn Ala Gln Glu Phe

50	55	60
----	----	----

Gln Gly Arg Ile Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100	105	110
-----	-----	-----

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 46

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 46

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

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20	25	30
----	----	----

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85	90	95
----	----	----

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100	105	110
-----	-----	-----

<210> 47

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 47

cagatgcagc tggtcagtc tgggcttagt gtgaagaagc ctggggctc agtgaaggta 60

tcctgcaagg cttctggata caccttacc ggctattatg tacactggtt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg atcaacccta acagtggcg 180

gcacaggagt ttcaaggcag gatcaccatg accaggacata cgtccatcaa cacagctac 240

atggagctga gcaggcttagt atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgcctc 300

tgggtggta cttagtta ctgggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354

<210> 48

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 48

tcctatgtgc tgactcagcc accctcagcg tctggaccc cgggcagag ggtcaccatc	60
tcttgcctg gaaggcagctc caacatcgga agtaatactg taaactggta ccagcaggtc	120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccctc aggggtccct	180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcgcc tcagcctccc tggccatcag ttggctccag	240
tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatggatg acagcctgaa tggtgtggtg	300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt	333

<210> 49

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 49

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

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asp Phe Thr Thr Tyr

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Glu Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85	90	95
----	----	----

Ala Arg Met Trp Thr Phe Ser Gln Asp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100	105	110
-----	-----	-----

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 50

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 50

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 51

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 51

gaggtgcagc tggcgcagtc tggaggcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaagatc 60

tcctgttaagg gttctggata tgactttacc acctactgga tcgggtgggt ggcgcagatg 120

cccgccaagg gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgccg tccgaggccg ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcaa caccgcctat 240

ttgcagtgga ttagcctgga ggcctccgac accgcccattt attactgtgc ggcgcattgg 300

actttctctc aggttgttgggtt ggtcaaggtt actctggta ccgtctctc a 351

<210> 52

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 52

caggctgtgc tgactcagcc accctcagecg tctgggaccc cgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgtctg gaagcagctc caacatcgga agttatactg taagctggta ccagcaactc 120

ccaggaacgg ccccaaatt cctcatctat tctaataatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tggctccag 240

tctgaggatg aggctgatta ttactgtgct gcatggatg acagcctgaa tggttatgtc 300

ttcgaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

<210> 53

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 53

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 54

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 54

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Asp Ser

35 40 45

Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105

<210> 55

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 55

gaagtgcagc tggtgcgagtc tggggctgag atgaagaagc ctggggcctc actgaagctc 60

tcctgcagg cttctggata caccttcattc gactactatg tatactggat gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtc catggatgg atcaacccta acagtggtgg cacaaactat 180

gcacagaagt ttccaggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagctac 240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac accgccatgt attactgtgc gcgctccag 300

cgtgacggtt acatggatta ctggggtaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354

<210> 56
<211> 315
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 56
caatctgcc tgaactcagcc tgcctccgtg tctgcgtctc ctggacagt c gatcgccatc 60
tcctgcactg gaaccaggc tgacgttgg tggtatcaac agcaccagg caaagcccc 120
aaactcatga ttatgagga cagtaagcgg ccctcagggg ttctaatcg cttctctggc 180
tccaagtctg gcaacacggc ctccctgacc atctctggc tccaggctga ggacgaggct 240
gattattact gcagctaaa tacaagaagg agcaacttgg tgttcggcgg agggaccaag 300
ctgaccgtcc taggt 315

<210> 57
<211> 118

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 57

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 Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Tyr Ser Gly Val Leu Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 58

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 58

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

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

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

20	25	30
----	----	----

Phe Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65	70	75	80
----	----	----	----

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser

85	90	95
----	----	----

Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100	105	110
-----	-----	-----

<210> 59

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 59

cagggtccagc tggtagtc tggtggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
---	----

tcctgcagg cttctggata caccttcacc gactactata tgcactgggt gcgacaggcc	120
--	-----

cctggacaac ggcttgatgt gatggatgg atcaacccta acagtggatgg cacaactat	180
--	-----

gcacagaatg ttccaggacag gatcaccgtg accaggacaa cctccagcaa cacaggctac	240
--	-----

atggagctga ccaggctgag atctgacgac acggccgtt attactgtgc gcgctctccg 300
tactctggtg ttctggataa atgggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354

<210> 60
<211> 336
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 60
cagtcgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggtttt atgtacactg gtaccagcag 120
cttcaggaa cagccccaa actcctcatc tatggtaaca gcaatggcc ctcagggtc 180
cctgaccat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggtc 240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtggttat 300

gtctcgaa ctggaccaa ggtcaccgtc ctaggt 336

<210> 61
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 61

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

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

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

20	25	30	
----	----	----	--

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

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Ala Arg Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Arg Trp Glu Asp Ser Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 62

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 62

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Tyr Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

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

100 105 110

<210> 63

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 63

caggtgcagc tggcgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgcacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagt gatggaaagg atcatcccta tccttggta agcaaactac 180
 gcacagaagt tccaggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctctgg 300

tacggttctt accgttggga agattttgg ggtcaaggta ctctggta cgtctctca 360
 360

<210> 64

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 64

caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattacg tattctggta ccagcagctc 120
 ccaggaacgg ccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagectccc tggccatcag tggctccgg 240
 tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatggatg acagccttag tgcctttat 300
 gtttcggaa ctgggaccaa ggtcaccgtc ctaggt 336

<210> 65

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 65

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 66

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 66

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser His

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 67

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 67

gagggtgcagc tggtcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cggggagtc tctgaagatc	60
tcctgttaagg gttctggata cagcttacc agctactgga tcggctgggt gcgc当地atc	120
cccgaaaag gcctgttggatc atctatccctg gtgactctga taccagatac	180

agcccgctt tccaaggcca cgtcaccatc tcagctgaca agtccatcag cactgcctac	240
ctgcagtggaa gcagcctgaa ggcctggac accgcatgt attactgtgc gcgc当地ct	300
gttctttcg ataactgggg tcaaggtact ctggtgaccg ttcctca	348

<210> 68

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 68

tcctatgagc tgactcagcc accctcagcg tctggaccc ccggcagag ggtcaccatg	60
tcttgttctg gaaccagctc caacatcggaa agtcactctg taaactggta ccagcagctc	120

ccaggaacgg ccccaaact cctcatctat actaataatc agcgccctc aggggtccct	180
gaccgattct ctggctcaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tggcctccag	240
tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatggatg gcagcctgaa tggctggta	300
ttcgccggag ggaccaagct gaccgtccta ggt	333

<210> 69

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 69

Ser Arg Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Glu Met Ala

20

<210> 70

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 70

tctagaggta gttgtggtag cggcgccggc ggctctggta gtggtggtc cctcgagatg 60

gcc 63

<210> 71

<211> 184

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser

1 5 10 15

Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr

20 25 30

Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser

35 40 45

Val Lys Gly Thr Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu

50 55 60

Ile Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Met Phe Leu Leu Arg Lys Ile

65 70 75 80

Asn Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu

85 90 95

Leu Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Ser Arg Thr Gly Asp Glu

100 105 110

Ile Ile Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys

115 120 125

Glu Asp Cys Ile Lys Ser Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe

130 135 140

Pro Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys

145 150 155 160

Thr Asn Asp Tyr Cys Lys Ser Leu Pro Ala Ala Leu Ser Ala Thr Glu

165 170 175

Ile Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg

180

<210> 72

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 72

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Arg Gln

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly His Asn

20	25	30
----	----	----

Asp Val Ser Trp Tyr Gln His Leu Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu

35	40	45
----	----	----

Ile Tyr Phe Asp Asp Leu Leu Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser

50	55	60
----	----	----

Ala Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

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

100	105	110
-----	-----	-----

Arg Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

115	120	125
-----	-----	-----

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

130	135	140
-----	-----	-----

Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser

165	170	175
-----	-----	-----

Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr

180	185	190
-----	-----	-----

Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp
 195 200 205
 Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu
 210 215 220
 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Gly Tyr Ser Tyr Tyr Gly

225 230 235 240
 Tyr Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250 255

<210> 73

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 73

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Glu Ala Pro Arg Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

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

100 105 110

Arg Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

115 120 125

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

130 135 140

Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser
 145 150 155 160
 Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser

165 170 175
 Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr
 180 185 190

Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp
 195 200 205
 Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu

210 215 220
 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Phe Ser Gly Ser Arg
 225 230 235 240

Phe Tyr Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255

<210> 74

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 74

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

Arg Val Thr Val Ser Cys Ser Gly Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

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

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

Val Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser

100 105 110

Arg Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

115 120 125

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

130 135 140

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr

180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 75

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 75

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asp Val Gln Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35	40	45
Leu Ile Phe Gly Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe		
50	55	60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu		
65	70	75
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser		
85	90	95
Leu Ser Ala Ser Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly		
100	105	110
Ser Arg Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
115	120	125
Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val		
130	135	140
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr		
145	150	155
Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln		
165	170	175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser		
180	185	190
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser		
195	200	205
Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr		
210	215	220
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Val Leu Asp Tyr		
225	230	235
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
245	250	

<210> 76

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 76

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser

100 105 110

Arg Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

115 120 125

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

130 135 140

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Tyr Glu Ser Trp Gly Ser Tyr Glu

225 230 235 240

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

245 250 255

<210> 77

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 77

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Arg Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Val His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105 110

Ser Arg Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

130 135 140

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly

145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn

180 185 190

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Ser His Asp Met Trp

225 230 235 240

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

245 250

<210> 78

<211> 263

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 78

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Gly Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp

85 90 95

His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys

100 105 110

Val Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu

130	135	140
Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly Thr Leu Ser Leu Thr Cys		
145	150	155
Gly Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val		
165	170	175
Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His		
180	185	190
Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile		
195	200	205
Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val		
210	215	220
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Asp Asn Trp		
225	230	235
Lys Thr Pro Thr Thr Lys Ile Asp Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly		
245	250	255
Thr Met Val Thr Val Ser Ser		
260		
<210>	79	
<211>	247	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide		
<400>	79	
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr		
20	25	30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
35	40	45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
50	55	60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Glu Met

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys

180 185 190

Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 80

<211> 257

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 80

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

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

Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Asn Asp Tyr Thr Asn Tyr Lys
 20 25 30
 Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met
 35 40 45
 Arg Val Gly Pro Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Val Leu Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile
 65 70 75 80
 Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp
 85 90 95
 His Gly Thr Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val Phe Gly Gly Thr Lys
 100 105 110
 Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu
 130 135 140
 Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys
 145 150 155 160
 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg
 165 170 175
 Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn
 180 185 190
 Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met
 195 200 205
 Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu
 210 215 220
 Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Tyr His
 225 230 235 240
 Leu Tyr Gly Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 245 250 255

Ser

<210> 81

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 81

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Leu Met

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp

85 90 95

His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Trp Val Phe Gly Gly Thr Lys

100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile

180 185 190

Phe Ser Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met
 195 200 205

Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu
 210 215 220

Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Pro Trp Thr
 225 230 235 240

Trp Tyr Ser Pro Tyr Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 245 250 255

Ser Ser

<210> 82

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 82

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg Ser Arg Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly
 130 135 140
 Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 145 150 155 160
 Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
 165 170 175

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

245 250
 <210> 83
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
 <400> 83

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

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

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

Arg Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 115 120 125

Leu Glu Met Ala Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
 130 135 140

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
 145 150 155 160

Phe Thr Gly Tyr Tyr Val His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Asn
 180 185 190

Ala Gln Glu Phe Gln Gly Arg Ile Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile
 195 200 205

Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala
 210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Thr Tyr Asp Tyr Trp
 225 230 235 240
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210>

> 84

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 84

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr
 20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

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

100 105 110

Arg Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

115 120 125

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

130 135 140

Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asp

145 150 155 160

Phe Thr Thr Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 85

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 85

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Asp Ser

35 40 45

Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 225 230 235 240
 Thr Val Ser Ser

<210> 86
 <211> 251
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
 <400> 86

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

1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30
 Phe Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80

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

145 150 155 160
 Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 165 170 175

Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
 180 185 190

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Asp Arg Ile Thr Val Thr Arg Asp Thr Ser
 195 200 205

Ser Asn Thr Gly Tyr Met Glu Leu Thr Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
 210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Tyr Ser Gly Val Leu Asp Lys
 225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 87

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 87

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Ser Ala Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Ser Arg Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125

Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

130 135 140

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly

145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn

180 185 190

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Arg Trp Glu

225 230 235 240

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

245 250

<210> 88

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 88

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser His

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Gly Leu Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser

100 105 110

Arg Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr

180 185 190

Ser Pro Ser Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile

195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 89

Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5

<210> 90

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 90

Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn

1 5

<210> 91

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 91

Ala Arg Gln Gly Tyr Ser Tyr Tyr Gly Tyr Ser Asp Val

1 5 10

<210> 92

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 92

Ser Ser Asn Ile Gly His Asn Asp

1 5

<210> 93

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 93

Phe Asp Asp

1

<210> 94

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 94

Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu Asn Ala Phe Val

1 5 10

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 95

Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5

<210> 96

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 96

Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn

1 5

<210> 97

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 97

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

1 5 10

<210> 98

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 98

Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ala

1 5

<210> 99

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 99

Phe Asp Asp

1

<210> 100

<211> 11

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

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

<400> 100

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 101

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 101

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 102

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 102

Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala

1 5

<210> 103

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 103

Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Lys Ser Ile Val Ser Tyr Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 104

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 104

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Val

1 5

<210> 105

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 105

Arg Asn Asn

1

<210> 106

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 106

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 107

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 107

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 108

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 108

Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 109

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 109

Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Val Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 110

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 110

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Arg Tyr Asp

1 5

<210> 111

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 111

Gly Asn Asn

1

<210> 112

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 112

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

1

5

10

<210> 113

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 113

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1

5

<210> 114

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 114

Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala

1

5

<210> 115

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 115

Ala Arg Thr Gly Tyr Glu Ser Trp Gly Ser Tyr Glu Val Ile Asp Arg

1

5

10

15

<210> 116

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 116

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr

1

5

<210> 117

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 117

Ser Asn Asn

1

<210> 118

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 118

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val Val

1

5

10

<210> 119

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 119

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 120

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 120

Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala

1 5

<210> 121

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 121

Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Ser His Asp Met Trp Ser Glu Asp

1 5 10

<210> 122

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 122

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Ser

1 5

<210> 123

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 123

Ser Asn Asn

1

<210> 124

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 124

Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu Asn Val His Tyr Val

1 5 10

<210> 125

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 125

Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Asn Trp

1 5

<210> 126

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 126

Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 127

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 127

Ala Arg Arg Asp Asn Trp Lys Thr Pro Thr Thr Lys Ile Asp Gly Phe

1 5 10 15

Asp Ile

<210> 128

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 128

Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys

1 5

<210> 129

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 129

Val Gly Thr Gly Gly Ile Val Gly

1 5

<210> 130

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 130

Gly Ala Asp His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val

1 5 10

<210> 131

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 131

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 132

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 132

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 133

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 133

Ala Arg Ser Gln Trp Gly Ser Ser Trp Asp Tyr

1 5 10

<210> 134

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 134

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 135

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 135

Ala Ala Ser

1

<210> 136

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 136

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 137

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 137

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 138

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 138

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 139

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 139

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

1 5 10

<210> 140

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 140

Asn Asp Tyr Thr Asn Tyr Lys

1 5

<210> 141

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 141

Val Gly Pro Gly Gly Ile Val Gly

1 5

<210> 142

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 142

Gly Ala Asp His Gly Thr Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val

1 5 10

<210> 143

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 143

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 144

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 144

Ile Ile Pro Ile Phe Ser Thr Ala

1 5

<210> 145

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 145

Ala Arg Gln Pro Trp Thr Trp Tyr Ser Pro Tyr Asp Gln

1 5 10

<210> 146

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 146

Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys

1 5

<210> 147

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 147

Val Asp Thr Gly Gly Ile Val Gly

1 5
<210> 148
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 148

Gly Ala Asp His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Trp Val

1 5 10
<210> 149
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 149

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala

1 5
<210> 150
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 150

Ile Thr Pro Gly Gly Asp Arg Thr

1 5
<210> 151
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 151

Ala Arg Tyr Tyr Gly Tyr Met Ile Asp Met

1 5 10
<210> 152

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 152

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 153

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 153

Leu Gly Ser

1

<210> 154

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 154

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 155

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 155

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 156

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 156

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 157

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 157

Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Thr Tyr Asp Tyr

1 5 10

<210> 158

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 158

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr

1 5

<210> 159

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 159

Ser Asn Asn

1

<210> 160

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 160

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val

1 5 10

<210> 161

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 161

Gly Tyr Asp Phe Thr Thr Tyr Trp

1 5

<210> 162

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 162

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr

1 5

<210> 163

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 163

Ala Arg Met Trp Thr Phe Ser Gln Asp Gly

1 5 10

<210> 164

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 164

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Thr

1 5

<210> 165

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 165

Ser Asn Asn

1

<210> 166

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 166

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 167

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 167

Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 168

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 168

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr

1	5	
<210>	169	
<211>	11	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide	
<400>	169	

Ala Arg Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr

1	5	10	
<210>	170		
<211>	9		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide		
<400>	170		

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp

1	5	
<210>	171	
<211>	3	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide	
<400>	171	

Glu Asp Ser

1	
<210>	172
<211>	10
<212>	PRT
<213>	Artificial Sequence
<220><223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400>	172

Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val

1 5 10

<210> 173

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 173

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 174

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 174

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 175

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 175

Ala Arg Ser Pro Tyr Ser Gly Val Leu Asp Lys

1 5 10

<210> 176

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 176

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Phe Asp

1 5

<210> 177
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 177
Gly Asn Ser

1
<210> 178
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 178

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val

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

<210> 179
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 179

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

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

<210> 180
<211>
8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 180

Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala

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

<210> 181

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 181

Ala Arg Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Arg Trp Glu Asp Ser

1 5 10

<210> 182

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 182

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr

1 5

<210> 183

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 183

Ser Asn Asn

1

<210> 184

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 184

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Ala Ser Tyr Val

1 5 10

<210> 185

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 185

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp

1 5

<210> 186

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 186

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr

1 5

<210> 187

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 187

Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn

1 5

<210> 188

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 188

Ser Ser Asn Ile Gly Ser His Ser

1 5

<210> 189

<211>

> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 189

Thr Asn Asn

1

<210> 190

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 190

Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu Asn Gly Leu Val

1 5 10

<210> 191

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 191

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

1 5 10 15

<210> 192

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 192

ggtggaggtg gatcaggatgg aggtggatct ggtggaggtg gatct 45

<210> 193

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 193

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 194

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 194

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 195

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 195

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 196

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 196

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 197

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 197

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

1 5 10 15

Gly Ser

<210> 198
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 198

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20
<210> 199
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 199

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

20 25
<210> 200
<211> 30
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 200

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 201

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 201

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gly Ser

35

<210> 202

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 202

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10 15

<210> 203

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 203

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

1 5 10 15

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

20

<210> 204

<211> 62

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 204

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys

1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu

35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

50 55 60

<210> 205

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 205

Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 206

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 206

Ala Ala Ala

1

<210> 207

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 207

Ser Gly Ser Gly Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr

1 5 10 15

Phe Asp Ser

<210> 208

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 208

Ser Gly Ser Gly Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe

1 5 10 15

Asp Ser Leu

<210> 209

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 209

Ser Gly Ser Gly Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp

1 5 10 15

Ser Leu Leu

<210> 210

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 210

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

1 5 10 15

Leu Leu His

<210> 211

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 211

Ser Gly Ser Gly Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu

1 5 10 15

Leu His Ala

<210> 212

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 212

Ser Gly Ser Gly Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Cys

<210> 213

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 213

Ser Gly Ser Gly Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His

1 5 10 15

Ala Cys Ile

<210> 214

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 214

Ser Gly Ser Gly Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala

1 5 10 15

Cys Ile Pro

<210> 215

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 215

Ser Gly Ser Gly Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys

1 5 10 15

Ile Pro Cys

<210> 216

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 216

Ser Gly Ser Gly Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile

1 5 10 15

Pro Cys Gln

<210> 217

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 217

Ser Gly Ser Gly Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro

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

Cys Gln Leu

<210> 218

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 218

Ser Gly Ser Gly Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys

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

Gln Leu Arg

<210> 219

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 219

Ser Gly Ser Gly Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln

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

Leu Arg Cys

<210> 220

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 220

Ser Gly Ser Gly Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu

1 5 10 15

Arg Cys Ser

<210> 221

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 221

Ser Gly Ser Gly Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg

1 5 10 15

Cys Ser Ser

<210> 222

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 222

Ser Gly Ser Gly Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys

1 5 10 15

Ser Ser Asn

<210> 223

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 223

Ser Gly Ser Gly Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser

1 5 10 15

Ser Asn Thr

<210> 224

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 224

Ser Gly Ser Gly His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser

1 5 10 15

Asn Thr Pro

<210> 225

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 225

Ser Gly Ser Gly Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn

1 5 10 15

Thr Pro Pro

<210> 226

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 226

Ser Gly Ser Gly Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr

1 5 10 15

Pro Pro Leu

<210> 227

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 227

Ser Gly Ser Gly Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro

1 5 10 15

Pro Leu Thr

<210> 228

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 228

Ser Gly Ser Gly Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro

1 5 10 15

Leu Thr Cys

<210> 229

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 229

Ser Gly Ser Gly Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu

1 5 10 15

Thr Cys Gln

<210> 230

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 230

Ser Gly Ser Gly Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr

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

Cys Gln Arg

<210> 231

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 231

Ser Gly Ser Gly Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys

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

Gln Arg Tyr

<210> 232

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 232

Ser Gly Ser Gly Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln

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

Arg Tyr Cys

<210> 233

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 233

Ser Gly Ser Gly Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg

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

Tyr Cys Asn

<210> 234

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 234

Ser Gly Ser Gly Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr

1 5 10 15

Cys Asn Ala

<210> 235

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 235

Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys

1 5 10 15

Asn Ala Ser

<210> 236

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 236

Ser Gly Ser Gly Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn

1 5 10 15

Ala Ser Val

<210> 237

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 237

Ser Gly Ser Gly Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala

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

Ser Val Thr

<210> 238

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 238

Ser Gly Ser Gly Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser

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

Val Thr Asn

<210> 239

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 239

Ser Gly Ser Gly Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val

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

Thr Asn Ser

<210> 240

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 240

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

1 5 10 15

Asn Ser Val

<210> 241

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 241

Ser Gly Ser Gly Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn

1 5 10 15

Ser Val Lys

<210> 242

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 242

Ser Gly Ser Gly Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 243

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 243

Ser Gly Ser Gly Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly Thr

<210> 244

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 244

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

1 5 10 15

Gly Thr Asn

<210> 245

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 245

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

1 5 10 15

Thr Asn Ala

<210> 246

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 246

Thr Ser Gly Gln Ala Gly Gln His His His His His Gly Ala Tyr

1 5 10 15

Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser

20

25

<210> 247

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 247

actagtggcc aggccggcca gcaccatcac catcaccatg ggcataccg gtacgacgtt 60

ccggactacg ctct 75

<210> 248

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 248

Ser Gly Ser Gly

1

<210> 249

<211> 53

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 249

Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu

1

5

10

15

Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro

20

25

30

Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val

35

40

45

Lys Gly Thr Asn Ala

50