



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0069364  
(43) 공개일자 2020년06월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07K 16/2806 (2013.01)  
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7014624
- (22) 출원일자(국제) 2018년10월23일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년05월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/057180
- (87) 국제공개번호 WO 2019/084064  
국제공개일자 2019년05월02일
- (30) 우선권주장  
62/576,572 2017년10월24일 미국(US)  
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인  
마젠타 테라퓨틱스 인코포레이티드  
미국 매사추세츠 케임브리지 테크놀로지 스퀘어  
100 피프스 플로어 (우: 02139)
- (72) 발명자  
피어스, 브래들리 알.  
미국 02472 매사추세츠 워터타운 프리스트 로드  
18  
쿠크, 마이클  
미국 02445 매사추세츠 브루클라인 유니버시티 로  
드 135 넘버 1  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인 남앤남

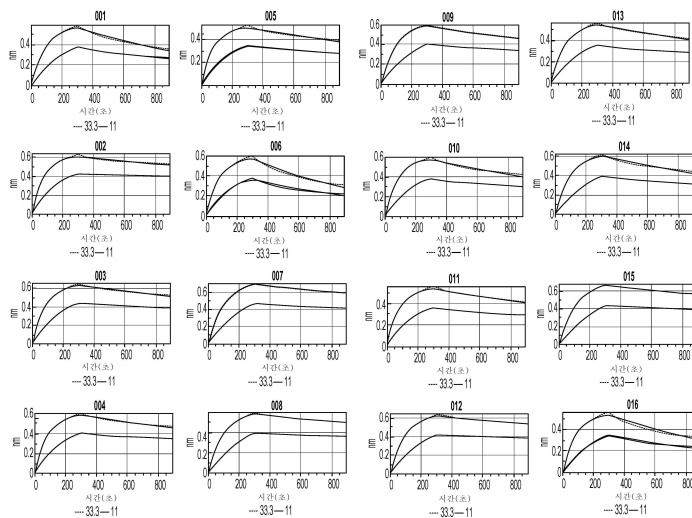
전체 청구항 수 : 총 104 항

(54) 발명의 명칭 CD117+ 세포의 고갈을 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 발명은 CD117+ 세포의 고갈을 위해 그리고, 특히 다양한 조혈 질병, 대사 장애, 암, 예를 들어, 급성 골수성 백혈병(AML) 및 자가면역 질병의 치료를 위해 유용한 조성물 및 방법을 제공한다. 본원에는 예를 들어, 인간과 같은 환자에서 CD117+ 세포의 집단을 고갈시킴으로써, 이러한 질환의 치료를 달성하기 위해 적용될 수 있는 항체, 이의 항원-결합 단편, 및 컨주게이트가 기술된다. 본원에 기술된 조성물 및 방법은 예를 들어, CD117+ 암 세포 또는 자가면역 세포의 집단을 고갈시킴으로써, 장애를 직접적으로 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법은 또한, 조혈 줄기 세포 이식 치료법을 위해 환자를 준비시키고 이식 절차 전에 내인성 조혈 줄기 세포를 선택적으로 고갈시킴으로써 조혈 줄기 세포 이식의 생착을 개선시키기 위해 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

**A61P 37/06** (2018.01)  
A61K 2039/505 (2013.01)  
C07K 2317/21 (2013.01)  
C07K 2317/52 (2013.01)  
C07K 2317/55 (2013.01)  
C07K 2317/71 (2013.01)  
C07K 2317/73 (2013.01)  
C07K 2317/92 (2013.01)  
C07K 2317/94 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/596,569 2017년12월08일 미국(US)  
62/632,967 2018년02월20일 미국(US)  
62/638,053 2018년03월02일 미국(US)

(72) 발명자

**보이타노, 앤소니**

미국 02468 메사추세츠 뉴턴 에블린 로드 27

**팔차우드리, 라홀**

미국 02143 메사추세츠 서머빌 스프링필드 스트리트 46 아파트먼트 2

**맥도너, 션**

미국 01460 메사추세츠 리틀턴 달리아 드라이브 60

**관워, 라지브**

미국 01720 메사추세츠 액튼 아텔라인 웨이 11

**그랜빌, 제이콥**

미국 94080 캘리포니아 사우쓰 샌 프란시스코 게이 트웨이 불러바드 201 퍼스트 플로어



## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID NO:146에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 SEQ ID NO: 147에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고;

SEQ ID NO: 148에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, SEQ ID NO: 149에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2, 및 SEQ ID NO: 150에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 2

SEQ ID NO: 143에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 144에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 3

SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO:153에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:3에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고;

SEQ ID NO:154에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO:149에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:155에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 4

SEQ ID NO: 151에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 152에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 5

SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 146에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 147에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고;

SEQ ID NO: 157에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 5에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:155에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 6

SEQ ID NO: 143에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 156에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 7

SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 159에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:3에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고;

SEQ ID NO: 157에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 5에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:155에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 8**

SEQ ID NO: 158에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 156에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 9**

SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO:2에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:3에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고;

SEQ ID NO:154에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO:149에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:155에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 10**

SEQ ID NO: 160에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 152에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 11**

SEQ ID NO: 98에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 99에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 12**

SEQ ID NO: 7에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 99에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 13**

SEQ ID NO: 7에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 100에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 14**

SEQ ID NO: 98에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 101에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 15**

SEQ ID NO: 186에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO:2에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 187에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고;

SEQ ID NO: 188에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO:149에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 189에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 16**

SEQ ID NO: 98에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 102에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 17**

SEQ ID NO: 7에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 99에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 18**

SEQ ID NO: 163에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO:2에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:3에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고;

SEQ ID NO: 164에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 168에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 166에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 19**

SEQ ID NO: 7에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 95에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 20**

SEQ ID NO: 163에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO:2에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:3에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고;

SEQ ID NO: 167에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 165에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 166에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 21**

SEQ ID NO: 7에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 93에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 22**

SEQ ID NO: 163에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO:2에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:3에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고;

SEQ ID NO: 164에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 165에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 166에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 23**

SEQ ID NO: 7에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 91에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 24**

표 1, 표 6 또는 표 8에 기술된 중쇄 아미노산 서열에 기술된 중쇄 CDR 세트(CDR1, CDR2, 및 CDR3)를 포함하는 중쇄, 및 표 1, 표 6 또는 표 8에 기술된 경쇄 아미노산 서열에 기술된 중쇄 CDR 세트(CDR1, CDR2, 및 CDR3)를 포함하는 경쇄를 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 25**

표 1, 표 6 또는 표 8에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 표 1, 표 6 또는 표 8에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하는, 단리된 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 26**

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 항체, 또는 항원-결합 단편이 바이오-층 간섭법(Bio-Layer

Interferometry; BLI)에 의해 측정된 경우  $1 \times 10^{-2}$  내지  $1 \times 10^{-3}$ ,  $1 \times 10^{-3}$  내지  $1 \times 10^{-4}$ ,  $1 \times 10^{-5}$  내지  $1 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-6}$  내지  $1 \times 10^{-7}$  또는  $1 \times 10^{-7}$  내지  $1 \times 10^{-8}$ 의 해리 속도( $K_{OFF}$ )를 갖는, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 27**

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 항체, 또는 항원-결합 단편이 바이오-층 간섭법(BLI) 검정에 의해 측정된 경우 약 100 nM 이하, 약 90 nM 이하, 약 80 nM 이하, 약 70 nM 이하, 약 60 nM 이하, 약 50 nM 이하, 약 40 nM 이하, 약 30 nM 이하, 약 20 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 8 nM 이하, 약 6 nM 이하, 약 4 nM 이하, 약 2 nM 이하, 약 1 nM 이하의  $K_D$ 로 CD117을 결합시키는, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 28**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편이 인간인, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 29**

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 무손상 항체(intact antibody)인, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 30**

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 IgG인, 항-CD117 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 31**

제30항에 있어서, IgG가 IgG1 또는 IgG4인, 항-CD117 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 32**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 단일클론 항체인, 항-CD117 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 33**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, SEQ ID NO: 169에 기술된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 불변 영역 및 /또는 SEQ ID NO: 183에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하는, 항-CD117 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 34**

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, D265C, H435A, L234AA, 및 L235A(EU 인덱스에 따른 넘버링)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함하는 Fc 영역을 포함하는, 항-CD117 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 35**

제34항에 있어서, Fc 영역이 아미노산 치환 D265C, L234A, 및 L235A(EU 인덱스에 따른 넘버링)를 포함하는, 항-CD117 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 36**

SEQ ID NO: 184에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄, 및 SEQ ID NO 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177, 및 SEQ ID NO: 178로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는, 무손상 항-CD117 인간 항체.

**청구항 37**

SEQ ID NO: 185에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄, 및 SEQ ID NO 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181, 및 SEQ ID NO: 182로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는, 무손상 항-CD117 인간 항체.

**청구항 38**

인간 환자에게 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 항체를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 CD117+ 세포의 집단을 고갈시키는 방법.

**청구항 39**

제38항에 있어서, 인간 환자가 조혈 줄기 세포 이식을 필요로 하는 방법.

**청구항 40**

혈액암을 갖는 인간 대상체에게 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 항-CD117, 또는 이의 항원-결합 단편을 투여하는 것을 포함하는, 혈액암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법.

**청구항 41**

제40항에 있어서, 혈액암이 백혈병인 방법.

**청구항 42**

제(오류! 참조 소스 발견되지 않음)항 내지 제37항 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 항원-결합 부분, 및 억제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 억제 조성물.

**청구항 43**

링커를 통해 세포 독소에 컨쥬게이팅된 항-CD117 항체를 포함하는 컨쥬게이트로서, 상기 항체는 제(오류! 참조 소스 발견되지 않음)항 내지 제37항 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는, 컨쥬게이트.

**청구항 44**

제43항에 있어서, 세포 독소가 아파톡신, 슈도모나스 외독소 A, 테보가닌, 디프테리아 독소, 사포린, 메이탄신, 마이탄시노이드, 오리스타틴, 안트라사이클린, 칼리키아미신, 이리노테칸, SN-38, 듀오카마이신, 피롤로벤조디아제핀, 피롤로벤조디아제핀 다이머, 인돌리노벤조디아제핀, 및 인돌리노벤조디아제핀 다이머로 이루어진 군으로부터 선택된, 컨쥬게이트.

**청구항 45**

제44항에 있어서, 아파톡신이  $\alpha$ -아마니틴,  $\beta$ -아마니틴,  $\gamma$ -아마니틴,  $\epsilon$ -아마니틴, 아마닌, 아마닌아미드, 아마놀린, 아마놀린산, 및 프로아마놀린으로 이루어진 군으로부터 선택된, 컨쥬게이트.

**청구항 46**

링커를 통해 세포 독소에 컨쥬게이팅된 단리된 항-CD117 항체를 포함하는 항체 약물 컨쥬게이트(ADC)로서, 상기 항체는

(i) SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 146에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 147에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 148에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO:149에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 150에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(ii) SEQ ID NO: 143에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 144에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(iii) SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO:153에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:3에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄

가변 영역; 및 SEQ ID NO:154에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO:149에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:155에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(iv) SEQ ID NO: 151에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 152에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(v) SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 146에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 147에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 157에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 5에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:155에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(vi) SEQ ID NO: 143에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 156에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(vii) SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 159에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:3에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 157에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 5에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:155에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(viii) SEQ ID NO: 158에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 156에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(ix) SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 2에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:3에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO:154에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 149에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:155에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(x) SEQ ID NO: 160에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 152에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(xi) SEQ ID NO: 98에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 102에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(xii) SEQ ID NO: 186에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 2에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 187에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 188에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 149에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 189에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(xiii) SEQ ID NO: 98에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 99에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(xiv) SEQ ID NO: 7에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 99에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(xv) SEQ ID NO: 7에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 100에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는

(xvi) SEQ ID NO: 98에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 101에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 약물 컨쥬게이트(ADC).

#### 청구항 47

제46항에 있어서, 세포 독소가 아파톡신, 오리스타틴, 메이탄신, 마이탄시노이드, 피롤로벤조디아제핀, 및 피롤로벤조디아제핀 다이머로 이루어진 군으로부터 선택되는 ADC.

**청구항 48**

화학식 Ab-Z-L-Am으로 표현되는 항체 약물 컨쥬게이트(ADC)로서,

Ab는 CD117을 결합시키는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이며, L은 링커이며, Z는 화학적 모이어티이며, Am은 아마톡신이며,

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은

(i) SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 146에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 147에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 148에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO:149에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 150에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(ii) SEQ ID NO: 143에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 144에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(iii) SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO:153에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:3에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO:154에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO:149에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:155에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(iv) SEQ ID NO: 151에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 152에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(v) SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 146에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 147에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 157에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 5에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:155에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(vi) SEQ ID NO: 143에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 156에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(vii) SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 159에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:3에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 157에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 5에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:155에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(viii) SEQ ID NO: 158에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 156에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(ix) SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 2에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:3에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO:154에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 149에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:155에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(x) SEQ ID NO: 160에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 152에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(xi) SEQ ID NO: 98에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 102에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(xii) SEQ ID NO: 186에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 2에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 187에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄

가변 영역; 및 SEQ ID NO: 188에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 149에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 189에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(xiii) SEQ ID NO: 98에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 99에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

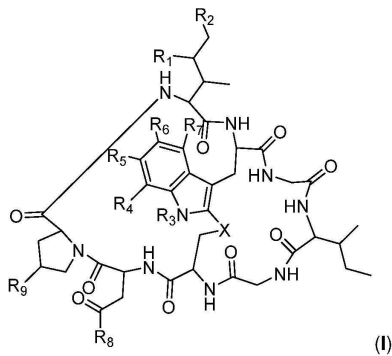
(xiv) SEQ ID NO: 7에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 99에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(xv) SEQ ID NO: 7에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 100에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는

(xvi) SEQ ID NO: 98에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 101에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 약물 컨쥬게이트(ADC).

**청구항 49**

제48항에 있어서, Am-L-Z가 하기 화학식 (I)로 표현되며, 여기서, Am은 정확하게 하나의 R<sub>C</sub> 치환체를 포함하는, ADC:



상기 식에서, R<sub>1</sub>은 H, OH, OR<sub>A</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;

R<sub>2</sub>는 H, OH, OR<sub>B</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;

R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는, 존재할 때, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 임의적으로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬기를 형성하기 위해 결합되며;

R<sub>3</sub>은 H, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>0</sub>이며;

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, 및 R<sub>7</sub>은 각각 독립적으로 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>0</sub>이며;

R<sub>8</sub>은 OH, NH<sub>2</sub>, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, NHR<sub>C</sub>, 또는 NR<sub>C</sub>R<sub>0</sub>이며;

R<sub>9</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, 또는 OR<sub>D</sub>이며;

X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이며;

R<sub>C</sub>는 -L-Z이며;

R<sub>0</sub>는 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐, 임의적으로 치환된 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이며;

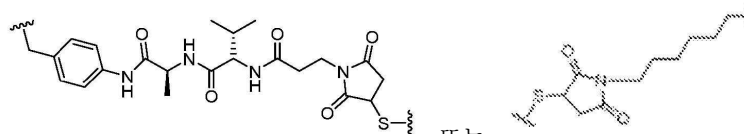
L은 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌, 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬렌, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>



알케닐렌, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐렌, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬닐렌, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬닐렌, 임의적으로 치환된 사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 아틸렌, 임의적으로 치환된 헤테로아틸렌, 디펩티드, -(C=O)-, 펩티드. 또는 이들의 조합이며;

Z는 L 상에 존재하는 반응성 치환체와 항체 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체 간의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티이다.

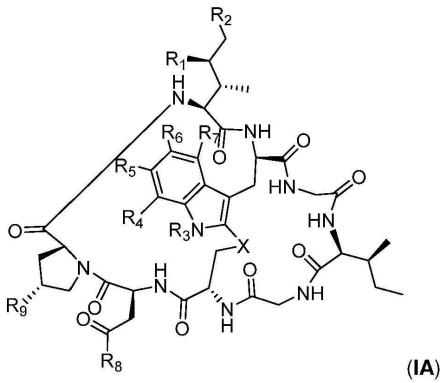
**청구항 50**



제49항에 있어서, L-Z가  또는  인 ADC.

**청구항 51**

제48항에 있어서, Am-L-Z가 하기 화학식 (IA)로 표현되며, 여기서, Am은 정확하게 하나의 R<sub>C</sub> 치환체를 포함하는, ADC:



상기 식에서, R<sub>1</sub>은 H, OH, OR<sub>A</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;

R<sub>2</sub>는 H, OH, OR<sub>B</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;

R<sub>4</sub> 및 R<sub>8</sub>는, 존재할 때, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 임의적으로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬기를 형성하기 위해 결합되며;

R<sub>3</sub>은 H, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>0</sub>이며;

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, 및 R<sub>7</sub>은 각각 독립적으로 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>0</sub>이며;

R<sub>8</sub>은 OH, NH<sub>2</sub>, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, NHR<sub>C</sub>, 또는 NR<sub>C</sub>R<sub>0</sub>이며;

R<sub>9</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, 또는 OR<sub>D</sub>이며;

X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이며;

R<sub>C</sub>는 -L-Z이며;

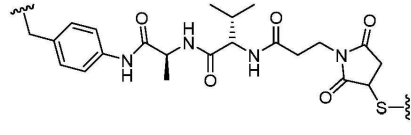
R<sub>0</sub>는 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬닐, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬닐, 임의적으로 치환된 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의적으로 치환된 아틸, 또는 임의적으로 치환된 헤테로아틸이며;

L은 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌, 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬렌, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>

알케닐렌, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐렌, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐렌, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐렌, 임의적으로 치환된 사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 아틸렌, 임의적으로 치환된 헤테로아틸렌, 디펩티드, -(C=O)-, 펩티드, 또는 이들의 조합이며;

Z는 L 상에 존재하는 반응성 치환체와 항체 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체 간의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티이다.

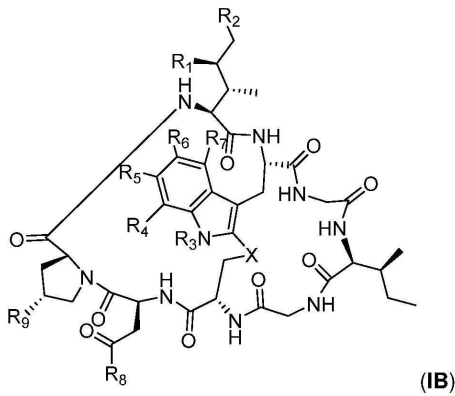
**청구항 52**



제51항에 있어서, L-Z가 인, ADC.

**청구항 53**

제48항에 있어서, Am-L-Z가 하기 화학식 (IB)로 표현되며, 여기서, Am은 정확하게 하나의 R<sub>C</sub> 치환체를 포함하는, ADC:



상기 식에서, R<sub>1</sub>은 H, OH, OR<sub>A</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;

R<sub>2</sub>는 H, OH, OR<sub>B</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;

R<sub>4</sub> 및 R<sub>8</sub>는, 존재할 때, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 임의적으로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하기 위해 결합되며;

R<sub>3</sub>은 H, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, 및 R<sub>7</sub>은 각각 독립적으로 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

R<sub>8</sub>은 OH, NH<sub>2</sub>, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, NHR<sub>C</sub>, 또는 NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>이며;

R<sub>9</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, 또는 OR<sub>D</sub>이며;

X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이며;

R<sub>C</sub>는 -L-Z이며;

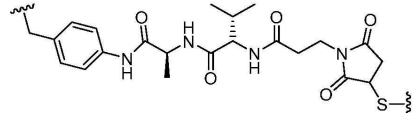
R<sub>D</sub>는 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐, 임의적으로 치환된 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의적으로 치환된 아틸, 또는 임의적으로 치환된 헤테로아틸이며;

L은 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌, 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬렌, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>

알케닐렌, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐렌, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬닐렌, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬닐렌, 임의적으로 치환된 사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 아릴렌, 임의적으로 치환된 헤테로아릴렌, 디펩티드, -(C=O)-, 펩티드. 또는 이들의 조합이며;

Z는 L 상에 존재하는 반응성 치환체와 항체 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체 간의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티이다.

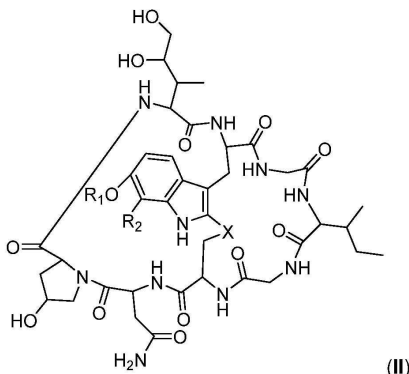
**청구항 54**



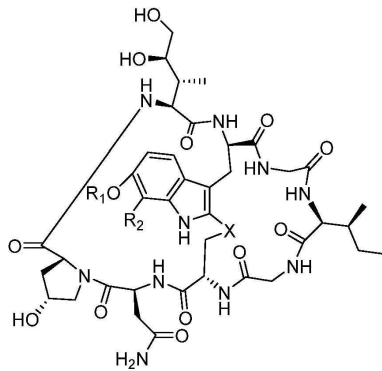
제53항에 있어서, L-Z가 인 방법.

**청구항 55**

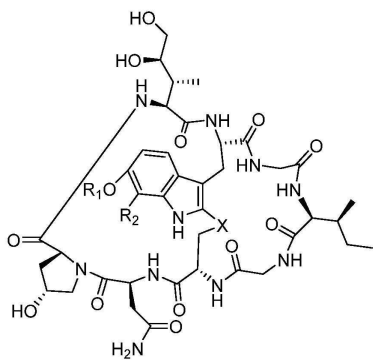
제48항에 있어서, Am-L-Z가 하기 화학식 (II), 화학식 IIA, 또는 화학식 IIB로 표현되는, ADC:



(II)



(IIA)



(IIB)

상기 식에서, X는 S, SO, 또는 SO<sub>2</sub>이며;

R<sub>1</sub>은 H, 또는 링커 상에 존재하는 반응성 치환체와 항체 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체

간의 커플링 반응으로부터 형성된, 화학적 모이어티 Z를 통해 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 공유 결합된 링 커이며;

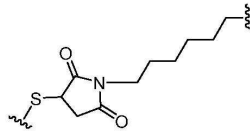
R<sub>2</sub>는 H, 또는 링커 상에 존재하는 반응성 치환체와 항체 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체 간의 커플링 반응으로부터 형성된, 화학적 모이어티 Z를 통해 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 공유 결합된 링 커이며;

여기서, R<sub>1</sub>이 H일 때 R<sub>2</sub>는 링커이며, R<sub>2</sub>가 H일 때 R<sub>1</sub>은 링커이다.

**청구항 56**

제55항에 있어서, X가 SO이며, R<sub>1</sub>이 링커이며, R<sub>2</sub>가 H인, ADC.

**청구항 57**



제55항에 있어서, L-Z가 인, ADC.

**청구항 58**

제48항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 Fc 도메인에서 시스테인 잔기에 의해 아마톡신에 컨주게이팅된, ADC.

**청구항 59**

제58항에 있어서, 시스테인 잔기가 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 Fc 도메인에서 돌연변이에 의해 도입되는, ADC.

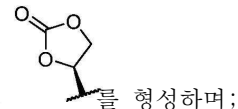
**청구항 60**

제58항 또는 제59항에 있어서, 시스테인 잔기가 Cys118, Cys239, 및 Cys265(EU 인텍스에 따른 넘버링)로 이루어진 군으로부터 선택된, ADC.

**청구항 61**

제49항, 제51항 및 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R<sub>1</sub>이 H, OH, 또는 OR<sub>A</sub>이며;

R<sub>2</sub>가 H, OH, 또는 OR<sub>B</sub>이며;



R<sub>A</sub> 및 R<sub>B</sub>가, 존재할 때, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 결합하여 를 형성하며;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, 및 R<sub>7</sub>이 각각 H이며;

R<sub>5</sub>가 OR<sub>C</sub>이며;

R<sub>8</sub>이 OH 또는 NH<sub>2</sub>이며;

R<sub>9</sub>가 H 또는 OH인, ADC.

**청구항 62**

제49항, 제51항 및 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 각각 독립적으로 H 또는 OH이며;

R<sub>3</sub>이 R<sub>C</sub>이며;

R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, 및 R<sub>7</sub>이 각각 H이며;

R<sub>5</sub>가 H, OH, 또는 OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며;

R<sub>8</sub>이 OH 또는 NH<sub>2</sub>이며;

R<sub>9</sub>가 H 또는 OH인, ADC.

**청구항 63**

제49항, 제51항 및 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 각각 독립적으로 H 또는 OH이며;

R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, 및 R<sub>7</sub>이 각각 H이며;

R<sub>4</sub>가 OR<sub>C</sub>, 또는 R<sub>C</sub>이며;

R<sub>5</sub>가 H, OH, 또는 OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며;

R<sub>8</sub>이 OH 또는 NH<sub>2</sub>이며;

R<sub>9</sub>가 H 또는 OH인, ADC.

**청구항 64**

제49항, 제51항 및 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 각각 독립적으로 H 또는 OH이며;

R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, 및 R<sub>7</sub>이 각각 H이며;

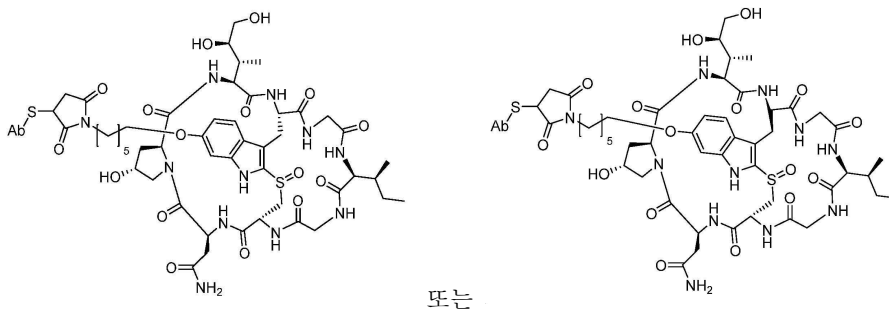
R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>가 각각 독립적으로 H 또는 OH이며;

R<sub>8</sub>이 OR<sub>C</sub> 또는 NHR<sub>C</sub>이며;

R<sub>9</sub>가 H 또는 OH인, ADC.

**청구항 65**

하기 화학식으로 표현되는 항체 약물 컨쥬게이트(ADC)로서,



여기서, Ab는

(i) SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 146에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 147에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 148에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 149에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 150에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(ii) SEQ ID NO: 143에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 144에 기술된 아미노

산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(iii) SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO:153에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:3에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO:154에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO:149에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:155에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(iv) SEQ ID NO: 151에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 152에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(v) SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 146에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 147에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 157에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 5에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:155에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(vi) SEQ ID NO: 143에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 156에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(vii) SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 159에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:3에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 157에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 5에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:155에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(viii) SEQ ID NO: 158에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 156에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(ix) SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 2에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:3에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO:154에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 149에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:155에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(x) SEQ ID NO: 160에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 152에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(xi) SEQ ID NO: 98에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 102에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(xii) SEQ ID NO: 186에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 2에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 187에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 188에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 149에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 189에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

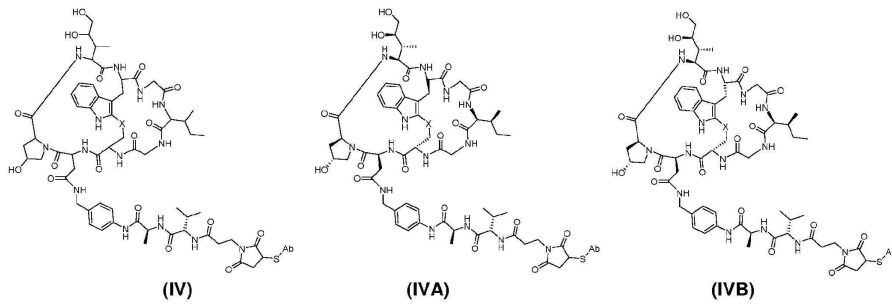
(xiii) SEQ ID NO: 98에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 99에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(xiv) SEQ ID NO: 7에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 99에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

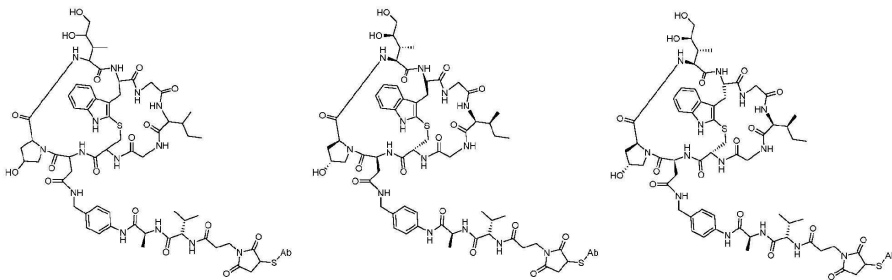
(xv) SEQ ID NO: 7에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 100에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는

(xvi) SEQ ID NO: 98에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 101에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CD117 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 항체 약물 컨쥬레이트(ADC).

청구항 66



[상기 식에서, 상기 식에서, X는 S, SO, 또는 SO<sub>2</sub>임]; 또는



중 어느 하나로 표현되는 항

체 약물 컨쥬게이트(ADC)로서,

여기서, Ab는

(i) SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 146에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 147에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 148에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 149에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 150에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(ii) SEQ ID NO: 143에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 144에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(iii) SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 153에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 3에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 154에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 149에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 155에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(iv) SEQ ID NO: 151에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 152에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(v) SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 146에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 147에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 157에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 5에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 155에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(vi) SEQ ID NO: 143에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 156에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(vii) SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 159에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 3에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 157에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 5에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:155에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(viii) SEQ ID NO: 158에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 156에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(ix) SEQ ID NO: 145에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 2에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:3에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO:154에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 149에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO:155에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(x) SEQ ID NO: 160에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 152에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(xi) SEQ ID NO: 98에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 102에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(xii) SEQ ID NO: 186에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 2에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 187에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 188에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, SEQ ID NO: 149에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 SEQ ID NO: 189에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(xiii) SEQ ID NO: 98에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 99에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(xiv) SEQ ID NO: 7에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 99에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(xv) SEQ ID NO: 7에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 100에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는

(xvi) SEQ ID NO: 98에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 101에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CD117 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 항체 약물 컨쥬게이트(ADC).

#### 청구항 67

제46항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 CD117+ 세포에 의해 내재화되는, ADC.

#### 청구항 68

제46항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 BLI에 의해 측정된 경우 약 0.1 pM 내지 약 1  $\mu$ M의  $K_D$ 로 CD117을 결합시키는, ADC.

#### 청구항 69

제46항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 바이오-층 간섭법(BLI) 검정에 의해 측정된 경우 약 100 nM 이하, 약 90 nM 이하, 약 80 nM 이하, 약 70 nM 이하, 약 60 nM 이하, 약 50 nM 이하, 약 40 nM 이하, 약 30 nM 이하, 약 20 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 8 nM 이하, 약 6 nM 이하, 약 4 nM 이하, 약 2 nM 이하, 약 1 nM 이하의  $K_D$ 로 CD117을 결합시키는, ADC.

#### 청구항 70

제46항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 BLI에 의해 측정된 경우 약  $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  내지 약  $1 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ 의  $k_{OFF}$ 로 CD117을 결합시키는, ADC.



**청구항 71**

제46항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 바이오-층 간섭법(BLI)에 의해 측정된 경우  $1 \times 10^{-2}$  내지  $1 \times 10^{-3}$ ,  $1 \times 10^{-3}$  내지  $1 \times 10^{-4}$ ,  $1 \times 10^{-5}$  내지  $1 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-6}$  내지  $1 \times 10^{-7}$  또는  $1 \times 10^{-7}$  내지  $1 \times 10^{-8}$ 의  $k_{OFF}$ 로 CD117을 결합시키는, ADC.

**청구항 72**

제46항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편이 인간인, ADC.

**청구항 73**

제46항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 무손상 항체인, ADC.

**청구항 74**

제46항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 IgG인, ADC.

**청구항 75**

제74항에 있어서, IgG가 IgG1 또는 IgG4인, ADC.

**청구항 76**

제46항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 단일클론 항체인, ADC.

**청구항 77**

제46항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 SEQ ID NO: 169에 기술된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 불변 영역 및/또는 SEQ ID NO: 183에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하는, ADC.

**청구항 78**

제46항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 D265C, H435A, L234AA, 및 L235A(EU 인덱스에 따른 넘버링)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함하는 Fc 영역을 포함하는, ADC.

**청구항 79**

제78항에 있어서, Fc 영역이 D265C, L234A, 및 L235A(EU 인덱스에 따른 넘버링)를 포함하는, ADC.

**청구항 80**

제46항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가

- a) SEQ ID NO: 184에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄, 및 SEQ ID NO 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177, 및 SEQ ID NO: 178로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 또는
- b) SEQ ID NO: 185에 기술된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄, 및 SEQ ID NO 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181, 및 SEQ ID NO: 182로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 무손상 항체인, ADC.

**청구항 81**

인간 환자에서 CD117+ 세포의 집단을 고갈시키는 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 제46항 내지 제80항 중 어느 한 항의 ADC를 투여하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 82**

조혈 줄기 세포 이식을 필요로 하는 인간 환자에서 CD117+ 세포의 집단을 고갈시키는 방법으로서, 환자가 조혈

줄기 세포를 포함하는 이식체를 수용하기 전에 상기 환자에게 유효량의 제46항 내지 제80항 중 어느 한 항의 ADC를 투여하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 83**

- a. 인간 환자에게 제46항 내지 제80항 중 어느 한 항의 ADC를, 환자에서 CD117+ 세포의 집단을 고갈시키기에 충분한 양으로 투여하는 단계; 및
- b. 후속하여 상기 환자에게 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 84**

제81항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, CD117이 GNNK+ CD117인 방법.

**청구항 85**

제81항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, ADC가 환자에 투여 후 암 세포, 자가면역 세포, 또는 조혈 줄기 세포에 의해 내재화되는 방법.

**청구항 86**

제81항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체가, ADC의 농도가 환자의 혈액으로부터 실질적으로 제거된 후에 환자에게 투여되는 방법.

**청구항 87**

제81항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손이 환자 내에 조혈 줄기 세포의 이식 후 2일 이상의 후에 조혈 줄기 세포 기능적 포텐셜(functional potential)을 유지시키는 방법.

**청구항 88**

제81항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손이 환자 내에 조혈 줄기 세포의 이식 후에 조혈 조직으로 국소화하고/거나 조혈 작용을 재확립시킬 수 있는 방법.

**청구항 89**

제81항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 이식 시에, 조혈 줄기 세포가 거핵구, 혈전구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 골수 아세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 미세아교세포, 과립구, 단핵구, 과골세포, 항원-제공 세포, 대식세포, 수지상 세포, 자연살 세포, T-림프구, 및 B-림프구로 이루어진 군으로부터 선택된 세포의 집단의 회복을 일으키는 방법.

**청구항 90**

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 줄기 세포 장애로 고통을 받고 있는 방법.

**청구항 91**

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 혈액색소병증 장애(hemoglobinopathy disorder), 골수형성이상 장애(myelodysplastic disorder), 면역결핍 장애(immunodeficiency disorder), 또는 대사 장애(metabolic disorder)로 고통 받고 있는 방법.

**청구항 92**

제91항에 있어서, 혈액색소병증 장애가 겸상 적혈구 빈혈, 지중해 빈혈, 판코니 빈혈(Fanconi anemia), 무형성 빈혈, 및 위스코트-알드리치 증후군(Wiskott-Aldrich syndrome)으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법.

**청구항 93**

제91항에 있어서, 면역결핍 장애가 선천성 면역결핍 또는 후천성 면역결핍인 방법.

**청구항 94**

제93항에 있어서, 후천성 면역결핍이 인간 면역결핍 바이러스 또는 후천성 면역결핍 증후군인 방법.

**청구항 95**

제91항에 있어서, 대사 장애가 글리코겐 축적병, 뮤코다당증, 고세병, 헐러병(Hurlers Disease), 스프링고리피드 증, 및 이염색백색질 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 방법.

**청구항 96**

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 암으로 고통 받고 있는 방법.

**청구항 97**

제96항에 있어서, 암이 백혈병, 림프종, 다발성 골수종, 및 신경아세포종으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법.

**청구항 98**

제96항에 있어서, 암이 혈액암인 방법.

**청구항 99**

제98항에 있어서, 혈액암이 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 또는 다발성 골수종인 방법.

**청구항 100**

제96항에 있어서, 암이 광범위 큰 B-세포 림프종 또는 비-호지킨 림프종인 방법.

**청구항 101**

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 아테노신 데아미나아제 결손증 및 중증 복합형 면역결핍증, 고면역글로불린 M 증후군, 체디아크-히가시 질병(Chediak-Higashi disease), 유전성 림프조직구증, 골석화증, 골형성 부전증, 축적병, 중증성 지중해 빈혈, 전신성 경화증, 전신 홍반성 루프스, 다발성 경화증, 및 소아 류마티스성 관절염으로 이루어진 군으로부터 선택된 장애로 고통 받고 있는 방법.

**청구항 102**

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 자가면역 장애로 고통 받고 있는 방법.

**청구항 103**

제102항에 있어서, 자가면역 장애가 다발성 경화증, 인간 전신 루푸스, 류머티스성 관절염, 염증성 장질환, 치료 중인 건선(treating psoriasis), 제1형 진성 당뇨병, 급성 산재성 뇌척수염, 에디슨병, 전신 탈모증, 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군, 무형성 빈혈, 자가면역 용혈 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 내이 질환, 자가면역 림프세포증식 증후군, 자가면역 난소염, 발로병, 베체트병, 수포성류천포창, 심근증, 샤가스병, 만성 피로 면역 기능이상 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증, 크론병, 반흔성 유사천포창, 실리아 스프루-포진상 피부염(coeliac sprue-dermatitis herpetiformis), 저온응집병, 크레스트 증후군, 디고스병, 원관성 루푸스, 자율신경 기능이상, 자궁 내막증, 본태성 혼합 한랭 글리불린혈증(essential mixed cryoglobulinemia), 섬유근통-섬유근염, 굿파스튜어 증후군(Goodpasture's syndrome), 그레이브병, 길랭-바레 증후군, 하시모토 갑상선염, 화농성 한선염, 특발성 및/또는 급성 혈소판감소성 자반병, 특발성 폐섬유증, IgA 신경증, 간질성 방광염, 소아 관절염, 가와사키병, 편평태선, 라임병, 메니에르병, 혼합결합조직병, 중증 근무력증, 신경근긴장증, 안구간대경련-근간대경련 증후군, 시신경염, 오드 갑상선염, 심상성 천포창, 악성 빈혈, 다발연골염, 다발성 근염 및 피부근염, 원발 쓸개관 간경화증, 결절성 다발성 동맥염, 다분비선 증후군, 류머티스성 다발근통, 원발성 무감마글로불린혈증, 레이노 현상, 라이터 증후군, 류머티스성 열, 사르코이드증, 피부경화증, 쇼그렌 증후군, 강직인간 증후군, 타카야수 동맥염, 관자 동맥염, 궤양성 대장염, 포도막염, 맥관염, 백반, 외음부 통증, 및 베게너 육아종증으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법.

**청구항 104**

제46항 내지 제76항 중 어느 한 항의 ADC, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 약제 조성물.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

##### [0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2017년 10월 24일에 출원된 미국가출원번호 제62/576,572호; 2017년 12월 8일에 출원된 미국가출원번호 제62/596,569호; 2018년 2월 20일에 출원된 미국가출원번호 제62/632,967호; 및 2018년 3월 2일에 출원된 미국가출원번호 제62/638,053호를 우선권으로 주장한다. 우선권 출원 각각의 내용은 본원에 참고로 포함된다.

##### [0003] 본 발명의 분야

[0004] 본 발명은 항-CD117 항체, 항체 약물 컨쥬게이트(ADC), 및 이의 항원-결합 단편뿐만 아니라, 조혈 줄기 세포와 같은 조혈 세포에 의해 발현되는 항원을 결합시킬 수 있는 항체, 또는 항체 약물 컨쥬게이트(ADC)의 투여에 의해, 다른 것들 중에서, 혈액 질병, 대사 장애, 암 및 자가면역 질병과 같은 다양한 병리학으로 고통받고 있는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0005] 의약 분야의 발전에도 불구하고, 특히, 특정 혈액 세포의 질병, 대사 장애, 암, 및 자가면역 질환과 같은 조혈 계의 병리학을 치료하는 것이 요구되고 있다. 조혈 줄기 세포가 상당한 치료 가능성을 가지지만, 임상에서 이의 사용을 방해하는 한계는 숙주에서 조혈 줄기 세포 이식의 생착을 보장하는 것과 관련된 어려움이 있다.

[0006] 이러한 세포의 다능성 및 조혈 가능성이 이식 후 환자에서 보존되도록 외인성 조혈 줄기 세포 이식편의 생착을 증진시키기 위해 컨디셔닝제로서 사용될 수 있는 특정 내인성 줄기 세포를 표적화하는 조성물이 현재 요구되고 있다.

[0007] CD117(또한, c-Kit 또는 줄기 세포 인자 수용체(SCRF)로서 지칭됨)은 리간드 줄기 세포 인자(SCF)를 결합시키는 단일 막관통, 수용체 티로신 키나아제이다. SCF는 PI3-AKT 및 MAPK 경로 둘 모두를 통해 이의 티로신 키나아제 활성 및 신호를 활성화시키는 cKIT의 동종다imer화를 유도한다[Kindblom et al., *Am J. Path.* 1998 152(5):1259].

[0008] CD117은 종양 유전자로서 최초로 발견되었고, 종양학의 분야에서 연구되었다[예를 들어, 문헌[Stankov et al. (2014) *Curr Pharm Des.* 20(17):2849-80] 참조]. CD117에 대해 유도된 항체 약물 컨쥬게이트(KTN0158)는 난치성 위장 간질 종양(GIST)의 치료를 위해 현재 조사 중에 있다[예를 들어, 문헌["KTN0158, a humanized anti-KIT monoclonal antibody, demonstrates biologic activity against both normal and malignant canine mast cells" London et al. (2016) *Clin Cancer Res* DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2152]].

[0009] CD117은 조혈 줄기 세포(HSC) 상에서 고도로 발현된다. 이러한 발현 패턴은 CD117을 광범위한 질병에 대해 컨디셔닝하기 위한 잠재적인 표적으로 만든다. 그러나, 골수 이식과 같은 이식을 위한 환자를 컨디셔닝시키기에 효과적인 항-CD117 기반 치료법이 요구되고 있다.

#### 발명의 내용

[0010] 본원에는 인간 CD117(또한 c-Kit로서 공지됨)을 특이적으로 결합시키는 항체, 및 이의 항원-결합 부분뿐만 아니라, 상기 항체를 사용하는 조성물 및 방법이 기술된다. 특히, 본원에 기술된 항체 및 단편은 항-CD117 항체 약물 컨쥬게이트(ADC)에서 사용될 수 있다.

[0011] 일 구체예에서, 본 발명은 특히, 다양한 조혈계 장애, 대사 장애, 암, 및 자가면역 질병의 직접 치료를 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명은 추가적으로, 조혈 줄기 세포 이식편의 생착을 증진시키기 위해 조혈 줄기 세포 이식 치료법을 수용하기 전에, 인간 환자와 같은 환자를 컨디셔닝하는 방법을 특징으로 한다. 환자는 하나 이상의 혈액 장애, 예를 들어, 혈색소병증 또는 다른 조혈 병리학으로 고통 받고 있고 이에 따라, 조혈 줄기 세포 이식을 필요로 하는 환자일 수 있다. 본원에 기술된 바와 같이, 조혈 줄기 세포는 조혈 계통에서 다수의 세포 타입으로 분화될 수 있고 환자에서 결핍된 세포 타입을 집단화하거나 재집단화하기 위해 환자에게 투여될 수 있다. 본 발명은 (i) 이상 혈액 세포, 암 세포, 또는 자가면역 세포와 같은, CD117을 발현시키는 세포의 집단을 선택적으로 고갈시킴으로써, 본원에 기술된 것들 중에서, 혈액 장애, 대사 질병, 암, 또는 자가면역 질병과 같

은 장애를 직접적으로 치료하고/거나 (ii) 환자 내에서 내인성 조혈 줄기 세포의 집단을 고갈시키기 위해, CD117(예를 들어, GNNK+ CD117을 포함함)과 같은 조혈 세포에 의해 발현되는 단백질을 결합시킬 수 있는 항체 및 항체 약물 컨쥬게이트(ADC)로 환자를 치료하는 방법을 특징으로 한다. 전자의 활성화는 CD117이 양성 세포, 예를 들어, 백혈병 세포, 자가면역 림프구, 예를 들어, 다른 세포 타입 중에서 자가 항원과 상호반응하는 T-세포 수용체를 발현시키는 T-세포에 의해 발현될 수 있기 때문에, 조혈 계통의 세포와 관련된 광범위한 장애의 직접 치료를 가능하게 한다. 후자의 활성화, 조혈 줄기 세포의 선택적 고갈은 또한, 후속하여 외인성(예를 들어, 자가, 동종이계, 또는 선천성) 조혈 줄기 세포 이식편의 이식에 의해 채워질 수 있는 빈 공간(vacancy)을 생성시킨다. 이에 따라, 본 발명은 특히, 다양한 조혈 질환, 예를 들어, 겸상 적혈구 빈혈, 지중해 빈혈, 판코니 빈혈, 위스 코트-알드리치 증후군, 아데노신 데아미나아제 결손증-중증 복합형 면역결핍증, 이염색백색질 장애, 다이아몬드-블랙판 빈혈 및 슈바크만-다이아몬드 증후군, 인간 면역결핍 바이러스 감염증, 및 후천성 면역결핍 증후군뿐만 아니라 암 및 자가면역 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0012] 일 양태에서, 본 발명은 유효량의, CD117과 결합할 수 있는 항체, 이의 항원-결합 단편을 투여함으로써 인간 환자에서 CD117+ 세포의 집단을 고갈시키는 방법으로서, 항체 또는 단편은 세포 독소에 컨쥬게이팅되는(ADC를 형성함) 방법을 제공한다.

[0013] 다른 양태에서, 본 발명은 환자가 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 수용하기 전에, 유효량의, 세포 독소에 컨쥬게이팅된 CD117과 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원-결합 단편(ADC)을 투여함으로써 조혈 줄기 세포 이식을 필요로 하는 인간 환자에서 CD117+ 세포의 집단을 고갈시키는 방법을 제공한다.

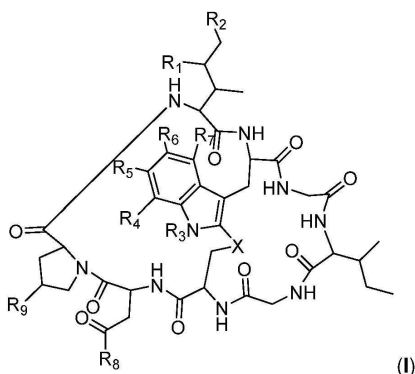
[0014] 다른 양태에서, 본 발명은 예를 들어, 인간 환자에 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 투여하는 것을 포함하는, 조혈 줄기 세포 이식을 필요로 하는 인간 환자를 치료하는 방법으로서, 환자는 환자에서 CD117+ 세포의 집단을 고갈시키기 위해 충분한 양으로, (ADC를 형성시키는) 세포 독소에 컨쥬게이팅된 CD117과 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 이미 투여된 방법을 특징으로 한다.

[0015] 추가적인 양태에서, 본 발명은 예를 들어, 환자에서 CD117+ 세포의 집단을 고갈시키기 위해 충분한 양으로 (ADC를 형성시키는) 세포 독소에 컨쥬게이팅된 CD117과 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인간 환자에게 투여하고, 후속하여, 환자에게 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 투여하는 것을 포함하는, 조혈 줄기 세포 이식을 필요로 하는 인간 환자를 치료하는 방법을 특징으로 한다.

[0016] 임의의 상기 양태에서, 세포 독소는 예를 들어, 슈도모나스 외독소 A, 테보가닌, 디프테리아 독소, 아마톡신, 예를 들어, α-아마니틴, 사포린, 메이탄신, 마이탄시노이드, 오리스타틴, 안트라사이클린, 칼리키아미신, 이리노테칸, SN-38, 듀오카마이신, 피롤로벤조디아제핀, 피롤로벤조디아제핀 다이머, 인돌리노벤조디아제핀, 또는 인돌리노벤조디아제핀 다이머, 또는 이의 변형체일 수 있다.

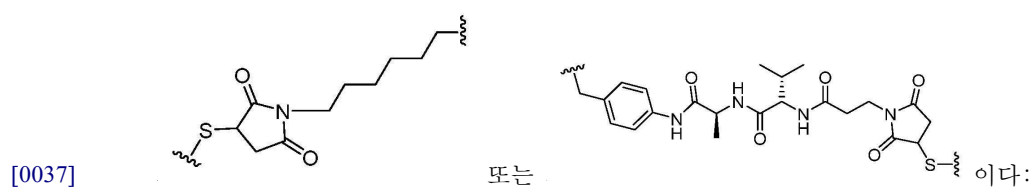
[0017] 임의의 상기 양태의 일부 구체예에서, 세포 독소는 아마톡신 또는 이의 유도체, 예를 들어, α-아마니틴, β-아마니틴, γ-아마니틴, ε-아마니틴, 아마닌, 아마닌아미드, 아마놀린, 아마놀린산, 및 프로아마놀린이다. 일 구체예에서, 세포 독소는 아마니틴이다.

[0018] 임의의 상기 양태의 일부 구체예에서, 세포 독소는 아마톡신이며, 세포 독소에 컨쥬게이팅된 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 화학식 Ab-Z-L-Am으로 표현되며, 여기서, Ab는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편이며, L은 링커이며, Z는 화학적 모이어티이며, Am은 아마톡신이다. 일부 구체예에서, 아마톡신은 링커에 컨쥬게이팅된다. 일부 구체예에서, 아마톡신 링커 컨쥬게이트 Am-L-Z는 하기 화학식 (I)로 표현된다:

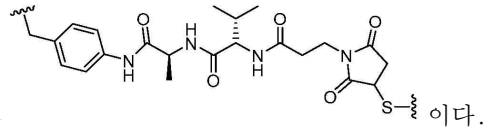


[0019]

- [0020] 상기 식에서, R<sub>1</sub>은 H, OH, OR<sub>A</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;
- [0021] R<sub>2</sub>는 H, OH, OR<sub>B</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;
- [0022] R<sub>A</sub> 및 R<sub>B</sub>는, 존재할 때, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 임의적으로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하기 위해 결합되며;
- [0023] R<sub>3</sub>은 H, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0024] R<sub>4</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0025] R<sub>5</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0026] R<sub>6</sub>은 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0027] R<sub>7</sub>은 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0028] R<sub>8</sub>은 OH, NH<sub>2</sub>, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, NHR<sub>C</sub>, 또는 NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>이며;
- [0029] R<sub>9</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, 또는 OR<sub>D</sub>이며;
- [0030] X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이며;
- [0031] R<sub>C</sub>는 -L-Z이며;
- [0032] R<sub>D</sub>는 임의적으로 치환된 알킬(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 임의적으로 치환된 헤테로알킬(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬), 임의적으로 치환된 알케닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐), 임의적으로 치환된 헤테로알케닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐), 임의적으로 치환된 알키닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐), 임의적으로 치환된 헤테로알키닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐), 임의적으로 치환된 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이며;
- [0033] L은 링커, 예를 들어, 임의적으로 치환된 알킬렌(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌), 임의적으로 치환된 헤테로알킬렌(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬렌), 임의적으로 치환된 알케닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐렌), 임의적으로 치환된 헤테로알케닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐렌), 임의적으로 치환된 알키닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐렌), 임의적으로 치환된 헤테로알키닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐렌), 임의적으로 치환된 사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 아릴렌, 임의적으로 치환된 헤테로아릴렌; 디펩티드, -(C=O)-, 펩티드, 또는 이들의 조합이며;
- [0034] Z는 L 상에 존재하는 반응성 치환체와 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)을 결합시키는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체 간의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티이다.
- [0035] 일부 구체예에서, Am은 정확하게 하나의 R<sub>C</sub> 치환체를 함유한다.
- [0036] 일부 구체예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서,

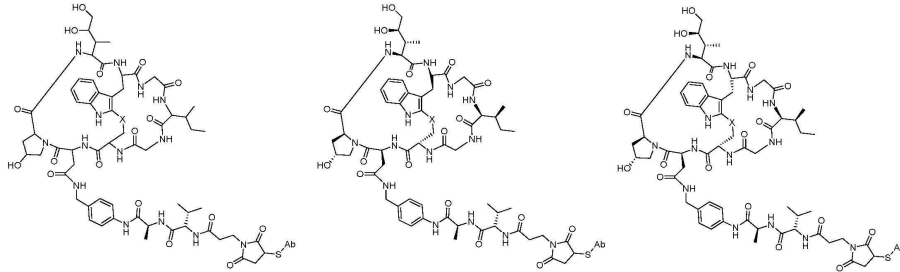


[0038] 상기 식에서, S는 (예를 들어, 시스테인 잔기의 -SH 기로부터) CD117을 결합시키는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체를 나타내는 황 원자이다.



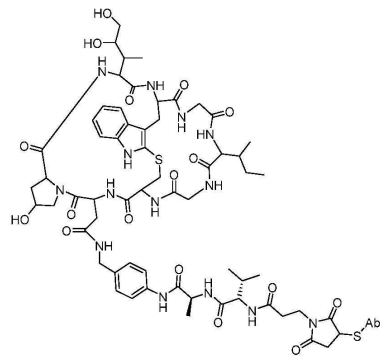
[0039] 일부 구체예에서, L-Z는

[0040] 일부 구체예에서, Am-L-Z-Ab는

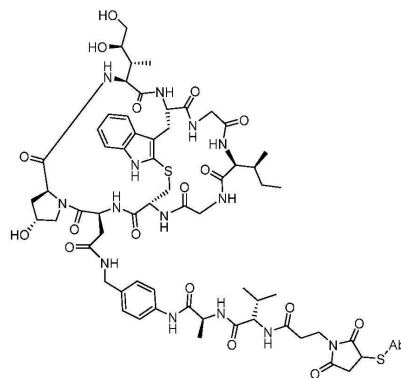


[0041] (IV) (IVA) (IVB) 중 하나이며, 상기 식에서, X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이다.

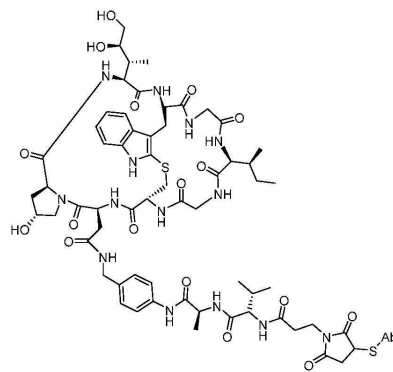
중 하나이며, 상기 식에서, X



[0042] 일부 구체예에서, Am-L-Z-Ab는 이다.

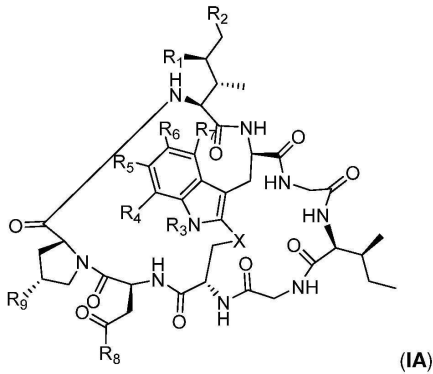


[0043] 일부 구체예에서, Am-L-Z-Ab는 이다.



[0044] 일부 구체예에서, Am-L-Z-Ab는 이다.

[0045] 일부 구체예에서, Am-L-Z는 하기 화학식 (IA)로 표현되며, 여기서, Am은 정확하게 하나의 R<sub>C</sub> 치환체를 함유한다:

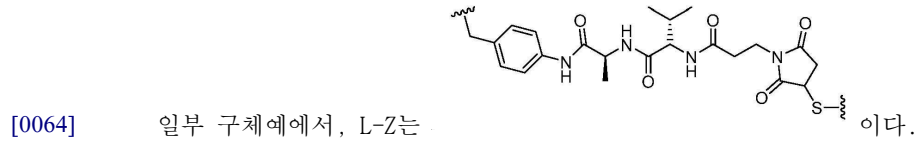
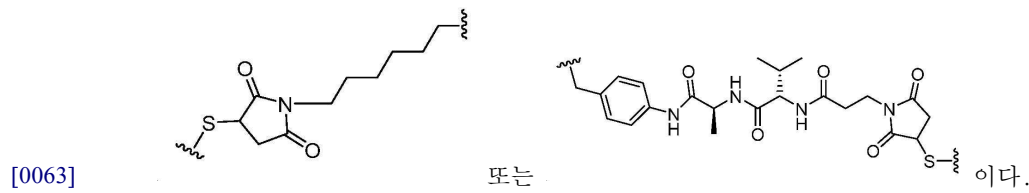


- [0046]
- [0047] 상기 식에서, R<sub>1</sub>은 H, OH, OR<sub>A</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;
- [0048] R<sub>2</sub>는 H, OH, OR<sub>B</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;
- [0049] R<sub>A</sub> 및 R<sub>B</sub>는, 존재할 때, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 임의적으로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하기 위해 결합되며;
- [0050] R<sub>3</sub>은 H, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0051] R<sub>4</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0052] R<sub>5</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0053] R<sub>6</sub>은 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0054] R<sub>7</sub>은 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0055] R<sub>8</sub>은 OH, NH<sub>2</sub>, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, NHR<sub>C</sub>, 또는 NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>이며;
- [0056] R<sub>9</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, 또는 OR<sub>D</sub>이며;
- [0057] X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이며;
- [0058] R<sub>C</sub>는 -L-Z이며;
- [0059] R<sub>D</sub>는 임의적으로 치환된 알킬(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 임의적으로 치환된 헤테로알킬(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬), 임의적으로 치환된 알케닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐), 임의적으로 치환된 헤테로알케닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐), 임의적으로 치환된 알킬닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬닐), 임의적으로 치환된 헤테로알킬닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬닐), 임의적으로 치환된 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이며;
- [0060] L은 링커, 예를 들어, 임의적으로 치환된 알킬렌(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌), 임의적으로 치환된 헤테로알킬렌(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬렌), 임의적으로 치환된 알케닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐렌), 임의적으로 치환된 헤테로알케닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐렌), 임의적으로 치환된 알킬닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬닐렌), 임의적으로 치환된 헤테로알킬닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬닐렌), 임의적으로 치환된 사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 아릴렌, 임의적으로 치환된 헤테로아릴렌, 디펩티드, -(C=O)-, 펩티드, 또는 이들의 조합이며;
- [0061] Z는 L 상에 존재하는 반응성 치환체와 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)을 결합시키는 항체, 또는 이의 항원-결합

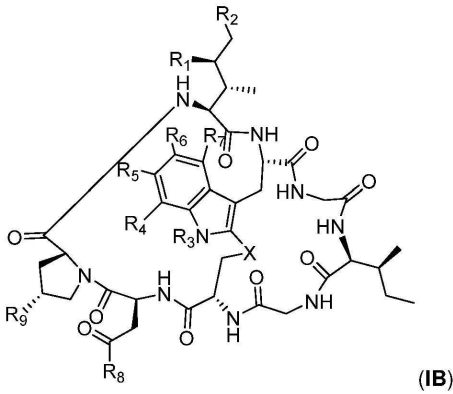


단편 내에 존재하는 반응성 치환체 간의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티이다.

[0062] 일부 구체예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서,



[0065] 일부 구체예에서, Am-L-Z는 하기 화학식 (IB)로 표현되며, 여기서, Am은 정확하게 하나의 R<sub>C</sub> 치환체를 함유한다:



[0066] 상기 식에서, R<sub>1</sub>은 H, OH, OR<sub>A</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;

[0068] R<sub>2</sub>는 H, OH, OR<sub>B</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;

[0069] R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는, 존재할 때, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 임의적으로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하기 위해 결합되며;

[0070] R<sub>3</sub>은 H, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

[0071] R<sub>4</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

[0072] R<sub>5</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

[0073] R<sub>6</sub>은 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

[0074] R<sub>7</sub>은 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

[0075] R<sup>8</sup>은 OH, NH<sub>2</sub>, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, NHR<sub>C</sub>, 또는 NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>이며;

[0076] R<sub>9</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, 또는 OR<sub>D</sub>이며;

[0077] X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이며;

[0078] R<sub>C</sub>는 -L-Z이며;

[0079] R<sub>D</sub>는 임의적으로 치환된 알킬(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 임의적으로 치환된 헤테로알킬(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알

킬), 임의적으로 치환된 알케닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐), 임의적으로 치환된 헤테로알케닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐), 임의적으로 치환된 알키닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐), 임의적으로 치환된 헤테로알키닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐), 임의적으로 치환된 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이며;

[0080] L은 링커, 예를 들어, 임의적으로 치환된 알킬렌(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌), 임의적으로 치환된 헤테로알킬렌(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬렌), 임의적으로 치환된 알케닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐렌), 임의적으로 치환된 헤테로알케닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐렌), 임의적으로 치환된 알키닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐렌), 임의적으로 치환된 헤테로알키닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐렌), 임의적으로 치환된 사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 아릴렌, 임의적으로 치환된 헤테로아릴렌, 디펩티드, -(C=O)-, 펩티드, 또는 이들의 조합이며;

[0081] Z는 L 상에 존재하는 반응성 치환체와 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)을 결합시키는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체 간의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티이다.

[0082] 일부 구체예에서, R<sub>A</sub> 및 R<sub>B</sub>는, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 결합하여 하기 화학식의 5원 헤테로사이클로알킬 기를 형성한다:



[0083]

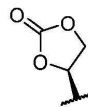
[0084] 상기 식에서, Y는 -(C=O)-, -(C=S)-, -(C=NR<sub>E</sub>)-, 또는 -(CR<sub>E</sub>R<sub>E'</sub>)-이며;

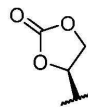
[0085] R<sub>E</sub> 및 R<sub>E'</sub>는 각각 독립적으로 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌-R<sub>C</sub>, 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬렌-R<sub>C</sub>, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐렌-R<sub>C</sub>, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐렌-R<sub>C</sub>, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐렌-R<sub>C</sub>, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐렌-R<sub>C</sub>, 임의적으로 치환된 사이클로알킬렌-R<sub>C</sub>, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬렌-R<sub>C</sub>, 임의적으로 치환된 아릴렌-R<sub>C</sub>, 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴렌-R<sub>C</sub>이다.

[0086] 일부 구체예에서, Am-L-Z는

[0087] R<sub>1</sub>은 H, OH, OR<sub>A</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;

[0088] R<sub>2</sub>는 H, OH, OR<sub>B</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;



[0089] R<sub>A</sub> 및 R<sub>B</sub>는, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 결합하여  을 형성하며;

[0090] R<sub>3</sub>은 H 또는 R<sub>C</sub>이며;

[0091] R<sub>4</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

[0092] R<sub>5</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

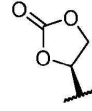
[0093] R<sub>6</sub>은 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

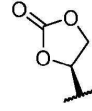
[0094] R<sub>7</sub>은 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

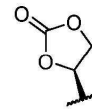
[0095] R<sub>8</sub>은 OH, NH<sub>2</sub>, OR<sub>C</sub>, 또는 NHR<sub>C</sub>이며;

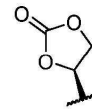
[0096] R<sub>9</sub>는 H 또는 OH이며;

- [0097] 여기서,  $R_C$  및  $R_D$  각각은 상기에서 규정된 바와 같은, 화학식 (IA) 또는 화학식 (IB)로 표현된다.
- [0098] 일부 구체예에서, Am-L-Z는
- [0099]  $R_1$ 은 H, OH,  $OR_A$ , 또는  $OR_C$ 이며;
- [0100]  $R_2$ 는 H, OH,  $OR_B$ , 또는  $OR_C$ 이며;



- [0101]  $R_A$  및  $R_B$ 는, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 결합하여  을 형성하며;
- [0102]  $R_3$ 은 H 또는  $R_C$ 이며;
- [0103]  $R_4$  및  $R_5$ 는 각각 독립적으로 H, OH,  $OR_C$ ,  $R_C$ , 또는  $OR_D$ 이며;
- [0104]  $R_6$  및  $R_7$  각각은 H이며;
- [0105]  $R_8$ 은 OH,  $NH_2$ ,  $OR_C$ , 또는  $NHR_C$ 이며;
- [0106]  $R_9$ 는 H 또는 OH이며;
- [0107] 여기서,  $R_C$ 는 상기에서 규정된 바와 같은, 화학식 (IA) 또는 화학식 (IB)로 표현된다.
- [0108] 일부 구체예에서, Am-L-Z는
- [0109]  $R_1$ 은 H, OH, 또는  $OR_A$ 이며;
- [0110]  $R_2$ 는 H, OH, 또는  $OR_B$ 이며;



- [0111]  $R_A$  및  $R_B$ 는, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 결합하여  을 형성하며;
- [0112]  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ , 및  $R_7$  각각은 H이며;
- [0113]  $R_5$ 는  $OR_C$ 이며;
- [0114]  $R_8$ 은 OH 또는  $NH_2$ 이며;
- [0115]  $R_9$ 는 H 또는 OH이며;
- [0116] 여기서,  $R_C$ 는 상기에서 규정된 바와 같은, 화학식 (IA) 또는 화학식 (IB)로 표현된다.
- [0117] 일부 구체예에서, Am-L-Z는
- [0118]  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 H 또는 OH이며;
- [0119]  $R_3$ 은  $R_C$ 이며;
- [0120]  $R_4$ ,  $R_6$ , 및  $R_7$  각각은 H이며;
- [0121]  $R_5$ 는 H, OH, 또는  $OC_1-C_6$  알킬이며;
- [0122]  $R_8$ 은 OH 또는  $NH_2$ 이며;
- [0123]  $R_9$ 는 H 또는 OH이며;

[0124] 여기서, R<sub>c</sub>는 상기에서 규정된 바와 같은, 화학식 (IA) 또는 화학식 (IB)로 표현된다.

[0125] 일부 구체예에서, Am-L-Z는

[0126] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 H 또는 OH이며;

[0127] R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, 및 R<sub>7</sub>은 각각 H이며;

[0128] R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 H, OH, OR<sub>c</sub>, 또는 R<sub>c</sub>이며;

[0129] R<sub>8</sub>은 OH 또는 NH<sub>2</sub>이며;

[0130] R<sub>9</sub>는 H 또는 OH이며;

[0131] 여기서, R<sub>c</sub>는 상기에서 규정된 바와 같은, 화학식 (IA) 또는 화학식 (IB)로 표현된다.

[0132] 일부 구체예에서, Am-L-Z는

[0133] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 H 또는 OH이며;

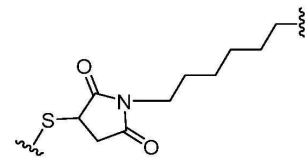
[0134] R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, 및 R<sub>7</sub>은 각각 H이며;

[0135] R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 H 또는 OH이며;

[0136] R<sub>8</sub>은 OH, NH<sub>2</sub>, OR<sub>c</sub>, 또는 NHR<sub>c</sub>이며;

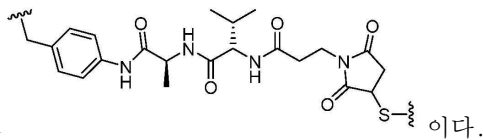
[0137] R<sub>9</sub>는 H 또는 OH이며;

[0138] 여기서, R<sub>c</sub>는 상기에서 규정된 바와 같은, 화학식 (IA) 또는 화학식 (IB)로 표현된다.

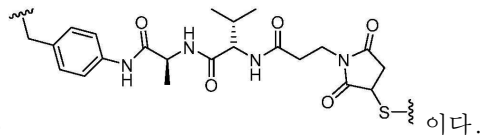


[0139] 일부 구체예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서,

또는



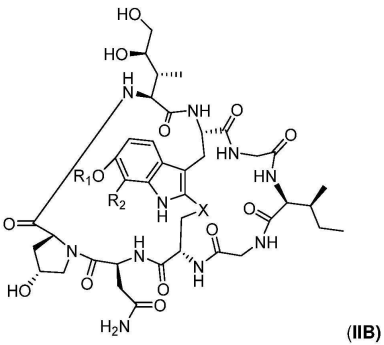
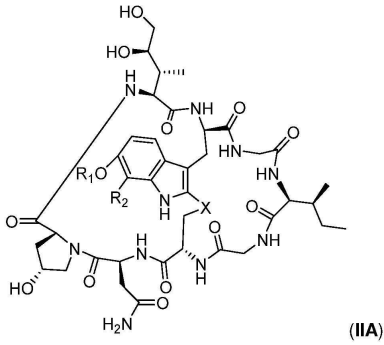
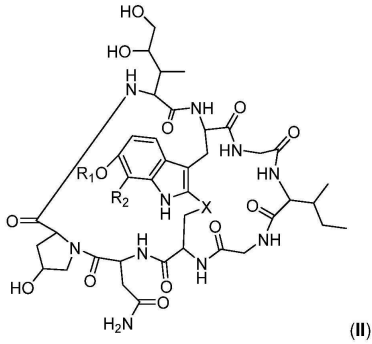
이다.



[0140] 일부 구체예에서, L-Z는

이다.

[0141] 일부 구체예에서, Am-L-Z는 하기 화학식 (II), 화학식 (IIA), 또는 화학식 (IIB)로 표현된다:

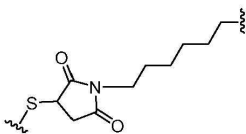


[0142]

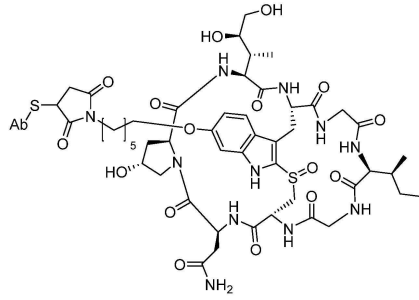
[0143] 상기 식에서, X는 S, SO, 또는 SO<sub>2</sub>이며; R<sub>1</sub>은 H, 또는 링커 상에 존재하는 반응성 치환체와 향체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체 간의 커플링 반응으로부터 형성된, 화학적 모이어티 Z를 통해 향체 또는 이의 항원-결합 단편에 공유 결합된 링커이며; R<sub>2</sub>는 H, 또는 링커 상에 존재하는 반응성 치환체와 향체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체 간의 커플링 반응으로부터 형성된, 화학적 모이어티 Z를 통해 향체 또는 이의 항원-결합 단편에 공유 결합된 링커이며; 여기서, R<sub>1</sub>이 H일 때 R<sub>2</sub>는 링커이며, R<sub>2</sub>가 H일 때 R<sub>1</sub>은 링커이다.

[0144] 일부 구체예에서, 링커는 -(CH)<sub>2n</sub>- 단위이며, 여기서, n은 2 내지 6의 정수이다.

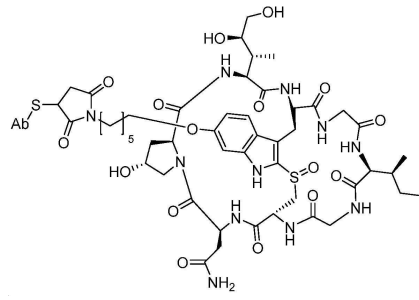
[0145] 일부 구체예에서, R<sub>1</sub>은 링커이며, R<sub>2</sub>는 H이며, 링커 및 화학적 모이어티는 L-Z로서 함께,



이다.



[0146] 일부 구체예에서, Am-L-Z-Ab는 이다.



[0147] 일부 구체예에서, Am-L-Z-Ab는 이다.

[0148] 임의의 상기 양태의 일부 구체예에서, 세포 독소는 DM1 및 DM4으로 이루어진 군으로부터 선택된 마이탄시노이드이다. 일부 구체예에서, 세포 독소는 모노메틸 오리스타틴 E 및 모노메틸 오리스타틴 F로 이루어진 군으로부터 선택된 오리스타틴이다. 일부 구체예에서, 세포 독소는 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 및 이다루비신으로 이루어진 군으로부터 선택된 안트라사이클린이다.

[0149] 다른 양태에서, 본 발명은 유효량의 항체, 항원-결합 단편, 또는 GNNK+ CD117을 결합시킬 수 있는 이의 ADC를 투여함으로써 인간 환자에서 CD117+ 세포의 집단을 고갈시키는 방법을 특징으로 한다.

[0150] 추가적인 양태에서, 본 발명은 환자가 조혈 줄기 세포를 함유한 이식체를 수용하기 전에, 유효량의 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 GNNK+ CD117을 결합시킬 수 있는 ADC를 투여함으로써 조혈 줄기 세포를 필요로 하는 인간 환자에서 CD117+ 세포의 집단을 고갈시키는 방법을 특징으로 한다.

[0151] 다른 양태에서, 본 발명은 예를 들어, 인간 환자에게 조혈 줄기 세포를 함유한 이식체를 투여하는 것을 포함하고, 환자에는 환자에서 CD117+ 세포의 집단을 고갈시키기에 충분한 양으로 항체, 이의 항원-결합 단편, 또는 GNNK+ CD117을 결합시킬 수 있는 ADC가 이전에 투여된, 조혈 줄기 세포 이식을 필요로 하는 인간 환자를 치료하는 방법을 특징으로 한다.

[0152] 추가적인 양태에서, 본 발명은 예를 들어, 인간 환자에게 항체, 이의 항원-결합 단편, 또는 GNNK+ CD117을 결합시킬 수 있는 ADC를 환자에서 CD117+ 세포의 집단을 고갈시키기에 충분한 양으로 투여하고, 후속하여 환자에게 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 투여하는 것을 포함하는, 조혈 줄기 세포 이식을 필요로 하는 인간 환자를 치료하는 방법을 특징으로 한다.

[0153] 임의의 상기 양태의 일부 구체예에서, 항체, 이의 항원-결합 단편은 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 다클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 이중특이성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 이중-가변 면역글로불린 도메인, 단쇄 Fv 분자(scFv), 이중체, 삼중체, 나노체, 항체-유사 단백질 스캐폴드, Fv 단편, Fab 단편, F(ab')<sub>2</sub> 분자, 및 텐덤 디-scFv로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 항체는 IgG, IgA, IgM, IgD, 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택된 아이소형을 갖는다.

[0154] 임의의 상기 양태의 일부 구체예에서, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 환자에 투여 후 조혈 세포, 예를 들어, 조혈 줄기 세포, 암 세포, 또는 자가면역 세포에 의해 내재화된다. 예를 들어, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 ADC는 (예를 들어, GNNK+ CD117과 같은 세포-표면 CD117에 결합시에) 수용체-매개 엔도시토시스에 의해 조혈 줄기 세포, 암 세포, 또는 자가면역 세포에 의해 내재화될 수 있다. 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 공유 결합된 세포 독소는 화학적 절단에 의해 (예를 들어, 본원에 기술된 링커에 의한 효소적 또는 비-특이적 절단에 의해) 세포내로 방출될 수 있다. 이후에, 세포 독소는 특히, 내인성 조혈 세포, 예를 들어, 이식 치료법 이전의 내인성 조혈 줄기 세포, 내인성 암 세포, 또는 내인성 자가면역 세포의 사멸을

증진시키기 위해 이의 세포내 표적(예를 들어, 특히, 유사분열 방추 장치, 핵 DNA, 리보솜 RNA, 또는 토포이소머라아제)에 접근할 수 있다.

- [0155] 임의의 상기 양태의 일부 구체예에서, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 ADC는 특히, 조혈 세포, 예를 들어, 조혈 줄기 세포, 암 세포, 또는 자가면역 세포의 괴사를 증진시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 환자에게 투여 시에 조혈 줄기 세포와 같은 세포에 하나 이상의 보체 단백질, 자연살(NK) 세포, 대식세포, 호중구, 및/또는 호산구를 동원함으로써, 특히 이식 치료법 이전의 내인성 조혈 줄기 세포, 내인성 암 세포, 또는 내인성 자가면역 세포의 사멸을 증진시킬 수 있다.
- [0156] 임의의 상기 양태의 일부 구체예에서, 조혈 줄기 세포를 함유한 이식체는 환자의 혈액으로부터 소정 농도의 항체, 이의 항원-결합 단편, 또는 ADC가 실질적으로 제거된 후에 환자에게 투여된다.
- [0157] 임의의 상기 양태의 일부 구체예에서, 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손은 환자 내에 조혈 줄기 세포의 이식 후에 2일 이상(예를 들어, 약 2 내지 약 5일, 약 2 내지 약 7일, 약 2 내지 약 20일, 약 2 내지 약 30일, 예를 들어, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일, 28일, 29일, 30일, 또는 그 이상) 후에 조혈 줄기 세포 기능적 가능성을 유지시킨다.
- [0158] 임의의 상기 양태의 일부 구체예에서, 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손은 골수와 같은 조혈 조직으로 국소화시키고/거나 환자 내에 조혈 줄기 세포의 이식 후 조혈을 재건할 수 있다.
- [0159] 임의의 상기 양태의 일부 구체예에서, 환자에게 이식 시에, 조혈 줄기 세포는 거핵구, 혈전구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 근아세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 미세아교세포, 과립구, 단핵구, 과골세포, 항원-제공 세포, 대식세포, 수지상 세포, 자연살 세포, T-림프구, 및 B-림프구로 이루어진 군으로부터 선택된 세포의 집단을 회복시킨다.
- [0160] 임의의 상기 양태의 일부 구체예에서, 본 방법은 예를 들어, 이식된 조혈 줄기 세포가 정착할 수 있는 니치(niche)를 제공하기 위해 조혈 줄기 세포 이식 치료법 이전에 환자에서 조혈 줄기 세포의 집단을 고갈시킴으로써 하나 이상의 장애를 치료하기 위해 이용된다. 이식 후에, 조혈 줄기 세포는 환자에서 결핍된 세포 타입 또는 능동적으로 사멸되거나 예를 들어, 화학치료 방법에 의해 사멸된 세포 타입을 보충하기 위해 생산적 조혈을 확립시킬 수 있다. 예를 들어, 환자는 줄기 세포 장애로 고통을 받는 환자일 수 있다. 일부 구체예에서, 환자는 혈액색소병증 장애, 예를 들어, 겸상 적혈구 빈혈, 지중해 빈혈, 판코니 빈혈, 무형성 빈혈, 및 위스코트-알드리치 증후군으로 고통 받고 있다. 환자는 면역결핍 장애, 예를 들어, 선천성 면역결핍 장애 또는 후천성 면역결핍 장애(예를 들어, 인간 면역결핍 바이러스 또는 후천성 면역결핍 증후군)로 고통 받을 수 있다. 일부 구체예에서, 환자는 대사 장애, 예를 들어, 글리코겐 축적병, 뮤코다당증, 고세병, 혈러병, 스펅고리피드증, 및 이염색백색질 장애로 고통 받고 있다. 일부 구체예에서, 환자는 아데노신 데아미나아제 결손증 및 중증 복합형 면역결핍증, 고면역글로불린 M 증후군, 체디악-히가시 질병, 유전성 림프조직구증, 골석화증, 골형성 부전증, 축적병, 중증성 지중해 빈혈, 전신성 경화증, 전신 홍반성 루프스, 및 소아 류마티스성 관절염으로 이루어진 군으로부터 선택된 장애로 고통 받고 있다. 일부 구체예에서, 환자는 자가면역 질환, 예를 들어, 피부경화증, 다발성 경화증, 궤양성 대장염, 크론병, 및 제1형 당뇨병으로 고통 받고 있다. 일부 구체예에서, 환자는 암 또는 골수증식 질병, 예를 들어, 혈액암으로 고통 받고 있다. 일부 구체예에서, 환자는 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구 백혈병, 다발성 골수종, 광범위 큰 B-세포 림프종, 또는 비-호지킨 림프종으로 고통 받고 있다. 일부 구체예에서, 환자는 골수형성이상 질병, 예를 들어, 골수형성이상 증후군으로 고통 받고 있다.
- [0161] 임의의 상기 양태의 일부 구체예에서, 본 방법은 환자에서 CD117+ 암 세포의 집단을 고갈시키는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 ADC의 투여에 의해, 및/또는 조혈 줄기 세포 이식 전에 내인성 조혈 줄기 세포의 집단을 고갈시키기 위해, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편의 투여에 의해 암, 예를 들어, CD117+ 세포에 의해 특징되는 암(예를 들어, CD117+ 세포에 의해 특징된 백혈병)을 직접적으로 치료하기 위해 이용된다. 후자의 경우에, 이식은 또한, 예를 들어, 암 세포를 근절하는 과정 동안 고갈된 세포의 집단을 복원할 수 있다. 암은 혈액암, 예를 들어, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구 백혈병, 다발성 골수종, 광범위 큰 B-세포 림프종, 또는 비-호지킨 림프종일 수 있다.
- [0162] 임의의 상기 양태의 일부 구체예에서, 본 방법은 예를 들어, CD117+ 자가면역 세포의 집단을 고갈시키기 위해 항체, 이의 항원-결합 단편, 또는 ADC의 투여에 의해 및/또는 조혈 줄기 세포 이식 이전에 내인성 조혈 줄기 세



포의 집단을 고갈시키기 위해 항체, 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 ADC의 투여에 의해 자가면역 질환을 치료하기 위해 이용된다. 후자의 경우에, 이식은 또한, 예를 들어, 자가면역 세포를 근절시키는 공정 동안에 고갈된 세포의 집단을 재구성할 수 있다. 자가면역 질환은 예를 들어, 피부경화증, 다발성 경화증(MS), 인간 전신 루푸스(SLE), 류머티스성 관절염(RA), 염증성 장질환(IBD), 치료 중인 건선, 제1형 진성 당뇨병(제1형 당뇨병), 급성 산재성 뇌척수염(ADEM), 에디슨병, 전신 탈모증, 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군(APS), 무형성 빈혈, 자가면역 용혈 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 내이 질환(AIED), 자가면역 림프세포증식 증후군(ALPS), 자가면역 난소염, 발로병, 베체트병, 수포성류천포창, 심근증, 샤가스병, 만성 피로 면역 기능이상 증후군(CFIDS), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증, 크론병, 반흔성 유사천포창, 실리아 스프루-포진상 피부염, 저온응집병, 크레스트 증후군, 디고스병, 원판성 루푸스, 자율신경 기능이상, 자궁 내막증, 본태성 혼합 한랭 글리볼린혈증, 섬유근통-섬유근염, 굿파스튜어 증후군, 그레이브병, 길랭-바레 증후군(GBS), 하시모토 갑상선염, 화농성 한신염, 특발성 및/또는 급성 혈소판감소성 자반병, 특발성 폐섬유증, IgA 신경증, 간질성 방광염, 소아 관절염, 가와사키병, 편평태선, 라임병, 메니에르병, 혼합결합조직병(MCTD), 중증 근무력증, 신경근긴장증, 안구간대경련-근간대경련 증후군(OMS), 시신경염, 오드 갑상선염, 심상성 천포창, 악성 빈혈, 다발연골염, 다발성 근염 및 피부근염, 원발 쓸개관 간경화증, 결절성 다발성 동맥염, 다분비선 증후군, 류머티스성 다발근통, 원발성 무감마 글로불린혈증, 레이노 현상, 라이터 증후군, 류머티스성 열, 사르코이드증, 피부경화증, 쇼그렌 증후군, 강직인간 증후군, 타카야수 동맥염, 관자 동맥염(또한, "거대세포 동맥염"로서 공지됨), 궤양성 대장염, 포도막염, 맥관염, 백반, 외음부 통증("외음부 전정염"), 및 베게너 육아종증일 수 있다.

[0163] 이에 따라, 임의의 상기 양태의 일부 구체예에서, 본 발명은 혈색소병증 장애, 예를 들어, 겸상 적혈구 빈혈, 지중해 빈혈, 판코니 빈혈, 무형성 빈혈, 및 위스코트-알드리치 증후군을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 면역결핍 장애, 예를 들어, 선천성 면역결핍 장애 또는 후천성 면역결핍 장애(예를 들어, 인간 면역결핍 바이러스 또는 후천성 면역결핍 증후군)를 치료하는 방법을 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 대사 장애, 예를 들어, 글리코겐 축적병, 뮤코다당증, 고세병, 혈러병, 스팅고리피드증, 및 이염 색백색질 장애를 치료하는 방법을 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 아데노신 데아미나아제 결손증 및 중증 복합형 면역결핍증, 고면역글로불린 M 증후군, 체디악-히가시 질병, 유전성 림프조직구증, 골석화증, 골형성 부전증, 축적병, 중증성 지중해 빈혈, 전신성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 및 소아 류마티스성 관절염으로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 치료하는 방법을 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 자가면역 질환, 예를 들어, 피부경화증, 다발성 경화증, 궤양성 대장염, 크론병, 및 제1형 당뇨병을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 암 또는 골수증식 질병, 예를 들어, 혈액암을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구 백혈병, 다발성 골수종, 광범위 큰 B-세포 림프종, 또는 비-호지킨 림프종을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 환자는 골수형성이상 질병, 예를 들어, 골수형성이상 증후군으로 고통 받고 있다. 이러한 구체예에서, 본 방법은 본 발명의 임의의 상술된 양태 및 구체예의 방법에 따라 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)을 결합시키는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 ADC를 투여하고/거나 조절 주기 세포 이식의 단계를 포함할 수 있다.

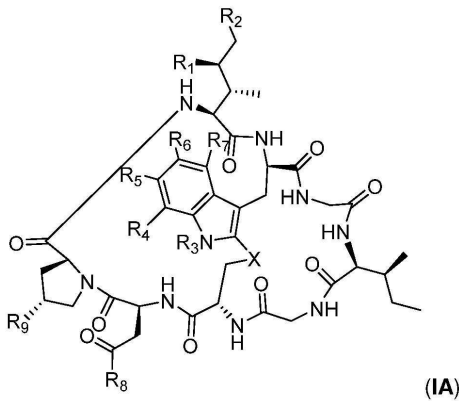
[0164] 유사하게, 임의의 상기 양태의 일부 구체예에서, 본 발명은 CD117+ 세포에 의해 특징되는 암(예를 들어, CD117+ 세포에 의해 특징된 백혈병)과 같은 암을 직접적으로 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 구체예에서, 본 방법은 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)을 결합시키는 항체, 이의 항원-결합 단편, 또는 ADC를 투여하는 것을 포함한다. 암은 혈액암, 예를 들어, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구 백혈병, 다발성 골수종, 광범위 큰 B-세포 림프종, 또는 비-호지킨 림프종일 수 있다.

[0165] 추가적으로, 임의의 상기 양태의 일부 구체예에서, 본 발명은 자가면역 질환, 예를 들어, 다발성 경화증(MS), 인간 전신 루푸스(SLE), 류머티스성 관절염(RA), 염증성 장질환(IBD), 치료 중인 건선, 제1형 진성 당뇨병(제1형 당뇨병) 급성 산재성 뇌척수염(ADEM), 에디슨병, 전신 탈모증, 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군(APS), 무형성 빈혈, 자가면역 용혈 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 내이 질환(AIED), 자가면역 림프세포증식 증후군(ALPS), 자가면역 난소염, 발로병, 베체트병, 수포성류천포창, 심근증, 샤가스병, 만성 피로 면역 기능이상 증후군(CFIDS), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증, 크론병, 반흔성 유사천포창, 실리아 스프루-포진상 피부염, 저온응집병, 크레스트 증후군, 디고스병, 원판성 루푸스, 자율신경 기능이상, 자궁 내막증, 본태성 혼합 한랭 글리볼린혈증, 섬유근통-섬유근염, 굿파스튜어 증후군, 그레이브병, 길랭-바레 증후군(GBS), 하시모토 갑상선염, 화농성 한신염, 특발성 및/또는 급성 혈소판감소성 자반병, 특발성 폐섬유증, IgA 신경증, 간질성 방광염, 소아 관절염, 가와사키병, 편평태선, 라임병, 메니에르병, 혼합결합조직병(MCTD), 중증 근무력증, 신경근긴장증, 안구간대경련-근간대경련 증후군(OMS), 시신경염, 오드 갑상선염, 심상성 천포창, 악성 빈혈, 다발연



골염, 다발성 근염 및 피부근염, 원발 쓸개관 간경화증, 결절성 다발성 동맥염, 다분비선 증후군, 류머티스성 다발근통, 원발성 무감마글로불린혈증, 레이노 현상, 라이터 증후군, 류머티스성 열, 사르코이드증, 피부경화증, 쇼그렌 증후군, 강직인간 증후군, 타카야수 동맥염, 관자 동맥염(또한 "거대세포 동맥염"으로서 공지됨), 케양성 대장염, 포도막염, 맥관염, 백반, 외음부 통증("외음부 전정염"), 및 베게너 육아종증을 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 구체예에서, 본 방법은 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)을 결합시키는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 ADC를 투여하는 것을 포함한다.

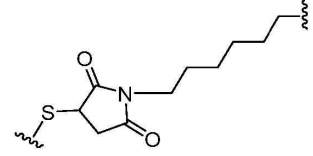
[0166] 다른 양태에서, 본 발명은 집단을 유효량의 화학식 Ab-Z-L-Am으로 표현되는 컨쥬게이트(또는 ADC)와 접촉시킴으로써 CD117+(예를 들어, GNNK+ CD117+) 세포의 집단을 고갈시키는 방법으로서, 상기 식에서, Ab는 CD117을 결합시키는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이며, Z는 화학적 모이어티이며, L은 링커이며, Am은 아마톡신인 방법을 특징으로 한다. Am-L-Z는 하기 화학식 (IA)로 표현될 수 있으며, 여기서, Am은 정확하게 하나의 R<sub>C</sub> 치환체를 함유한다:



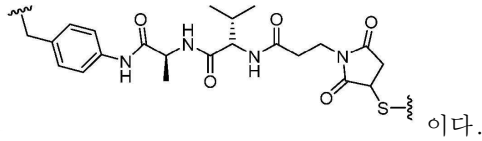
- [0167]
- [0168] 상기 식에서, R<sub>1</sub>은 H, OH, OR<sub>A</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;
- [0169] R<sub>2</sub>는 H, OH, OR<sub>B</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;
- [0170] R<sub>A</sub> 및 R<sub>B</sub>는, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 임의적으로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하기 위해 결합되며;
- [0171] R<sub>3</sub>은 H, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0172] R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, 및 R<sub>7</sub>은 각각 독립적으로 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0173] R<sub>8</sub>은 OH, NH<sub>2</sub>, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, NHR<sub>C</sub>, 또는 NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>이며;
- [0174] R<sub>9</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, 또는 OR<sub>D</sub>이며;
- [0175] X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이며;
- [0176] R<sub>C</sub>는 -L-Z이며;
- [0177] R<sub>D</sub>는 임의적으로 치환된 알킬(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 임의적으로 치환된 헤테로알킬(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬), 임의적으로 치환된 알케닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐), 임의적으로 치환된 헤테로알케닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐), 임의적으로 치환된 알키닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐), 임의적으로 치환된 헤테로알키닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐), 임의적으로 치환된 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이며;
- [0178] L은 링커, 예를 들어, 임의적으로 치환된 알킬렌(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌), 임의적으로 치환된 헤테로알킬렌(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬렌), 임의적으로 치환된 알케닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐렌), 임의적으로 치환된 헤테로알케닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐렌), 임의적으로 치환된 알키닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐렌), 임의적으로

치환된 헤테로알킬닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬닐렌), 임의적으로 치환된 사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 아릴렌, 임의적으로 치환된 헤테로아릴렌, 디펩티드, -(C=O)-, 펩티드, 또는 이들의 조합이며;

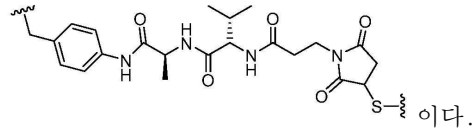
[0179] Z는 L 상에 존재하는 반응성 치환체와 항체 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체 간의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티이다.



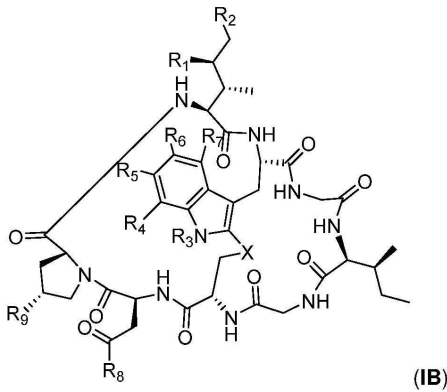
[0180] 일부 구체예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서, 또는



[0181] 일부 구체예에서, L-Z는



[0182] 일부 구체예에서, Am-L-Z는 하기 화학식 (IB)로 표현되며, 여기서, Am은 정확하게 하나의 R<sub>C</sub> 치환체를 함유한다:



[0183]

[0184] 상기 식에서, R<sub>1</sub>은 H, OH, OR<sub>A</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;

[0185] R<sub>2</sub>는 H, OH, OR<sub>B</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;

[0186] R<sub>A</sub> 및 R<sub>B</sub>는, 존재할 때, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 임의적으로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬기를 형성하기 위해 결합되며;

[0187] R<sub>3</sub>은 H, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

[0188] R<sub>4</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

[0189] R<sub>5</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

[0190] R<sub>6</sub>은 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

[0191] R<sub>7</sub>은 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

[0192] R<sub>8</sub>은 OH, NH<sub>2</sub>, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, NHR<sub>C</sub>, 또는 NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>이며;

[0193] R<sub>9</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, 또는 OR<sub>D</sub>이며;

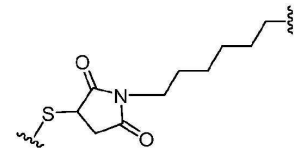
[0194] X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이며;

[0195] R<sub>C</sub>는 -L-Z이며;

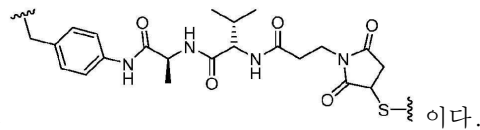
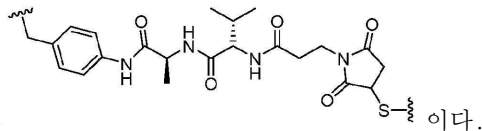
[0196] R<sub>D</sub>는 임의적으로 치환된 알킬(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 임의적으로 치환된 헤테로알킬(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬), 임의적으로 치환된 알케닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐), 임의적으로 치환된 헤테로알케닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐), 임의적으로 치환된 알키닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐), 임의적으로 치환된 헤테로알키닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐), 임의적으로 치환된 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이며;

[0197] L은 링커, 예를 들어, 임의적으로 치환된 알킬렌(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌), 임의적으로 치환된 헤테로알킬렌(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬렌), 임의적으로 치환된 알케닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐렌), 임의적으로 치환된 헤테로알케닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐렌), 임의적으로 치환된 알키닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐렌), 임의적으로 치환된 헤테로알키닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐렌), 임의적으로 치환된 사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 아릴렌, 임의적으로 치환된 헤테로아릴렌, 디펩티드, -(C=O)-, 펩티드, 또는 이들의 조합이며;

[0198] Z는 L 상에 존재하는 반응성 치환체와 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)을 결합시키는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체 간의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티이다.

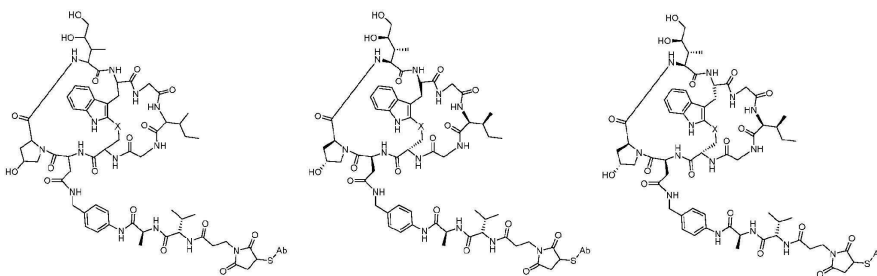


[0199] 일부 구체예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서, 또는

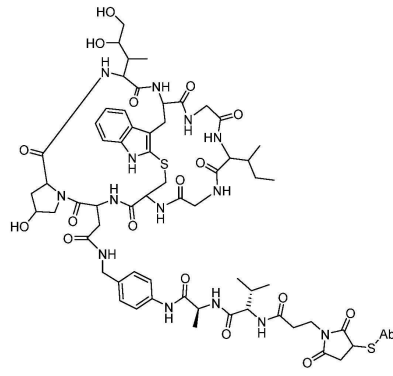


[0200] 일부 구체예에서, L-Z는

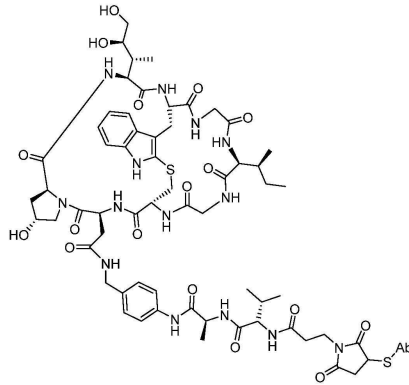
[0201] 일부 구체예에서, Am-L-Z-Ab는



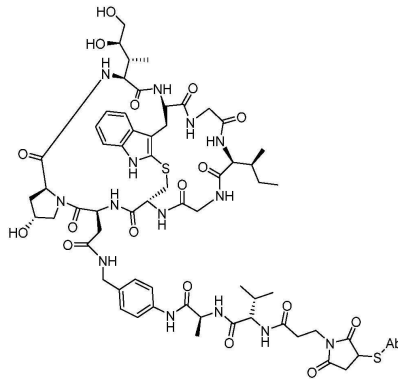
[0202] (IV) (IVA) (IVB) 로부터 선택되며, 상기 식에서, X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이다.



[0203] 일부 구체예에서, Am-L-Z-Ab는 이다.



[0204] 일부 구체예에서, Am-L-Z-Ab는 이다.



[0205] 일부 구체예에서, Am-L-Z-Ab는 이다.

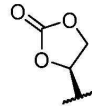
[0206] 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 Ab-Z-L-Am으로 표현되는 컨주게이트를 특징으로 하며, 상기 식에서, Ab는 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)을 결합시키는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이며, Am은 아마톡신이다. 일부 구체예에서, Am-L-Z는 상기 화학식 (I), (IA), (IB), (II), (IIA), (IIB), (IV), (IVA), 또는 (IVB)로 표현된다.

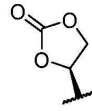
[0207] 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 Fc 도메인에서 시스테인 잔기에 의해 아마톡신에 컨주게이팅된다. 일부 구체예에서, 시스테인 잔기는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 Fc 도메인에서 돌연변이에 의해 도입된다. 예를 들어, 시스테인 잔기는 Cys118, Cys239, 및 Cys265로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0208] 이러한 양태의 일부 구체예에서, 시스테인 잔기는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 Fc 도메인에서 자연 발생한다. 예를 들어, Fc 도메인은 IgG Fc 도메인, 예를 들어, 인간 IgG1 Fc 도메인일 수 있으며, 시스테인 잔기는 Cys261, Cys321, Cys367, 및 Cys425로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0209] 이러한 양태의 일부 구체예에서, R<sub>1</sub>은 H, OH, 또는 OR<sub>A</sub>이며;

[0210] R<sub>2</sub>는 H, OH, 또는 OR<sub>B</sub>이며;



- [0211] R<sub>A</sub> 및 R<sub>B</sub>는, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 결합하여  을 형성하며;
- [0212] R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, 및 R<sub>7</sub> 각각은 H이며;
- [0213] R<sub>5</sub>는 OR<sub>C</sub>이며;
- [0214] R<sub>8</sub>은 OH 또는 NH<sub>2</sub>이며;
- [0215] R<sub>9</sub>는 H 또는 OH이며;
- [0216] X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이다. 일부 구체예에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 H 또는 OH이며;
- [0217] R<sub>3</sub>은 R<sub>C</sub>이며;
- [0218] R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, 및 R<sub>7</sub> 각각은 H이며;
- [0219] R<sub>5</sub>는 H, OH, 또는 OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며;
- [0220] R<sub>8</sub>은 OH 또는 NH<sub>2</sub>이며;
- [0221] R<sub>9</sub>는 H 또는 OH이며;
- [0222] X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이다. 일부 구체예에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 H 또는 OH이며;
- [0223] R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, 및 R<sub>7</sub>은 각각 H이며;
- [0224] R<sub>4</sub>는 OR<sub>C</sub>, 또는 R<sub>C</sub>이며;
- [0225] R<sub>5</sub>는 H, OH, 또는 OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며;
- [0226] R<sub>8</sub>은 OH 또는 NH<sub>2</sub>이며;
- [0227] R<sub>9</sub>는 H 또는 OH이며;
- [0228] X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이다. 일부 구체예에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 H 또는 OH이며;
- [0229] R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, 및 R<sub>7</sub>은 각각 H이며;
- [0230] R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 H 또는 OH이며;
- [0231] R<sub>8</sub>은 OR<sub>C</sub> 또는 NHR<sub>C</sub>이며;
- [0232] R<sub>9</sub>는 H 또는 OH이며;
- [0233] X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이다. 이러한 양태의 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 CD117+ 세포에 의해 내재화된다.
- [0234] 이러한 양태의 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 1 μM 미만, 750 nM 미만, 500 nM 미만, 250 nM 미만, 200 nM 미만, 150 nM 미만, 100 nM 미만, 75 nM 미만, 50 nM 미만, 10 nM 미만, 1 nM 미만, 0.1 nM 미만, 10 pM 미만, 1 pM 미만, 또는 0.1 pM 미만의 K<sub>d</sub>로 CD117을 결합시킨다. 일부 구체예에서, K<sub>d</sub>는 약 0.1 pM 내지 약 1 μM이다.
- [0235] 이러한 양태의 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약 9 × 10<sup>-2</sup> M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup> 내지 약 1 × 10<sup>2</sup> M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup> 의 k<sub>on</sub>으로 CD117을 결합시킨다.

- [0236] 이러한 양태의 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대한 CD117의 결합을 경쟁적으로 억제하거나, 제2 항체와 동일한 에피토프를 결합시키며, 여기서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 상보성 결정 부위(CDR)를 갖는다:
- [0237] 아미노산 서열 SYWIG (SEQ ID NO: 1)를 갖는 CDR-H1;
- [0238] 아미노산 서열 IIYPGSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 2)를 갖는 CDR-H2;
- [0239] 아미노산 서열 HGRGYNGYEGAFDI (SEQ ID NO: 3)를 갖는 CDR-H3;
- [0240] 아미노산 서열 RASQGISSALA (SEQ ID NO: 4)를 갖는 CDR-L1;
- [0241] 아미노산 서열 DASSLES (SEQ ID NO: 5)를 갖는 CDR-L2; 및
- [0242] 아미노산 서열 CQQFNSYPLT (SEQ ID NO: 6)를 갖는 CDR-L3.
- [0243] 본 개시는 또한, 표 1, 표 6, 또는 표 8에 기술된 중쇄 및 경쇄 CDR 및 가변 영역을 포함하는 본원에 개시된 항체 약물 컨쥬게이트(ADC)에서 사용될 수 있는 단리된 항-CD117 항체를 제공한다.
- [0244] 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 9의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 11의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 12의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 25의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 31의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 32의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 33의





예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 89의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 90의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 91의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 92의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 93의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 94의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 95의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 96의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 97의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 143의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 144의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 151의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 152의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 143의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 156의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 159의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 156의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 160의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 152의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 98의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 99의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 99의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 100의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 98의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 101의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 98의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 102의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0245] 이러한 양태의 일부 구체예에서, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 다클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 이종특이성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 이중-가변 면역글로불린 도메인, 단쇄 Fv 분자(scFv), 이중체, 삼중체, 나노체, 항체-유사 단백질 스캐폴드, Fv 단편, Fab 단편, F(ab')<sub>2</sub> 분자, 및 탠덤 디-scFV로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구체예에서, 항체는 무손상 항체이다.

[0246] 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 Ab-Z-L-Cy로 표현된 컨쥬게이트(ADC)를 특징으로 하며, 여기서, Ab는 CD117 (예를 들어, GNNK+ CD117)을 결합시키는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이며, Cy는 세포 독소이다. 이러한 양태의 일부 구체예에서, 세포 독소는 슈도모나스 외독소 A, 테보가닌, 디프테리아 독소, 사포린, 메이탄신, 마이탄 시노이드, 오리스타틴, 안트라사이클린, 칼리키아미신, 이리노테칸, SN-38, 듀오카마이신, 피롤로벤조디아제핀, 피롤로벤조디아제핀 다이머, 인돌리노벤조디아제핀, 또는 인돌리노벤조디아제핀 다이머, 또는 임의의 상기 세포 독소의 변형체이다.

[0247] 이러한 양태의 일부 구체예에서, 항체, 이의 항원-결합 단편, 또는 ADC는 CD117+ 세포에 의해 내재화된다.

[0248] 이러한 양태의 일부 구체예에서, 항체, 이의 항원-결합 단편, 또는 ADC는 바이오-층 간섭법(BLI)에 의해 측정된 경우 1 μM 미만, 750 nM 미만, 500 nM 미만, 250 nM 미만, 200 nM 미만, 150 nM 미만, 100 nM 미만, 75 nM



미만, 50 nM 미만, 10 nM 미만, 1 nM 미만, 0.1 nM 미만, 10 pM 미만, 1 pM 미만, 또는 0.1 pM 미만의  $K_d$ 로 CD117을 결합시킨다. 일부 구체예에서,  $K_d$ 는 약 0.1 pM 내지 약 1  $\mu$ M이다.

[0249] 이러한 양태의 일부 구체예에서, 항체, 이의 항원-결합 단편, 또는 ADC는 바이오-층 간섭법(BLI) 검정에 의해 측정된 경우 약  $9 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  내지 약  $1 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 의  $k_{on}$ 으로 CD117을 결합시킨다.

[0250] 특정 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 컨쥬게이트의 일부로서 사용될 때 특히 유리한 특정 해리 속도를 갖는다. 예를 들어, 항-CD117 항체는 특정 구체예에서, 바이오-층 간섭법(BLI)에 의해 측정된 경우,  $1 \times 10^{-2}$  내지  $1 \times 10^{-7}$ ,  $1 \times 10^{-3}$  내지  $1 \times 10^{-7}$ ,  $1 \times 10^{-4}$  내지  $1 \times 10^{-7}$ ,  $1 \times 10^{-5}$  내지  $1 \times 10^{-7}$ , 또는  $1 \times 10^{-6}$  내지  $1 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ 의 인간 CD117에 대한 오프 속도 상수( $K_{dis}$ )를 갖는다.

[0251] 이러한 양태의 일부 구체예에서, 항체, 이의 항원-결합 단편, 또는 ADC는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대한 CD117의 결합을 경쟁적으로 억제하며, 여기서, 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 CDR을 갖는다:

[0252] a. 아미노산 서열 SYWIG (SEQ ID NO: 1)를 갖는 CDR-H1;

[0253] b. 아미노산 서열 IYPGDSSTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 2)를 갖는 CDR-H2;

[0254] c. 아미노산 서열 HGRGYNGYEGAFDI (SEQ ID NO: 3)를 갖는 CDR-H3;

[0255] d. 아미노산 서열 RASQGISSALA (SEQ ID NO: 4)를 갖는 CDR-L1;

[0256] e. 아미노산 서열 DASSLES (SEQ ID NO: 5)를 갖는 CDR-L2; 및

[0257] f. 아미노산 서열 CQQFNYSYPLT (SEQ ID NO: 6)를 갖는 CDR-L3.

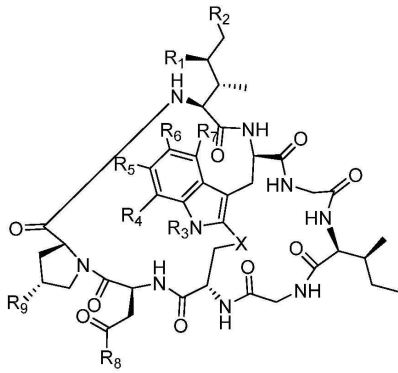
[0258] 이러한 양태의 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 다클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 이종특이성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 이종-가변 면역글로불린 도메인, 단쇄 Fv 분자(scFv), 이종체, 삼중체, 나노체, 항체-유사 단백질 스캐폴드, Fv 단편, Fab 단편, F(ab')<sub>2</sub> 분자, 및 텐덤 디-scFv로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 항체는 IgG, IgA, IgM, IgD, 및 IgE로 이루어진 군으로부터 선택된 아이소형을 갖는다.

[0259] 특정 구체예에서, 상기 방법 및 조성물은 표 1, 표 6, 또는 표 8에 기술된 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열에 기술된 CDR을 포함하는 단리된 항-CD117 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 방법 및 조성물은 표 1에 기술된 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열에 기술된 가변 영역을 포함하는 항-CD117 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 방법 및 조성물은 표 1, 표 6, 또는 표 8에 기술된 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열에 기술된 가변 영역을 포함하는 IgG1 항-CD117 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0260] 다른 양태에서, 본 발명은 AML이 치료되도록 인간 환자에게 유효량의 항-CD117 ADC를 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 급성 골수성 백혈병(AML)을 치료하는 방법으로서, 항-CD117 ADC가 세포 독소에 컨쥬게이팅된 항-CD117 항체를 포함하는 방법을 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 세포 독소는 RNA 폴리머라아제 억제제이다. 다른 구체예에서, RNA 폴리머라아제 억제제는 아마톡신이다. 다른 구체예에서, 항-CD117 항체는 표 1의 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열에 기술된 CDR 서열을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 항-CD117 항체는 무손상 항체이다. 다른 구체예에서, 항체는 IgG1 또는 IgG4이다.

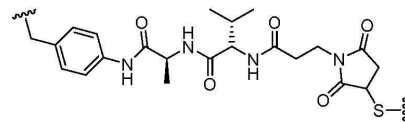
[0261] 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 Ab-Z-L-Am으로 표현되는 컨쥬게이트로서, 여기서, Ab는 CD117을 결합시키는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이며, L은 링커이며, Z는 화학적 모이어티이며, Am은 아마톡신이며, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 표 1, 표 6 또는 표 8의 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열에 기술된 CDR을 포함하는 컨쥬게이트를 제공한다.

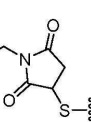
[0262] 일부 구체예에서, 컨쥬게이트의 링커-화학적 모이어티-아마톡신 부분(Am-L-Z)은 하기 화학식 (IA)로 표현되며, 여기서, Am은 정확하게 하나의 R<sub>c</sub> 치환체를 포함한다:

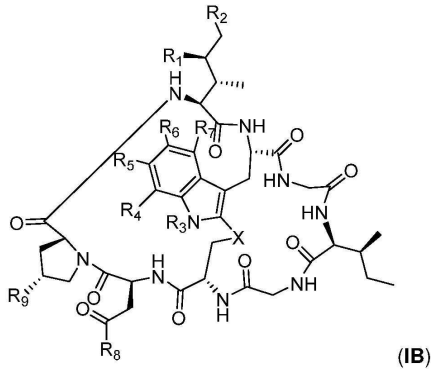


(IA)

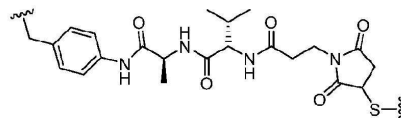
- [0263]
- [0264] 상기 식에서, R<sub>1</sub>은 H, OH, OR<sub>A</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;
- [0265] R<sub>2</sub>는 H, OH, OR<sub>B</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;
- [0266] R<sub>A</sub> 및 R<sub>B</sub>는, 존재할 때, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 임의적으로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하기 위해 결합되며;
- [0267] R<sub>3</sub>은 H, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0268] R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, 및 R<sub>7</sub>은 각각 독립적으로 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0269] R<sub>8</sub>은 OH, NH<sub>2</sub>, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, NHR<sub>C</sub>, 또는 NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>이며;
- [0270] R<sub>9</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, 또는 OR<sub>D</sub>이며;
- [0271] X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이며;
- [0272] R<sub>C</sub>는 -L-Z이며;
- [0273] R<sub>D</sub>는 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐, 임의적으로 치환된 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이며;
- [0274] L은 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌, 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬렌, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐렌, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐렌, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐렌, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐렌, 임의적으로 치환된 사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 아릴렌, 임의적으로 치환된 헤테로아릴렌, 디펩티드, -(C=O)-, 펩티드, 또는 이들의 조합이며;
- [0275] Z는 L 상에 존재하는 반응성 치환체와 항체 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체 간의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티이다.



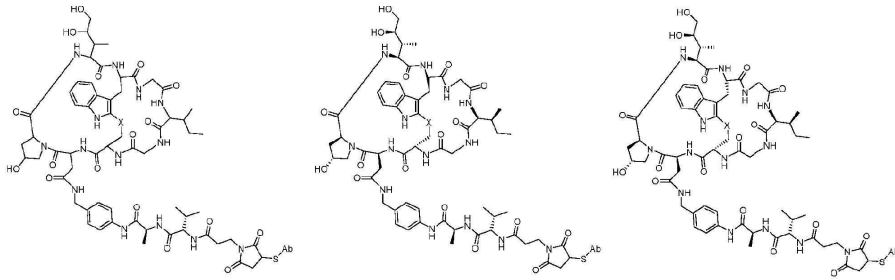
- [0276] 일부 구체예에서, L-Z는  이다.
- [0277] 일부 구체예에서, Am-L-Z는 하기 화학식 (IB)로 표현되며, 여기서, Am은 정확하게 하나의 R<sub>C</sub> 치환체를 포함한다:



- [0278]
- [0279] 상기 식에서, R<sub>1</sub>은 H, OH, OR<sub>A</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;
- [0280] R<sub>2</sub>는 H, OH, OR<sub>B</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;
- [0281] R<sub>A</sub> 및 R<sub>B</sub>는, 존재할 때, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 임의적으로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하기 위해 결합되며;
- [0282] R<sub>3</sub>은 H, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0283] R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, 및 R<sub>7</sub>은 각각 독립적으로 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0284] R<sub>8</sub>은 OH, NH<sub>2</sub>, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, NHR<sub>C</sub>, 또는 NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>이며;
- [0285] R<sub>9</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, 또는 OR<sub>D</sub>이며;
- [0286] X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이며;
- [0287] R<sub>C</sub>는 -L-Z이며;
- [0288] R<sub>D</sub>는 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐, 임의적으로 치환된 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이며;
- [0289] L은 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌, 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬렌, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐렌, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐렌, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐렌, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐렌, 임의적으로 치환된 사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 아릴렌, 임의적으로 치환된 헤테로아릴렌, 디펩티드, -(C=O)-, 펩티드, 또는 이들의 조합이며;
- [0290] Z는 L 상에 존재하는 반응성 치환체와 항체 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체 간의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티이다.



- [0291] 일부 구체예에서, L-Z는 ... 이다.
- [0292] 일부 구체예에서, 컨쥬게이트의 링커-화학적 모이어티-아마톡신 부분(Am-L-Z)은



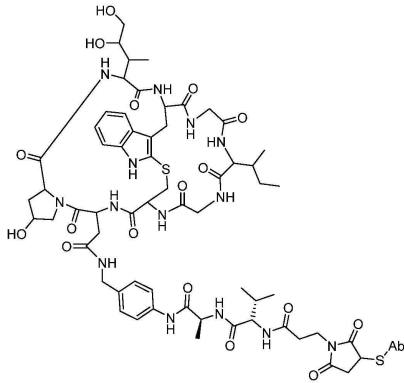
[0293]

는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이며, Ab는 항체의 부착점을 지시하도록 나타낸다.

중 하나이며, 상기 식에서, X

[0294]

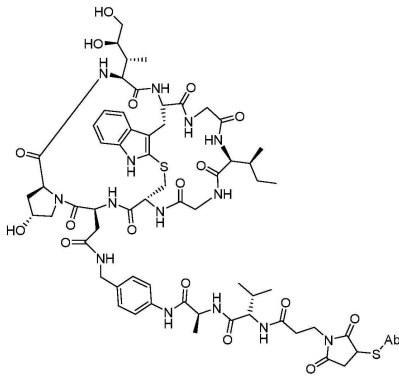
일부 구체에에서, 컨쥬게이트의 링커-화학적 모이어티-아마톡신 부분(Am-L-Z)은



이며, 여기서, Ab는 항체의 부착점을 지시하도록 나타낸다.

[0295]

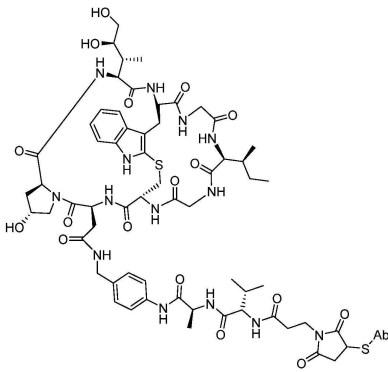
일부 구체에에서, 컨쥬게이트의 링커-화학적 모이어티-아마톡신 부분(Am-L-Z)은



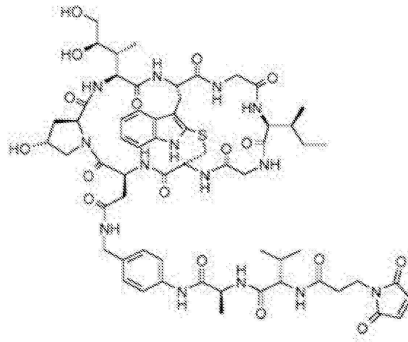
이며, 여기서, 여기서, Ab는 항체의 부착점을 지시하도록 나타낸다.

[0296]

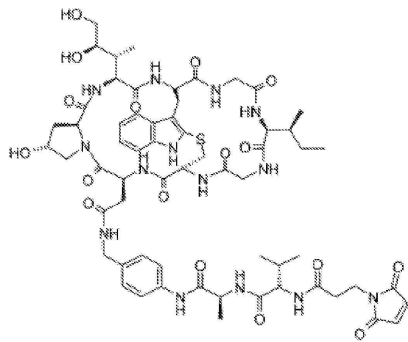
일부 구체에에서, 컨쥬게이트의 링커-화학적 모이어티-아마톡신 부분(Am-L-Z)은



이며, 여기서, Ab는 항체의 부착점을 지시하도록 나타낸다.

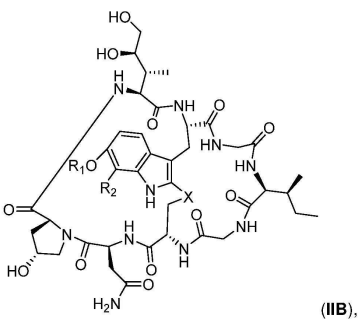
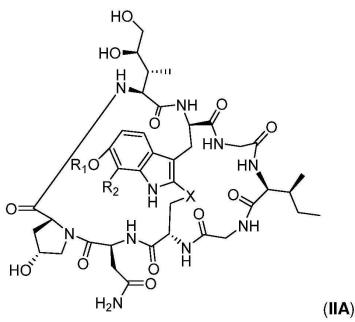
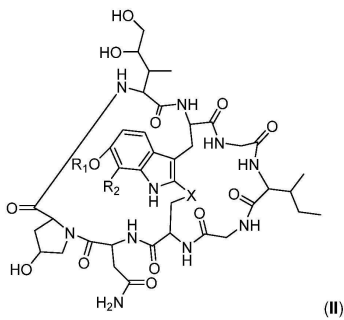


[0297] 일부 구체예에서, Am-L-Z 전구체는  이며, 여기서, 말레이미드는 항체에서 시스테인 상에서 발견된 티올 기와 반응한다.



[0298] 일부 구체예에서, Am-L-Z 전구체는  이며, 여기서, 말레이미드는 항체에서 시스테인 상에서 발견된 티올 기와 반응한다.

[0299] 일부 구체예에서, Am-L-Z는 하기 화학식 (II), 화학식 (IIA), 또는 화학식 (IIB)으로 표현된다:



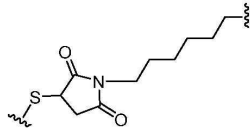
[0300]

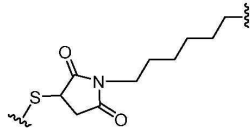
[0301] 상기 식에서, X는 S, SO, 또는 SO<sub>2</sub>이며;

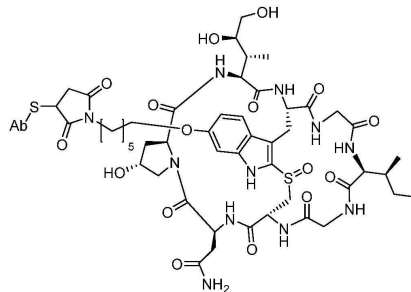
[0302] R<sub>1</sub>은 H, 또는 링커 상에 존재하는 반응성 치환체와 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체 간의 커플링 반응으로부터 형성된, 화학적 모이어티 Z를 통해 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 공유 결합된 링커이며;

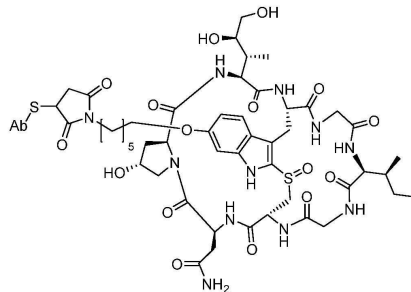
[0303] R<sub>2</sub>는 H, 또는 링커 상에 존재하는 반응성 치환체와 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체 간의 커플링 반응으로부터 형성된, 화학적 모이어티 Z를 통해 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 공유 결합된 링커이며;

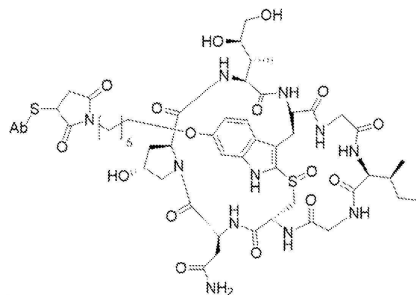
[0304] R<sub>1</sub>이 H일 때 R<sub>2</sub>는 링커이며, R<sub>2</sub>가 H일 때 R<sub>1</sub>은 링커이다.

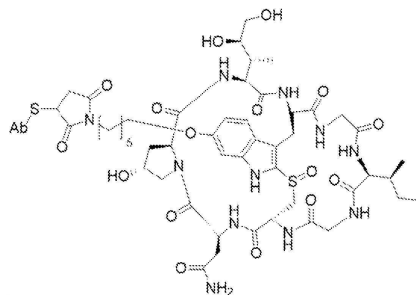


[0305] 일부 구체예에서, L-Z는  이다.



[0306] 일부 구체예에서, Ab-Z-L-Am은  이다.



[0307] 일부 구체예에서, Ab-Z-L-Am은  이다.

### 도면의 간단한 설명

[0308] 도 1은 시간에 따른 33.3 nM(상부 트레이스) 및 11 nM(하부 트레이스)의 농도에서 정제된 인간 CD117 엑토도메인(R&D Systems #332-SR)에 대한 명시된 정제된 IgG(센서-관련)의 바이오-층 간섭법(BLI)에 의한 결합의 측정을 나타낸 것이다. 정제된 IgG는 Ab1 (즉, 001), Ab2 (즉, 002), Ab3 (즉, 003), Ab4 (즉, 004), Ab5 (즉, 005), Ab6 (즉, 006), Ab7 (즉, 007), Ab8 (즉, 008), Ab9 (즉, 009), Ab10 (즉, 010), Ab11 (즉, 011), Ab12 (즉, 012), Ab13 (즉, 013), Ab14 (즉, 014), Ab15 (즉, 015), 및 Ab16 (즉, 016)에 해당한다.

도 2a 및 도 2b는 CD117-ADC 또는 대조군 농도(x축)에 따른 CD117-ADC 또는 대조군의 존재 하에서의 Celltiter Glo에 의한 발광(RLU)으로 측정된 Kasumi-1 세포 생존력(도 2a) 또는 생존 CD34+ CD90+ 세포 카운트(도 2b)(x축)를 도시한 시험관내 세포 사멸 검정의 결과를 그래프로 도시한 것이다.

도 3a, 3b, 3c 및 3d는 CD117-ADC가 인간화된 NSG 마우스에서 인간 HSC를 선택적으로 고갈시킴을 나타낸 생체내 세포 고갈 검정의 결과를 그래프로 도시한 것이다. (A) 생체내 마우스 모델의 개략도. (B) 인간 골수의 퍼센트 또는 (C) 치료 전 세포 집단의 백분율로서 표현된(기준선에 대해 정규화됨), CD117-ADC 또는 대조군 치료된 마우스의 말초 혈액에 존재하는 T 세포의 백분율을 나타냄. (D) ADC의 단일 투여 후 21일에 CD117-ADC 또는 대조군 치료된 마우스의 골수에서의 CD34+ 세포의 절대 수를 나타냄.

도 4a, 4b, 4c 및 4d는 CD117-ADC가 NSG 마우스에서 인간 백혈병 세포를 효과적으로 고갈시킴을 나타낸 생체내

종양 연구의 결과를 그래프로 도시한 것이다. (A) 배양물에서 Kasumi-1 세포의 표현형 분석. (B) 안락사 시에 종양 보유 마우스의 골수로부터의 Kasumi-1 세포의 표현형 분석. (C) CD117-ADC 또는 네이키드 항-CD117 항체로 종양 주사 후 7일에 치료된 마우스 또는 치료되지 않은 대조군의 생존 곡선. (D) CD117-ADC 또는 네이키드 항-CD117 항체로 종양 주사 후 42일에 치료된 마우스 또는 치료되지 않은 대조군의 생존 곡선.

도 5a, 5b 및 5c는 CD117-ADC가 B6 마우스에서 HSC를 선택적으로 고갈시킴을 나타낸 생체내 세포 고갈 검정의 결과를 그래프로 도시한 것이다. (A) B6 마우스 모델에서 생체내 고갈 검정의 개략도. (B) 항-CD117-ADC(즉, "CD117-사포린") 또는 대조군의 단일 주사(x축)에 따른 kit+SCA+CD150+CD48- 세포 수(y축)로서 표현된, 대조군(즉, "대조군" 및 아이소형-사포린)과 비교하여 단일 용량의 항-CD117-ADC(즉, "CD117-사포린")의 투여 후 마우스 HSC 고갈 검정의 결과를 나타낸 것임. (C) 치료 모드(즉, "대조군," "아이소형-사포린" 및 "CD117-사포린")에 따른 퍼센트 공여체 키메리즘(donor chimerism)으로서 표현된, 생착 검정의 결과를 나타냄.

도 6은 시간(즉, 투여 후 시간; x축)에 따라 더 짧은 반감기를 갖는 CK6 변종 항체와 비교하여 아이소형 대조군 항체(즉, "야생형 항체")의 농도(ng/mL)로서 표현된 비-인간 영장류 약동학적 검정의 결과를 그래프로 도시한 것이다.

도 7a 및 7b는 CD117-ADC가 인간화된 NSG 마우스에서 인간 CD34+ 세포를 효과적으로 고갈시킴을 나타내는 생체내 고갈 검정의 결과를 그래프로 도시한 것이다. (A) 단일 용량의 (i) 야생형 항-CD117-ADC, (ii) 더 짧은 반감기를 갖는 CK6 변종 항-CD117-ADC 또는 (iii) 대조군으로 치료될 때 21일에 NSG 골수에서 인간 세포의 표현형 분석. (B) (i) 야생형 항-CD117-ADC, (ii) "짧은 반감기" 변종 항-CD117-ADC 또는 (iii) 대조군의 단일 주사(x축)에 따른 대퇴골 당 CD34+ 세포 수(y축)로서 표현된, 더 짧은 반감기(mg/kg)를 갖는 CK6 변종 항-CD117-ADC 및 다양한 대조군(즉, "대조군," "아이소형-ADC(1 mg/kg)" 및 "항-CD117(1 mg/kg)")과 비교한 단일 용량의 야생형 항-CD117-ADC(mg/kg)의 투여 후 인간화된 NSG 마우스 고갈 검정의 결과를 나타냄.

도 8a, 8b 및 8c는 인간 말초 림프구가 인간화된 마우스 모델에서 단일 용량의 항-CD117 ADC의 투여 후 21일 유지됨을 나타낸 생체내 고갈 검정의 결과를 그래프로 도시한 것이다. (A) 다양한 농도의 단일 용량의 (i) 야생형 항-CD117-ADC(mg/kg), (ii) 더 짧은 반감기(mg/kg)를 갖는 CK6 변종 항-CD117-ADC 또는 (iii) 다양한 대조군(즉, "대조군," "아이소형-ADC(1 mg/kg)" 및 "항-CD117(1 mg/kg)")으로 치료된 마우스에서 21일 후에 유지된 인간 CD33+ 세포의 백분율(기준선 기준)을 도시한 것임. (B) 다양한 농도의 단일 용량의 (i) 야생형 항-CD117-ADC(mg/kg), (ii) 더 짧은 반감기(mg/kg)를 갖는 CK6 변종 항-CD117-ADC 또는 (iii) 다양한 대조군(즉, "대조군," "아이소형-ADC(1 mg/kg)" 및 "항-CD117(1 mg/kg)")으로 치료된 마우스에서 21일 후에 유지된 인간 CD3+ 세포의 백분율(기준선 기준)을 도시한 것임. (C) 다양한 농도의 단일 용량의 (i) 야생형 항-CD117-ADC(mg/kg), (ii) 더 짧은 반감기(mg/kg)를 갖는 CK6 변종 항-CD117-ADC 또는 (iii) 다양한 대조군(즉, "대조군," "아이소형-ADC(1 mg/kg)" 및 "항-CD117(1 mg/kg)")으로 치료된 마우스에서 21일 후에 유지된 인간 CD19+ 세포의 백분율(기준선 기준)을 도시한 것임.

도 9a, 9b, 9c 및 9d는 (A) HC-1/LC-1 (Ab1) 항체, (B) HC-77/LC-77 (Ab 77) 항체, (C) HC-79/LC-79 (Ab79) 항체, 및 (D) HC-81/LC-81 (Ab81) 항체에 대한 시간에 따른 33.3 nM(상부 트레이스) 및 11 nM(하부 트레이스)의 농도에서 정제된 인간 CD117 엑토도메인(R&D Systems #332-SR)에 대한 명시된 정제된 IgG(센서-관련)의 바이오-층 간섭법(BLI)에 의한 항-CD117 항체 결합의 측정을 기술한 것이다.

도 10a 및 10b는 (A) HC-85/LC-85 항체 및 (B) HC-1/LC-1 항체에 대한 시간에 따른 33.3 nM(상부 트레이스) 및 11 nM(하부 트레이스)의 농도에서 정제된 인간 CD117 엑토도메인(R&D Systems #332-SR)에 대한 명시된 정제된 IgG(센서-관련)의 바이오-층 간섭법(BLI)에 의한 결합의 측정을 나타낸 것이다.

도 11a, 11b, 11c 및 11d는 CK6, Ab85 및 Ab249의 아미노산 서열의 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL) 영역을 제공한 것이다. (A) CK6 (SEQ ID NO: 161) 및 Ab85 (SEQ ID NO: 143)의 가변 중쇄(VH) 영역의 정렬을 도시한 것임. (B) CK6 (SEQ ID NO: 162) 및 Ab85 (SEQ ID NO: 144)의 가변 경쇄(VL) 영역의 정렬을 도시한 것임. (C) CK6 (SEQ ID NO: 161) 및 Ab249 (SEQ ID NO: 98)의 가변 중쇄(VH) 영역의 정렬을 도시한 것임. (D) CK6 (SEQ ID NO: 162) 및 Ab249 (SEQ ID NO: 102)의 가변 경쇄(VL) 영역의 정렬을 도시한 것임.

도 12a, 12b 및 12c는 (A) CK6 항체, (B) HC-85/LC-85 (Ab85) 항체 및 (C) HC-249/LC-249 (Ab 249) 항체에 대한 시간에 따른 11 nM(하부 트레이스) 및 33 nM(상부 트레이스) 정제된 인간 CD117 엑토도메인에 대한 명시된 정제된 IgG(센서-관련)의 바이오-층 간섭법(BLI)에 의한 결합을 도시한 것이다.

도 13a 및 13b는 모세관 전기영동에 의해 측정된 경우 T<sub>0</sub>와 비교하여 (A) 7일(25°C 및 50°C) 및 (B) 15일(25°C

및 50℃)에 대한 명시된 인큐베이션 조건(x축) 하에서의 명시된 항체에 존재하는 산성 변종의 분율을 예시한 것이다.

도 14a, 14b, 14c, 14d, 및 14e는 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC)에 의한 분석 후 명시된 인큐베이션 조건(범례 참조) 하에서 (A) CK6 항체, (B) HC-77 / LC-77 (Ab77) 항체, (C) HC-79 / LC-79 (Ab79) 항체, (D) HC-81 / LC-81 (Ab81) 항체, 및 (E) HC-85 / LC-85 (Ab85) 항체의 용리 프로파일을 나타낸 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 15는 명시된 항-CD117 ADC 또는 대조군 농도에 따른 Celltiter Glo에 의한 발광(RLU)로 측정된 경우 Kasumi-1 세포 생존력을 나타낸 시험관내 세포 사멸 검정의 결과를 그래프로 도시한 것이다. IC<sub>50</sub>(M)은 Graphpad Prism에서 비-선형 회귀 4-파라미터 피트에 의해 결정되었다.

도 16은 명시된 항-CD117 ADC 또는 대조군 농도에 따른 생존 CD34+ CD90+ 세포 카운트를 나타낸 시험관내 세포 사멸 검정의 결과를 그래프로 도시한 것이다. IC<sub>50</sub>(M)은 Graphpad Prism에서 비-선형 회귀 4-파라미터 피트에 의해 결정되었다.

도 17a 및 17b는 0.3 mg/kg 용량의 HC-85/LC-85 항체(즉, Ab85) ADC가 인간화된 NSG 마우스에서 인간 HSC를 선택적으로 고갈시킴을 나타낸 생체내 세포 고갈 검정의 결과를 그래프로 도시한 것이다. (A) 치료 전 세포 집단의 백분율(기준선에 대해 정규화됨)로서 표현된, Ab85-ADC 또는 대조군 치료된 마우스의 말초 혈액에 존재하는 인간 골수 세포의 백분율이 0, 7, 및 14일에 수집된 샘플에 대해 나타냄을 도시한 것임. (B) ADC 또는 대조군(즉, PBS)의 단일 투여 후 14일에 HC-85/LC-85-ADC(즉, Ab85-ADC) 또는 대조군 치료된 마우스의 골수에서 CD34+ 세포의 절대 수를 나타낸 것임.

도 18은 다양한 세포독성 페이로드에 특이적으로 컨쥬게이팅된 항-CD117 항체(CK6) 사이트에 대한 인간 골수 CD34+ 세포를 사용한 시험관내 독성 검정의 결과를 그래프로 도시한 것이다. 결과는, 아마니틴에 컨쥬게이팅된 항-CD117(CK6) 항체가 0.3 mg/kg에서 인간화된 마우스에서 인간 HSC의 >90% 고갈을 야기시킴을 나타낸다. 이러한 결과는 또한, 칼리키아미신 및 아마니틴 ADC가 HSC의 유사한 고갈을 입증함을 나타낸다.

도 19는 골수에서 조혈 줄기 및 전구 세포 수를 그래프로 도시한 것이다. 결과는, 단일 용량의 아마니틴 컨쥬게이팅된 항-CD117(CD117-AM)이 시노물구스 원숭이에서 골수 HSC를 제거함을 나타낸 것이다. 수컷 시노물구스 원숭이는 단일 i.v. 용량의 항-CD117-AM, 아이소형-AM (IgG1-AM), 또는 컨쥬게이션되지 않은 항-CD117 항체를 수용하였다. 골수 HSC 카운트를 투여 후 7일에 유세포 분석에 의해 결정하였다. 항-CD117-AM, IgG1-AM, 또는 컨쥬게이션되지 않은 항-CD117로 치료 후 고갈된 HSC의 분율을 PBS 그룹에 대해 계산하였다.

도 20은 골수에서 조혈 줄기 및 전구 세포 수를 그래프로 도시한 것이다. 결과는, 단일 용량 또는 분획된 용량의 단일 용량 또는 분획된 용량의, 빠른 반감기 Fc(H435A)로 변형된 아마니틴 컨쥬게이팅된 항-CD117(HC-85-LC 85)이 시노물구스 원숭이에서 골수 HSC를 제거함을 나타낸 것이다. 수컷 시노물구스 원숭이는 단일 i.v. 용량(0.1 또는 0.3 mg/kg) 또는 분획된 i.v. 용량(0.3 mg/kg 및 0.2 mg/kg Q3D)의 항-CD117 ADC를 수용하였다. 골수 HSC 카운트는 투여 후 7일에 유세포 분석에 의해 결정되었다.

도 21a, 21b 및 21c는 0.3 mg/kg 항-CD117-아마니틴 또는 1 mg/kg 항-CD117-아마니틴이 투여된 마우스 모델에서 생존에 유의미하게 증가됨을 나타낸 FLT-3+NPM1+ AML 샘플로부터 발달된 3개의 AML-환자-유래 이종이식을 이용한 생존 연구의 결과를 그래프로 도시한 것이다. (A) ADC(항-CD117-AM, 아이소형-AM), 컨쥬게이션되지 않은 항-CD117 항체 또는 PBS(대조군)의 단일 정맥내 투여 후 FLT-3+NPM1+ AML 샘플 J000106132로부터 발달된 AML-PDX의 생존 곡선. (B) ADC(항-CD117-AM, 아이소형-AM), 컨쥬게이션되지 않은 항-CD117 항체 또는 PBS(대조군)의 단일 정맥내 투여 후 FLT-3+NPM1+ AML 샘플 J000106565로부터 발달된 AML-PDX의 생존 곡선. (C) ADC(항-CD117-AM, 아이소형-AM), 컨쥬게이션되지 않은 항-CD117 항체 또는 PBS(대조군)의 단일 정맥내 투여 후 FLT-3+NPM1+ AML 샘플 J000106134로부터 발달된 AML-PDX의 생존 곡선.

도 22는 시간에 따른 100 nM 정제된 인간 CD117 엑토도메인(R&D Systems #332-SR)에 대한 명시된 정제된 IgG(센서-관련)의 바이오-층 간섭법(BLI)에 의한 결합의 측정을 나타낸 것이다. 정제된 IgG는 Ab17 (즉, 017), Ab18 (즉, 018), Ab19 (즉, 019), Ab20 (즉, 020), Ab21 (즉, 021), Ab22 (즉, 022), Ab23 (즉, 023), Ab24 (즉, 024), Ab25 (즉, 025), Ab27 (즉, 027), 및 Ab28 (즉, 028)에 해당한다.

도 23은 시간에 따른 100 nM 정제된 레서스 CD117 엑토도메인에 대한 명시된 정제된 IgG(센서-관련)의 바이오-층 간섭법(BLI)에 의한 결합의 측정을 나타낸 것이다. 정제된 IgG는 Ab17 (즉, 017), Ab18 (즉, 018), Ab19



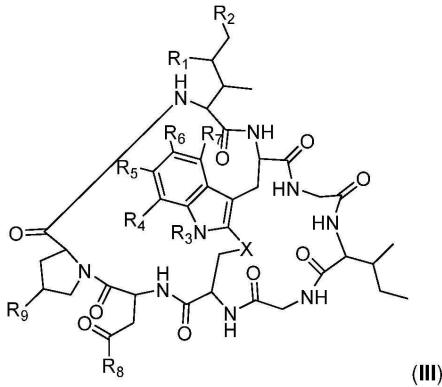
(즉, 019), Ab20 (즉, 020), Ab21 (즉, 021), Ab22 (즉, 022), Ab23 (즉, 023), Ab24 (즉, 024), Ab25 (즉, 025), Ab27 (즉, 027), 및 Ab28 (즉, 028)에 해당한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

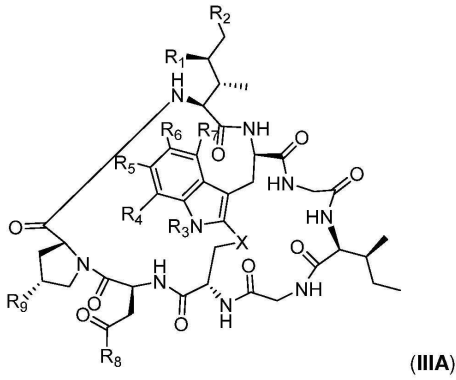
- [0309] 본원에는 인간 CD117에 결합하는 단리된 항-CD117 인간 항체가 기술된다. 본원에 제공된 항체는 줄기 세포 이식을 위해 인간 환자를 컨디셔닝하는 방법을 포함하는, 치료법에 대해 이를 유리하게 만드는 많은 특징을 갖는다. 예를 들어, 본원에 개시된 항체는, 특정 구체예에서, 인간 CD117에 대한 높은 친화력 및 로우 오프 레이트(low off rate)뿐만 아니라 CD117을 발현시키는 세포에서 내재화하는 능력을 갖는다. 또한, 본원에 제시된 특정 항체는 생물물리학적 안정성을 개선시킨다. 이러한 특징은 또한, 항-CD117 항체를, CD117 발현 세포로 세포 독소를 전달하기 위해 컨주게이트(항체 약물 컨주게이트(ADC))에서 사용하기에 유리하게 만든다.
- [0310] 본 발명은 항-CD117 항체, 상세하게 인간 CD117의 엑토도메인에 결합하는 단리된 인간 항-CD117 항체를 제공한다. 본원에서 식별된 단리된 항-CD117 항체의 결합 영역은 하기 및 표 1, 표 6, 및 표 8에 기술된다.
- [0311] 본원에 기술된 항-CD117 항체 및 ADC는 특히, 조혈 계통에서 세포 타입의 질병, 암, 자가면역 질병, 대사 장애, 및 줄기 세포 장애와 같은 다양한 장애를 치료하는 방법에서 사용될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법은 (i) 암 세포(예를 들어, 백혈병 세포) 및 자가면역 세포(예를 들어, 자가반응 T-세포)의 집단과 같은 병인을 일으키는 세포의 집단을 직접적으로 고갈시킬 수 있고/거나 (ii) 이식된 세포가 안착할 수 있는 니치를 제공함으로써 이식된 조혈 줄기 세포의 생착을 증진시키기 위해 내인성 조혈 줄기 세포의 집단을 고갈시킬 수 있다. 상기 활성은 내인성 질병-유발 세포 또는 조혈 줄기 세포에 의해 발현되는 항원을 결합시킬 수 있는, ADC, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편의 투여에 의해 달성될 수 있다. 질병의 직접 치료의 경우에, 이러한 투여는 고려되는 병인을 일으키는 세포 양의 감소를 야기시킬 수 있다. 조혈 줄기 세포 이식 치료법을 위해 환자를 준비시키는 경우에, 이러한 투여는 내인성 조혈 줄기 세포의 집단의 선택적 고갈을 야기시켜, 후속하여 이식된 외인성 조혈 줄기 세포에 의해 채워질 수 있는, 골수와 같은 조혈 조직에서의 빈 공간(vacancy)을 생성시킬 수 있다. 본 발명은 부분적으로, CD117(예를 들어, G2NK+ D117)을 결합시킬 수 있는 ADC, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편이 상기 활성 둘 모두에 영향을 미치기 위해 환자에게 투여될 수 있다는 발견을 기초로 한 것이다. CD117을 결합시키는, ADC, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 암성 세포 또는 자가면역 세포의 집단을 직접적으로 고갈시키기 위해 암 또는 자가면역 질환으로 고통을 받는 환자에게 투여될 수 있고, 또한, 이식된 조혈 줄기 세포의 생존 및 생착 가능성을 증진시키기 위해 조혈 줄기 세포 이식 치료법을 필요로 하는 환자에게 투여될 수 있다.
- [0312] 항-CD117 ADC, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편의 투여로 인한 조혈 줄기 세포 이식의 생착은 다양한 경험적 측정에서 나타날 수 있다. 예를 들어, 이식된 조혈 줄기 세포의 생착은 CD117을 결합시킬 수 있는 ADC, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 및 조혈 줄기 세포 이식의 후속 투여 후 환자의 골수 내에 존재하는 경쟁적 재집단화 단위(competitive repopulating unit; CRU)의 양을 평가함으로써 평가될 수 있다. 추가적으로, 공여체 조혈 줄기 세포가 트랜스펙션된 백터 내에 형광, 발색, 또는 발광 산물을 수득하는 화학적 반응을 촉매화시키는 효소와 같은 리포터 유전자를 도입하고 후속하여 골수와 같은 조혈 줄기 세포가 안착한 조직에서 상응하는 신호를 모니터링함으로써 조혈 줄기 세포의 생착이 관찰될 수 있다. 또한, 예를 들어, 당해 분야에 공지된 형광 활성화 세포 분류(FACS) 분석 방법에 의해 측정된 바와 같이, 조혈 줄기 및 전구 세포의 양 및 생존의 평가에 의해 조혈 줄기 세포 생착이 관찰될 수 있다. 생착은 또한, 이식후 기간 동안 말초 혈액에서 백혈구 세포 카운트를 측정함으로써 및/또는 골수 흡인물 샘플에서 공여체에 의한 골수 세포의 회복을 측정함으로써 결정될 수 있다.
- [0313] 하기 섹션은 조혈 줄기 세포 이식의 생착을 증착시키기 위해 환자, 예를 들어, 암(예를 들어, 급성 골수성 백혈병 또는 골수형성이상 증후군) 또는 자가면역 질환으로부터 고통을 받는 환자, 또는 조혈 줄기 세포 이식 치료법을 필요로 하는 환자에게 투여될 수 있는, ADC, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편뿐만 아니라 (예를 들어, 조혈 줄기 세포 이식 전에) 화냥에게 이러한 치료제를 투여하는 방법의 설명을 제공한다.
- [0314] 정의
- [0315] 본원에서 사용되는 용어 "약"은 기술되는 값보다 10% 높거나 낮은 범위 내인 값을 지칭한다. 예를 들어, 용어 "약 5 nM"은 4.5 nM 내지 5.5 nM의 범위를 지시한다.
- [0316] 본원에서 사용되는 용어 "아마톡신"은 RNA 폴리머라아제 II 활성을 억제할 수 있는 변종 또는 이의 유도체와 같은, 아마니타 팔로이드 머쉬룸(Amanita phalloides mushroom), 또는 변종 또는 이의 유도체에 의해 생성된 펩티드의 아마톡신 패밀리의 구성원을 지칭한다. 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 유용한 아마톡신은 α-아마니틴, β-아마니틴, γ-아마니틴, ε-아마니틴, 아마닌, 아마닌아미드, 아마놀린, 아마놀린산, 또는 프로아마놀

린을 포함하는, 화학식 (III)(그런, 이로 제한되지 않음)에 따른 화합물을 포함한다. 본원에서 사용되는, 아마톡신은 예를 들어, 링커 모이어티(L)에 의해 항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 컨주게이팅될 수 있다(이에 따라, ADC를 형성함). 아마톡신 컨주게이션의 예시적인 방법 및 이러한 공정을 위해 유용한 링커는 하기에 기술된다. 조성물 및 방법에 따라, 항체, 또는 항원-결합 단편에 컨주게이션하기 위해 유용한 예시적인 링커-함유 아마톡신은 또한 본원에 기술된 바와 같다:

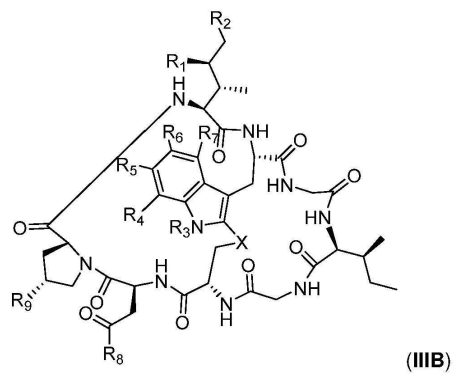
[0317] 화학식 (III)은 하기와 같다:



- [0318]
- [0319] 상기 식에서, R<sub>1</sub>은 H, OH, 또는 OR<sub>A</sub>이며;
- [0320] R<sub>2</sub>는 H, OH, 또는 OR<sub>B</sub>이며;
- [0321] R<sub>A</sub> 및 R<sub>B</sub>는, 존재할 때, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 임의적으로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬기를 형성하기 위해 결합되며;
- [0322] R<sub>3</sub>은 H 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0323] R<sub>4</sub>는 H, OH, OR<sub>D</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0324] R<sub>5</sub>는 H, OH, OR<sub>D</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0325] R<sub>6</sub>은 H, OH, OR<sub>D</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0326] R<sub>7</sub>은 H, OH, OR<sub>D</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0327] R<sub>8</sub>은 OH, NH<sub>2</sub>, 또는 OR<sub>D</sub>이며;
- [0328] R<sub>9</sub>는 H, OH, 또는 OR<sub>D</sub>이며;
- [0329] X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이며;
- [0330] R<sub>D</sub>는 임의적으로 치환된 알킬(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 임의적으로 치환된 헤테로알킬(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬), 임의적으로 치환된 알케닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐), 임의적으로 치환된 헤테로알케닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐), 임의적으로 치환된 알키닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐), 임의적으로 치환된 헤테로알키닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐), 임의적으로 치환된 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이다.
- [0331] 예를 들어, 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 유용한 아마톡신은 하기 화학식 (IIIA)에 따른 화합물을 포함한다:



- [0332]
- [0333] 상기 식에서, R<sub>1</sub>은 H, OH, 또는 OR<sub>A</sub>이며;
- [0334] R<sub>2</sub>는 H, OH, 또는 OR<sub>B</sub>이며;
- [0335] R<sub>A</sub> 및 R<sub>B</sub>는, 존재할 때, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 임의적으로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하기 위해 결합되며;
- [0336] R<sub>3</sub>은 H 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0337] R<sub>4</sub>는 H, OH, OR<sub>D</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0338] R<sub>5</sub>는 H, OH, OR<sub>D</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0339] R<sub>6</sub>은 H, OH, OR<sub>D</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0340] R<sub>7</sub>은 H, OH, OR<sub>D</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;
- [0341] R<sub>8</sub>은 OH, NH<sub>2</sub>, 또는 OR<sub>D</sub>이며;
- [0342] R<sub>9</sub>는 H, OH, 또는 OR<sub>D</sub>이며;
- [0343] X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이며;
- [0344] R<sub>D</sub>는 임의적으로 치환된 알킬(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 임의적으로 치환된 헤테로알킬(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬), 임의적으로 치환된 알케닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐), 임의적으로 치환된 헤테로알케닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐), 임의적으로 치환된 알키닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐), 임의적으로 치환된 헤테로알키닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐), 임의적으로 치환된 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이다.
- [0345] 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 유용한 아마톡신은 또한, 하기 화학식 (IIIB)에 따른 화합물을 포함한다:



[0346]

- [0347] 상기 식에서,  $R_1$ 은 H, OH, 또는  $OR_A$ 이며;
- [0348]  $R_2$ 는 H, OH, 또는  $OR_B$ 이며;
- [0349]  $R_A$  및  $R_B$ 는, 존재할 때, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 임의적으로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하기 위해 결합되며;
- [0350]  $R_3$ 은 H 또는  $R_D$ 이며;
- [0351]  $R_4$ 는 H, OH,  $OR_D$ , 또는  $R_D$ 이며;
- [0352]  $R_5$ 는 H, OH,  $OR_D$ , 또는  $R_D$ 이며;
- [0353]  $R_6$ 은 H, OH,  $OR_D$ , 또는  $R_D$ 이며;
- [0354]  $R_7$ 은 H, OH,  $OR_D$ , 또는  $R_D$ 이며;
- [0355]  $R_8$ 은 OH,  $NH_2$ , 또는  $OR_D$ 이며;
- [0356]  $R_9$ 는 H, OH, 또는  $OR_D$ 이며;
- [0357] X는  $-S-$ ,  $-S(O)-$ , 또는  $-SO_2-$ 이며;
- [0358]  $R_D$ 는 임의적으로 치환된 알킬(예를 들어,  $C_1-C_6$  알킬), 임의적으로 치환된 헤테로알킬(예를 들어,  $C_1-C_6$  헤테로알킬), 임의적으로 치환된 알케닐(예를 들어,  $C_2-C_6$  알케닐), 임의적으로 치환된 헤테로알케닐(예를 들어,  $C_2-C_6$  헤테로알케닐), 임의적으로 치환된 알키닐(예를 들어,  $C_2-C_6$  알키닐), 임의적으로 치환된 헤테로알키닐(예를 들어,  $C_2-C_6$  헤테로알키닐), 임의적으로 치환된 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이다.
- [0359] 본원에 기술된 바와 같이, 아마톡신은 예를 들어, 링커 모이어티(L)에 의해 항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 컨쥬게이팅될 수 있다(이에 따라, ADC를 형성함). 아마톡신 컨쥬게이션의 예시적인 방법 및 이러한 공정을 위해 유용한 링커는 표 3을 포함하여, 하기에 기술된다. 본원에 기술된 조성물 및 방법에 따라, 항체, 또는 항원-결합 단편에 컨쥬게이션하기 위해 유용한 예시적인 링커-함유 아마톡신은 본원에 인용된, 구조식 (I), (IA), (IB), (II), (IIA), 또는 (IIB)에 도시된다.
- [0360] 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 특정 항원에 특이적으로 결합하거나 이와 면역학적으로 반응성인 면역글로불린 분자를 지칭하고, 단일클론, 키메라 항체, 인간화된 항체, 헤테로컨쥬게이트 항체(예를 들어, 이중-, 삼중- 및 사중-특이적 항체, 이중체, 삼중체, 및 사중체)를 포함하지만 이로 제한되지 않는 유전적으로 조작되고 달리 변형된 형태, 및 예를 들어, Fab',  $F(ab')_2$ , Fab, Fv, rIgG, 및 scFv 단편을 포함하는 항체의 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0361] 본 발명의 항체는 일반적으로 단리되거나 재조합된다. "단리된"은 본원에서 사용될 때, 폴리펩티드, 예를 들어, 발현된 세포 또는 세포 배양물로부터 식별되고 분리되고/거나 회수된 항체를 지칭한다. 일반적으로, 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다. 이에 따라, "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 존재하지 않는 항체를 지칭한다. 예를 들어, CD117에 특이적으로 결합하는 단리된 항체에는 CD117과는 다른 항체를 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 존재하지 않는다.
- [0362] 달리 명시하지 않는 한 용어 "단일클론 항체"(mAb)는 무손상 분자뿐만 아니라 표적 단백질에 특이적으로 결합할 수 있는 항체 단편(예를 들어, Fab 및  $F(ab')_2$  단편을 포함함) 둘 모두를 포함함을 의미한다. 본원에서 사용되는 Fab 및  $F(ab')_2$  단편은 무손상 항체의 Fc 단편이 결합된 항체 단편을 지칭한다. 이러한 항체 단편의 예는 본원에 기술된다.
- [0363] 일반적으로, 항체는 중쇄 및 경쇄 함유 항원 결합 영역을 포함한다. 각 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 HCVR 또는 VH로서 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 이루어진다. 중쇄 불변 영역은 3가지 도메인, CH1, CH2 및 CH3으로 이루어진다. 각 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 LCVR 또는 VL로서 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 이루어진다.

경쇄 불변 영역은 하나의 도메인, CL로 이루어진다. VH, 및 VL 영역은 프레임워크 영역(FR)으로 불리워지는 더욱 보존된 영역에 산재된, 상보성 결정 부위(CDR)로 불리워지는, 초가변성의 영역으로 추가로 세분화될 수 있다. 각 VH 및 VL은 아미노-말단에서 카복실-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 이루어진다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포(예를 들어, 이펙터 세포) 및 전통적인 보체 시스템의 제1 성분(C1q)을 포함하는, 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다.

[0364] 본원에서 사용되는 "무손상" 또는 "전장" 항체는 디설파이드 결합에 의해 상호결합된 2개의 중쇄(H) 폴리펩티드 및 2개의 경쇄(L) 폴리펩티드를 갖는 항체를 지칭한다. 각 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 HCVR 또는 VH로서 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 이루어진다. 중쇄 불변 영역은 3가지 도메인, CH1, CH2 및 CH3으로 이루어진다. 각 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 LCVR 또는 VL로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 이루어진다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인, CL로 이루어진다. VH, 및 VL 영역은 프레임워크 영역(FR)으로 불리워지는 더욱 보존된 영역에 산재된, 상보성 결정 부위(CDR)로 불리워지는 초가변성의 영역으로 추가로 세분화될 수 있다. 각 VH 및 VL은 아미노-말단에서 카복실-말단으로 하기 순서로 배열된 3가지 CDR 및 4가지의 FR로 이루어진다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포(예를 들어, 이펙터 세포) 및 전통적인 보체 시스템의 제1 성분(C1q)을 포함하는, 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다.

[0365] 본원에서 사용되는 용어 "Fc", "Fc 영역," 및 "Fc 도메인"은 IgG 분자의 파파인 소화(papain digestion)에 의해 획득된 결정화 가능한 단편과 상호관련이 있는 IgG 항체의 부분을 지칭한다. Fc 영역은 디설파이드 결합에 의해 연결된 IgG 분자의 2개의 중쇄의 C-말단 절반을 포함한다. 이는 항원 결합 활성을 가지지 않고, FcRn 수용체를 포함하는, 보체 및 Fc 수용체를 위한 탄수화물 모이어티 및 결합 사이트를 함유한다. Fc 영역은 제2 불변 도메인 CH2(예를 들어, IgG1의 EU 위치 231-340에서의 잔기) 및 제3 불변 도메인 CH3(예를 들어, 인간 IgG1의 EU 위치 314-447에서의 잔기)를 함유한다. 본원에서 사용되는 Fc 영역은 "하부 힌지 영역"(예를 들어, IgG1의 EU 위치 233-239에서의 잔기)을 포함한다. Fc는 단리에서의 이러한 영역, 또는 항체, 항체 단편, 또는 Fc 융합 단백질의 문맥에서 이러한 영역을 지칭할 수 있다. 다형성은 EU 위치 270, 272, 312, 315, 356, 및 358을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 Fc 도메인에서의 위치의 수에서 관찰되었으며, 이에 따라, 본 출원에 제시된 서열과 당해 분야에 공지된 서열 간의 약간의 차이가 존재할 수 있다. 이에 따라, "야생형 IgG Fc 도메인" 또는 "WT IgG Fc 도메인"은 임의의 천연 발생 IgG Fc 영역(즉, 임의의 대립 유전자)을 지칭한다. 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4의 중쇄의 서열은 다수의 서열 데이터베이스에서, 예를 들어, Uniprot 데이터베이스(www.uniprot.org)에서 각각 기탁 번호 P01857 (IGHG1\_인간), P01859 (IGHG2\_인간), P01860 (IGHG3\_인간), 및 P01861 (IGHG1\_인간)로 확인될 수 있다. "WT" Fc 영역의 예는 SEQ ID NO: 183(Fc 영역을 함유한 중쇄 불변 영역을 제공함)에 제공된다.

[0366] 본원에서 사용되는 용어 "변형된 Fc 영역" 또는 "변종 Fc 영역"은 Fc 영역 내의 임의의 위치에 도입된 하나 이상의 아미노산 치환, 결실, 삽입 또는 변형을 포함하는 IgG Fc 도메인을 지칭한다.

[0367] 본원에서 사용되는 용어 "항원-결합 단편"은 표적 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 항체의 항원-결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다. 항체 단편은 예를 들어, Fab, F(ab')<sub>2</sub>, scFv, 이중체, 삼중체, 어피바디(affibody), 나노체, 아프타머, 또는 도메인 항체일 수 있다. 항체의 용어 "항원-결합 단편"을 포함하는 결합 단편의 예는 (i) Fab 단편, V<sub>L</sub>, V<sub>H</sub>, C<sub>L</sub>, 및 C<sub>H1</sub> 도메인으로 이루어진 일가 단편; (ii) F(ab')<sub>2</sub> 단편, 힌지 영역에서 디설파이드 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 함유한 이가 단편; (iii) V<sub>H</sub> 및 C<sub>H1</sub> 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 V<sub>L</sub> 및 V<sub>H</sub> 도메인으로 이루어진 Fv 단편; (v) V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 도메인을 포함하는 dAb; (vi) V<sub>H</sub> 도메인으로 이루어진 dAb 단편(예를 들어, Ward et al., Nature 341:544-546, 1989 참조); (vii) V<sub>H</sub> 또는 V<sub>L</sub> 도메인으로 이루어진 dAb; (viii) 단리된 상보성 결정 부위(CDR); 및 (ix) 합성 링커에 의해 선택적으로 결합될 수 있는 둘 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 6개의) 단리된 CDR의 조합을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 또한, Fv 단편의 2개의 도메인, VL 및 VH가 별도의 유전자에 의해 코딩되지만, 이러한 것은 일가 분자(단쇄 Fv(scFv)로서 공지됨)를 형성하도록 VL 및 VH 영역이 쌍을 이루는 단일 단백질 사슬로서 이루어질 수 있게 하는 링커에 의해 재조합 방법을 이용하여 결합될 수 있다[예를 들어, Bird et al., Science 242:423-426, 1988 및 Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883, 1988 참조]. 이러한 항체 단편은 당업자에게 공지된 통상적인 기술을 이용하여 획득될 수 있으며, 단편은 무손상 항체와 동일한 방식으로 유용성을 위해 스크리닝될 수 있다. 항원-결합 단편은 재조합 DNA



기술, 무손상 번역글로불린의 효소적 또는 화학적 절단에 의해, 또는 특정 경우에, 당해 분야에 공지된 화학적 펩티드 합성 절차에 의해 형성될 수 있다.

[0368] 본원에서 사용되는 용어 "항-CD117 항체" 또는 "CD117에 결합하는 항체"는 항체가 CD117을 표적화하는 데 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화력으로 CD117과 결합할 수 있는 항체를 지칭한다.

[0369] 본원에서 사용되는 용어 "이중특이적 항체"는 예를 들어, 단일클론, 종종 적어도 2개의 상이한 항원을 결합할 수 있는 인간 또는 인간화된 항체를 지칭한다. 예를 들어, 결합 특이성 중 하나는 조혈 줄기 세포 표면 항원, CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)에 관한 것일 수 있으며, 다른 것은 상이한 조혈 줄기 세포 표면 항원 또는 다른 세포 표면 단백질, 예를 들어, 특히 세포 성장을 강화시키는 신호전달 경로에 관여되는 수용체 또는 수용체 하위단위를 특이적으로 결합할 수 있다.

[0370] 본원에서 사용되는 용어 "상보성 결정 부위"(CDR)는 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 모두에서 발견되는 초가변 영역을 지칭한다. 가변 도메인의 더욱 고도로 보존된 부분은 프레임워크 영역(FR)으로서 지칭된다. 항체의 초가변 영역을 나타내는 아미노산 위치는 문맥 및 당해 분야에 공지된 다양한 정의에 따라 달라질 수 있다. 가변 도메인 내의 일부 위치는 이러한 위치가 한 세트의 기준 하에서 초가변 영역 외측에 있는 것으로 간주될 수 있지만 다른 세트의 기준 하에서 초가변 영역 외측에 있는 것으로 간주될 수 있는 하이브리드 초가변 위치로서 나타낼 수 있다. 이러한 위치 중 하나 이상은 또한, 연장된 초가변 영역에서 발견될 수 있다. 본원에 기술된 항체는 이러한 하이브리드 초가변 위치에서 변형을 함유할 수 있다. 천연 중쇄 및 경쇄 각각의 가변 도메인은 연결하여 루프를 형성하는, 주로 3개의 CDR에 의해 연결된 β-시트 구성을 채택하고 일부 경우에 β-시트 구조의 일부를 형성하는 4개의 프레임워크 영역을 함유한다. 각 사슬에서 CDR은 순서 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4에서 프레임워크 영역에 의해 매우 근접하여 함께 유지되며, 다른 항체 사슬로부터의 CDR과 함께, 항체의 표적 결합 사이트의 형성에 기여한다[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institute of Health, Bethesda, MD., 1987 참조]. 특정 구체예에서, 번역글로불린 아미노산 잔기의 넘버링은 달리 명시하지 않는 한, Kabat 등의 번역글로불린 아미노산 잔기 넘버링 시스템에 따라 수행된다(IMGT 및 Chothia를 포함하지만 이로 제한되지 않는 임의의 항체 넘버링 방식이 사용될 수 있음).

[0371] 본원에서 사용되는 용어 "컨디션(condition)" 및 "컨디션닝(conditioning)"은 환자가 조혈 줄기 세포를 함유한 이식체의 수용을 위해 준비되는 과정을 지칭한다. 이러한 절차는 예를 들어, 컨디션닝 절차 및 후속 조혈 줄기 세포 이식 후 환자로부터 단리된 혈액 샘플 내에서 살아 있는 조혈 줄기 세포의 양의 지속적인 증가로부터 추론되는 바와 같이 조혈 줄기 세포 이식의 생착을 증진시킨다. 본원에 기술된 방법에 따르면, 환자는 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)과 같은 조혈 줄기 세포에 의해 발현된 항원을 결합시킬 수 있는 ADC, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 환자에 대한 투여에 의한 조혈 줄기 세포 이식 치료법을 위해 컨디션닝될 수 있다. 본원에 기술된 바와 같이, 항체는 ADC를 형성하기 위해 세포 독소에 공유적으로 컨주게이팅될 수 있다. 조혈 줄기 세포 이식 치료법을 필요로 하는 환자에게 상기 항원 중 하나 이상을 결합시킬 수 있는 항체, 이의 항원-결합 단편, 또는 ADC의 투여는 예를 들어, 내인성 조혈 줄기 세포를 선택적으로 고갈시켜, 외인성 조혈 줄기 세포 이식에 의해 채워진 빈 공간을 생성시킴으로써 조혈 줄기 세포 이식편의 생착을 증진시킬 수 있다.

[0372] 본원에서 사용되는 용어 "컨주게이트"는 본원에 기술된 세포 독소와 같은 다른 분자의 적절한 반응성의 작용기와, 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 같은 하나의 분자의 반응성 작용기의 화학적 결합에 의해 형성된 화합물을 지칭한다. 컨주게이트는 서로 결합되는 2개의 분자들 사이의 링커를 포함할 수 있다. 컨주게이트의 형성을 위해 사용될 수 있는 링커의 예는 펩티드-함유 링커, 예를 들어, 천연 발생 또는 비천연 발생 아미노산, 예를 들어, D-아미노산을 함유한 것을 포함한다. 링커는 본원에 기술되고 당해 분야에 공지된 다양한 전략을 이용하여 제조될 수 있다. 여기에서 반응성 성분에 따라, 링커는 예를 들어, 효소 가수분해, 광분해, 산성 조건 하에서의 가수분해, 염기성 조건 하에서의 가수분해, 산화, 디설파이드 환원, 친핵성 절단, 또는 유기금속성 절단에 의해 절단될 수 있다[예를 들어, Leriche et al., Bioorg. Med. Chem., 20:571-582, 2012]. 상기 컨주게이트는 또한, 본원에서 "약물 항체 컨주게이트", "항체 약물 컨주게이트" 및 "ADC"로서 교호적으로 지칭된다.

[0373] 본원에서 사용되는 용어 "커플링 반응"은 각 치환체에 결합된 분자 단편을 (예를 들어, 공유적으로) 연결시키는 화학적 모이더티를 형성하기 위해 서로 반응하기에 적합한 둘 이상의 치환체가 반응하는 화학적 반응을 지칭한다. 커플링 반응은 당해 분야에 공지되거나 본원에 기술된 세포 독소와 같은 세포 독소인 단편에 결합된 반응성 치환체가 당해 분야에 공지되거나 본원에 기술된 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)에 대해 특이적인, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편과 같은, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편인 단편에 결합된 적합한 반응성 치환체와 반응하는 것을 포함한다. 적합한 반응성 치환체의 예는 친핵체/친전자체 쌍(예를 들어, 특히 티올/할로알킬 쌍, 아민/

카보닐 쌍, 또는 티올/ $\alpha, \beta$ -불포화된 카보닐 쌍), 디엔/친디엔체 쌍(예를 들어, 특히 아지드/알킨 쌍), 등을 포함한다. 커플링 반응은 비제한적으로, 티올 알킬화, 하이드록실 알킬화, 아민 알킬화, 아민 축합, 아미드화, 에스테르화, 디설파이드 형성, 고리화첨가(예를 들어, 특히 [4+2] 디엘스-알더 고리화첨가, [3+2] 위스겐 고리화첨가), 친핵성 방향족 치환, 친전자성 방향성 치환, 및 당해 분야에 공지되거나 본원에 기술된 다른 반응성 방식을 포함한다.

- [0374] 본원에서 사용되는 "CRU(경쟁적 재집단화 단위)"는 생체내 이식 후 검출될 수 있는, 장기 접목 줄기 세포의 수단의 단위를 지칭한다.
- [0375] 본원에서 사용되는 "약물-대-항체 비율" 또는 "DAR"은 ADC의 항체에 부착된, 세포 독소, 예를 들어, 아마톡신의 수를 지칭한다. ADC의 DAR은 1 내지 8의 범위일 수 있으며, 항체 상의 계통 사이트의 수에 따라 더 높은 로드가능하다. 이에 따라, 특정 구체예에서, 본원에 기술된 ADC는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8의 DAR을 갖는다.
- [0376] 본원에서 사용되는 용어 "공여자"는 수용자 내에 세포, 또는 이의 자손의 투여 전에 하나 이상의 세포가 단리되는 인간 또는 동물을 지칭한다. 하나 이상의 세포는 예를 들어, 조혈 줄기 세포의 집단일 수 있다.
- [0377] 본원에서 사용되는 용어 "이중체"는 2개의 폴리펩티드 사슬을 함유한 이가 항체를 지칭하는 것으로서, 여기서, 각 폴리펩티드 사슬은 동일한 펩티드 사슬 상에서  $V_H$  및  $V_L$  도메인의 분자내 연합을 가능하게 하기 위해 너무 짧은 링커(예를 들어, 5개의 아미노산으로 이루어진 링커)에 의해 연결된  $V_H$  및  $V_L$  도메인을 포함한다. 이러한 구성은 호모다имер 구조를 형성하기 위해 각 도메인이 다른 폴리펩티드 사슬 상에 상보적인 도메인과 쌍을 이루게 한다. 이에 따라, 용어 "삼중체"는 3개의 펩티드 사슬을 함유한 삼가 항체를 지칭하며, 이들 각각은 동일한 펩티드 사슬 내에서  $V_H$  및  $V_L$  도메인의 분자내 연합을 가능하게 하기 위해 매우 짧은 링커(예를 들어, 1 내지 2개의 아미노산으로 이루어진 링커)에 의해 연결된 하나의  $V_H$  도메인 및 하나의  $V_L$  도메인을 함유한다. 이의 기본 구조로 폴딩하기 위해, 이러한 방식으로 구성된 펩티드는 통상적으로 서로 공간적으로 근접하게 이웃 펩티드 사슬의  $V_H$  및  $V_L$  도메인을 정위시키기 위해 삼중화되었다[예를 들어, Holliger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-48, 1993 참조].
- [0378] 본원에서 사용되는 "이중 가변 도메인 번역글로불린("DVD-Ig")은 사가, 이중-표적화 단일 체제를 생성시키기 위해 링커를 통해 2개의 단일클론 항체의 표적-결합 가변 도메인을 결합시키는 항체를 지칭한다[예를 들어, Gu et al., Meth. Enzymol., 502:25-41, 2012 참조].
- [0379] 본원에서 사용되는 용어 "내인성"은 인간 환자와 같은 특정 유기체에서 자연적으로 발견되는 물질, 예를 들어, 분자, 세포, 조직, 또는 장기(예를 들어, 조혈 줄기 세포 또는 조혈 계통의 세포, 예를 들어, 거핵구, 혈전구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 근아세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 미세아교세포, 과립구, 단핵구, 파골 세포, 항원-제시 세포, 대식 세포, 수지상 세포, 자연살 세포, T-림프구, 또는 B-림프구)를 기술한다.
- [0380] 본원에서 사용되는 용어 "생각 가능성"은 세포가 자연적으로 순환하거나 이식에 의해 제공되든지 간에, 조직을 재집단화하는 조혈 줄기 및 전구 세포의 능력을 지칭한다. 이러한 용어는 세포의 조직 안착 및 고려되는 조직 내의 세포의 콜로니화와 같은 생각을 둘러싸거나 생각에 이르게 하는 모든 사건을 포함한다. 생각 효율 또는 생각률은 당업자에게 공지된 바와 같은 임의의 임상적으로 허용되는 파라미터를 이용하여 평가되거나 정량화될 수 있고, 예를 들어, 경쟁적 재집단화 단위(CRU)의 평가; 줄기 세포가 약착되거나 콜로니화되거나 접촉되는 조직(들)에서 마커의 도입 또는 발현; 또는 질병 진행, 조혈 줄기 및 전구 세포의 생존, 또는 수용자의 생존을 통해 대상체의 진행의 평가에 의한 것을 포함할 수 있다. 생각은 또한 이식후 기간 동안 말초 혈액에서 백혈구 카운트를 측정함으로써 결정될 수 있다. 생각은 또한, 골수 흡입물 샘플에서 공여자 세포에 의한 골수 세포의 회복을 측정함으로써 평가될 수 있다.
- [0381] 본원에서 사용되는 용어 "외인성"은 인간 환자와 같은 특정 유기체에서 자연적으로 발견되지 않는 물질, 예를 들어, 분자, 세포, 조직, 또는 장기(예를 들어,  $\alpha$  조혈 줄기 세포 또는 조혈 계통의 세포, 예를 들어, 거핵구, 혈전구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 근아세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 미세아교세포, 과립구, 단핵구, 파골 세포, 항원-제시 세포, 대식 세포, 수지상 세포, 자연살 세포, T-림프구, 또는 B-림프구)를 기술한다. 외인성 물질은 외부 공급원으로부터 유기체로 또는 이로부터 추출된 배양된 물질로 제공되는 것을 포함한다.
- [0382] 본원에서 사용되는 용어 "프레임워크 영역" 또는 "FW 영역"은 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 CDR에 인접한 아미노산 잔기를 포함한다. FW 영역 잔기는 예를 들어, 특히 인간 항체, 인간화된 항체, 단일클론 항체, 항체

단편, Fab 단편, 단쇄 항체 단편, scFv 단편, 항체 도메인, 및 이중특이적 항체에 존재할 수 있다.

[0383] 본원에서 사용되는 용어 "조혈 줄기 세포"("HSC")는 자기 재생되고 과립구 (예를 들어, 전골수구, 호중구, 호산구, 호염기구), 적혈구 (예를 들어, 망상 적혈구, 적혈구), 혈전구 (예를 들어, 거핵아구, 혈소판 생성 거핵구, 혈소판), 단핵구 (예를 들어, 단핵구, 대식세포), 수지상 세포, 미세아교세포, 파골세포, 및 림프구 (예를 들어, NK 세포, B-세포 및 T-세포)를 포함하지만 이로 제한되지 않는 다양한 계통을 함유한 성숙한 혈액 세포로 분화하는 능력을 갖는 미성숙 혈액 세포를 지칭한다. 이러한 세포는 CD34+ 세포를 포함할 수 있다. CD34+ 세포는 CD34 세포 표면 마커를 발현시키는 미성숙 세포이다. 인간에서, CD34+ 세포는 상기에 규정된 줄기 세포 성질을 갖는 세포의 하위집단을 포함할 것으로 여겨지며, 마우스에서, HSC는 CD34-이다. 또한, HSC는 또한, 장기 재집합화 HSC(LT-HSC) 및 단기 재집합화 HSC(ST-HSC)를 지칭한다. LT-HSC 및 ST-HSC는 기능적 가능성 및 세포 표면 마커 발현을 기초로 하여 분화된다. 예를 들어, 인간 HSC는 CD34+, CD38-, CD45RA-, CD90+, CD49F+, 및 lin- (CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD10, CD11B, CD19, CD20, CD56, CD235A를 포함하는 성숙한 계통 마커에 대해 네가티브)이다. 마우스에서, 골수 LT-HSC는 CD34-, SCA-1+, C-kit+, CD135-, Slamf1/CD150+, CD48-, 및 lin- (Ter119, CD11b, Gr1, CD3, CD4, CD8, B220, IL7ra를 포함하는 성숙한 계통 마커에 대해 네가티브)이며, ST-HSC는 CD34+, SCA-1+, C-kit+, CD135-, Slamf1/CD150+, 및 lin- (Ter119, CD11b, Gr1, CD3, CD4, CD8, B220, IL7ra를 포함하는 성숙한 계통 마커에 대해 네가티브)이다. 또한, ST-HSC는 항상성 조건 하에서 LT-HSC보다 덜 정제적이고 더욱 증식성이다. 그러나, LT-HSC는 더 큰 자기 재생 가능성(즉, 이러한 것은 성인기 내내 생존하고 연속적인 수용자를 통해 연속적으로 이식될 수 있음)을 가지며, ST-HSC는 제한된 자기 재생(즉, 이러한 것은 단지 제한된 기간 동안 생존하고, 연속적인 이식 가능성을 지니지 않음)을 갖는다. 임의의 이러한 HSC는 본원에 기술된 방법에서 사용될 수 있다. ST-HSC는 이러한 것이 매우 증식성이고 이에 따라 더욱 빠르게 분화된 자손을 발생시키기 때문에 특히 유용하다.

[0384] 본원에서 사용되는 용어 "조혈 줄기 세포 기능적 가능성"은 1) 다분화능(과립구 (예를 들어, 전골수구, 호중구, 호산구, 호염기구), 적혈구 (예를 들어, 망상 적혈구, 적혈구), 혈전구 (예를 들어, 거핵아구, 혈소판 생성 거핵구, 혈소판), 단핵구 (예를 들어, 단핵구, 대식세포), 수지상 세포, 미세아교세포, 파골세포, 및 림프구 (예를 들어, NK 세포, B-세포 및 T-세포)를 포함하지만 이로 제한되지 않는 다수의 상이한 혈액 계통으로 분화하는 능력을 지칭함), 2) 자기-재생(모 세포와 균등한 가능성을 갖는 딸 세포를 생성시키는 조혈 줄기 세포의 능력을 지칭하며, 또한, 이러한 능력은 고갈 없이 개체의 수명 내내 반복적으로 일어날 수 있음), 및 3) 조혈 줄기 세포 니치에 안착하고 생산적이고 지속적인 조혈을 대확립시키는 이식 수용자 내로 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손이 재도입되는 능력을 포함하는 조혈 줄기 세포의 기능적 성질을 지칭한다.

[0385] 본원에서 사용되는 용어 "인간 항체"는 인간 생식선 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하도록 의도된다. 인간 항체는 인간 생식선 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않은 아미노산 잔기를 포함할 수 있다(예를 들어, 시험관 내에서 또는 유전자 재배열 동안 랜덤 또는 부위-특이적 돌연변이 유발에 의해 또는 생체내에서 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이). 그러나, 본원에서 사용되는 용어 "인간 항체"는 마우스와 같은 다른 포유류 종의 생식선으로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 이식된 항체를 포함하도록 의도되지 않는다. 인간 항체는 인간 세포에서(예를 들어, 재조합 발현에 의해) 또는 비-인간 동물 또는 기능적으로 재배열된 인간 면역글로불린(예를 들어, 중쇄 및/또는 경쇄) 유전자를 발현시킬 수 있는 원핵 또는 진핵 세포에 의해 생성될 수 있다. 인간 항체가 단쇄 항체일 때, 이는 천연 인간 항체에서 발견되지 않는 링커 펩티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, Fv는 링커 펩티드, 예를 들어, 2 내지 약 8개의 글리신 또는 다른 아미노산 잔기를 함유할 수 있으며, 이는 중쇄의 가변 영역 및 경쇄의 가변 영역을 연결시킨다. 이러한 링커 펩티드는 인간 기원인 것으로 간주된다. 인간 항체는 인간 면역글로불린 서열로부터 유도된 항체 라이브러리를 사용하는 파지 디스플레이 방법을 포함하는 당해 분야에 공지된 다양한방법에 의해 제조될 수 있다. 인간 항체는 또한, 기능적 내인성 면역글로불린을 발현시킬 수 없지만 인간 면역글로불린 유전자를 발현시킬 수 있는 유전자도입 마우스를 사용하여 생성될 수 있다(예를 들어, PCT 공개문 WO 1998/24893호; WO 1992/01047호; WO 1996/34096호; WO 1996/33735호; 미국특허 제5,413,923호; 제5,625,126호; 제5,633,425호; 제5,569,825호; 제5,661,016호; 제5,545,806호; 제5,814,318호; 제5,885,793호; 제5,916,771호; 및 제5,939,598호 참조).

[0386] 본원에서 사용되는, 조혈 줄기 세포 이식을 "필요로 하는" 환자는 하나 이상의 혈액 세포 타입에서 결함 또는 결핍을 나타내는 환자뿐만 아니라 본원에 기술된 줄기 세포 장애, 자가면역 질환, 암, 또는 다른 병인을 갖는 환자를 포함한다. 조혈 줄기 세포는 일반적으로, 1) 다분화능(그리고, 이에 따라, 과립구 (예를 들어, 전골수구, 호중구, 호산구, 호염기구), 적혈구 (예를 들어, 망상 적혈구, 적혈구), 혈전구 (예를 들어, 거핵아구, 혈소판 생성 거핵구, 혈소판), 단핵구 (예를 들어, 단핵구, 대식세포), 수지상 세포, 미세아교세포, 파골세



포, 및 림프구 (예를 들어, NK 세포, B-세포 및 T-세포)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는 다수의 상이한 혈액 계통으로 분화할 수 있음), 2) 자기-재생(그리고 이에 따라, 모 세포와 균등한 가능성을 갖는 딸 세포를 생성시킴), 및 3) 조혈 줄기 세포 니치에 안착하고 조혈을 생산적이고 지속적인 조혈을 재확립시키는 이식 수용자 내에 재도입되는 능력을 나타낸다. 이에 따라, 조혈 줄기 세포는 생체내에서 세포의 결합 또는 결핍 집단을 재구성하기 위해 조혈 계통의 하나 이상의 세포 타입에서 결합이 있거나 결핍이 있는 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 환자는 암으로부터 고통을 받을 수 있으며, 결핍은 선택적으로 또는 비-특이적으로 암성 세포 집단을 고갈시키는 화학치료제 또는 다른 약제의 투여에 의해 야기될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 환자는 혈액색소병증(예를 들어, 비-악성 혈액색소병증), 예를 들어, 겸상 적혈구 빈혈, 지중해 빈혈, 판코니 빈혈, 무형성 빈혈, 및 위스콧트-알드리치 증후군으로부터 고통을 받을 수 있다. 대상체는 다에노신 데아미나아제 중증 복합형 면역결핍증(ADA SCID), HIV/AIDS, 이염색백색질 장애, 다이아몬드-블랙판 빈혈, 및 슈바크만-다이아몬드 증후군으로부터 고통을 받는 대상체일 수 있다. 대상체는 유전적 혈액 장애(예를 들어, 겸상 적혈구 빈혈) 또는 자가면역 장애를 가질 수 있거나 이에 의해 영향을 받을 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 대상체는 악성 종양, 예를 들어, 신경아세포종 또는 혈액암을 가질 수 있거나 이에 의해 영향을 받을 수 있다. 예를 들어, 대상체는 백혈병, 림프종, 또는 골수종을 가질 수 있다. 일부 구체예에서, 대상체는 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 다발성 골수종, 광범위 큰 B-세포 림프종, 또는 비-호지킨 림프종을 갖는다. 일부 구체예에서, 대상체는 골수형성이상 증후군을 갖는다. 일부 구체예에서, 대상체는 자가면역 질환, 예를 들어, 피부경화증, 다발성 경화증, 궤양성 대장염, 크론병, 제1형 당뇨병, 또는 본원에 기술된 다른 자가면역 병인을 갖는다. 일부 구체예에서, 대상체는 키메라 항원 수용체 T-세포(CART) 치료법을 필요로 한다. 일부 구체예에서, 대상체는 대사 축적 장애를 갖거나 달리 이에 의해 영향을 받는다. 대상체는 글리코겐 축적병, 뮤코다당증, 고세병, 혈러병, 스프링고리피드증, 이염색백색질 장애, 또는 본원에 개시된 치료 및 치료법으로부터 혜택을 받을 수 있고 비제한적으로, 중증 복합형 면역결핍증, 위스콧트-알드리치 증후군, 고면역글로불린 M (IgM) 증후군, चेडी악-히가시 질병, 유전성 림프조직구증, 골석화증, 골형성 부전증, 축적병, 중증성 지중해 빈혈, 겸상 적혈구 질병, 전신성 경화증, 전신 홍반성 루프스, 다발성 경화증, 소아 류마티스관절염 또는 문헌["Bone Marrow Transplantation for Non-Malignant Disease," ASH Education Book, 1:319-338 (2000), 이러한 문헌의 개시는 전문이 조혈 줄기 세포 이식 치료법의 투여에 의해 치료될 수 있는 병인에 관한 것으로서 본원에 참고로 포함됨]에 기술된 그러한 질병 또는 장애를 포함하는 임의의 다른 질병 또는 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 대사 장애로 고통을 받거나 달리 이에 의해 영향을 받을 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 조혈 줄기 세포 이식을 "필요로 하는" 환자는 상기 병인들 중 하나로 고통을 받거나 받지 않지만, 그럼에도 불구하고 조혈 계통 내의 하나 이상의 내인성 세포 타입, 예를 들어, 거핵구, 혈전구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 근아세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 미세아교세포, 과립구, 단핵구, 과골세포, 항원-제공 세포, 대식세포, 수지상 세포, 자연살 세포, T-림프구, 및 B-림프구의 감소된 수준(예를 들어, 달리 건강한 대상체와 비교하여)을 나타내는 한자일 수 있다. 당업자는 예를 들어, 당해 분야에 공지된, 다른 절차들 중에서, 유세포 분석 및 형광 활성화된 세포 분류(FACS) 방법에 의해 상기 세포 타입 또는 다른 혈액 세포 타입 중 하나 이상의 하나의 수준이 달리 건강한 대상체에 대해 감소되는지의 여부를 용이하게 결정할 수 있다.

- [0387] 본원에서 사용되는 용어 "수용자"는 이식체, 예를 들어, 조혈 줄기 세포의 집단을 함유한 이식체를 수용하는 환자를 지칭한다. 수용자에게 투여된 이식된 세포는 예를 들어, 자가, 동계, 또는 동종이계 세포일 수 있다.
- [0388] 본원에서 사용되는 용어 "샘플"은 대상체로부터 채취되는 시편(예를 들어, 혈액, 혈액 성분(예를 들어, 혈청 또는 혈장), 소변, 타액, 양수, 뇌척수액, 조직(예를 들어, 태반 또는 피부), 체장액, 용모막 용모 샘플, 및 세포)을 지칭한다.
- [0389] 본원에서 사용되는 용어 "scFv"는 항체로부터의 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인이 하나의 사슬을 형성하기 위해 연결된 단쇄 Fv 항체를 지칭한다. scFv 단편은 링커에 의해 분리된 항체 경쇄( $V_L$ )의 가변 영역(예를 들어, CDR-L1, CDR-L2, 및/또는 CDR-L3) 및 항체 중쇄( $V_H$ )의 가변 영역(예를 들어, CDR-H1, CDR-H2, 및/또는 CDR-H3)을 포함하는 단일 폴리펩티드 사슬을 함유한다. scFv 단편의  $V_L$  및  $V_H$  영역을 연결시키는 링커는 단백질생성 아미노산으로 이루어진 펩티드 링커일 수 있다. 대안적인 링커는 단백질생성 아미노산으로 이루어진 펩티드 링커일 수 있다. 대안적인 링커는 단백질 분해에 대한 scFv 단편의 내성을 증가시키기 위해(예를 들어, D-아미노산을 함유한 링커), scFv 단편의 용해도를 향상시키기 위해(예를 들어, 친수성 링커, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜-함유 링커 또는 반복하는 글리신 및 세린 잔기를 함유한 폴리펩티드), 분자의 생물물리학적 안정성을 개선시키기 위해(예를 들어, 분자내 또는 분자간 디설피이드 결합을 형성하는 시스테인 잔기를 함유한 링커), 또는 scFv 단편의 면역원성을 약화시키기 위해(예를 들어, 글리코실화 부위를 함유한 링커) 사용될 수 있다. 또한, 당업자에

의해, 본원에 기술된 scFv 분자의 가변 영역이 유도된 항체 분자로부터 아미노산 서열에서 달라지도록 변형될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 예를 들어, 보존적 치환 또는 아미노산 잔기의 변화를 야기시키는 뉴클레오티드 또는 아미노산 치환은 상응하는 항체에 의해 인식되는 항원에 결합하는 scFv의 능력을 보존하거나 향상시키기 위해 이루어질 수 있다(예를 들어, CDR 및/또는 프레임워크 잔기에서).

[0390] 본원에서 사용되는 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에 기술된 특정 질병 또는 질환에 대한 치료를 수용하는 인간과 같은 유기체를 지칭한다. 예를 들어, 환자, 예를 들어, 인간 환자는 외인성 조혈 줄기 세포의 생착을 증착시키기 위해 조혈 줄기 세포 이식 치료법 이전에 치료를 수용할 수 있다.

[0391] 본원에서 사용되는 구 "혈액으로부터 실질적으로 제거된"은 환자로 부터 단리된 혈액 샘플에서 치료제의 농도가 치료제가 통상적인 수단에 의해 검출되지 않게 (예를 들어, 치료제가 치료제를 검출하기 위해 이용되는 디바이스 또는 검정의 노이즈 문턱값을 초과하여 검출 가능하지 않게) 할때 환자에게서 치료제(예를 들어, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편)의 투여 후 시점을 지칭한다. 당해 분야에 공지된 다양한 기술, 예를 들어, 당해 분야에 공지되거나 본원에 기술된 ELISA-기반 검출 검정이 항체, 항체 단편, 및 단백질 리간드를 검출하기 위해 이용될 수 있다. 항체, 또는 항체 단편을 검출하기 위해 이용될 수 있는 추가적인 검정은 당해 분야에 공지된 것들 중에서, 면역침강 기술 및 면역블롯 검정을 포함한다.

[0392] 본원에서 사용되는 구 "줄기 세포 장애"는 광범위하게, 대상체의 표적 조직을 컨디셔닝함으로써 및/또는 표적 조직에서 내인성 줄기 세포 집단을 제거함으로써(예를 들어, 대상체의 골수 조직으로부터 내인성 조혈 줄기 또는 전구 세포 집단을 제거함으로써), 및/또는 대상체의 표적 조직에 줄기 세포를 접붙이거나 이식함으로써 치료되거나 치유될 수 있는 임의의 질병, 장애, 또는 질환을 지칭한다. 예를 들어, 제I형 당뇨병은 조혈 줄기 세포 이식에 의해 치료되는 것으로 나타났고, 본원에 기술된 조성물 및 방법에 따라 컨디셔닝으로부터 이익을 얻을 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법을 사용하여 치료될 수 있는 추가적인 장애는 비제한적으로, 겸상 적혈구 빈혈, 지중해 빈혈, 판코니 빈혈, 무형성 빈혈, 위스코트-알드리치 증후군, ADA SCID, HIV/AIDS, 이염색백색질 장애, 다이아몬드-블랙판 빈혈, 및 슈마크만-다이아몬드 증후군을 포함한다. 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 및/또는 조혈 줄기 세포 이식 방법을 이용하여 치료될 수 있는 추가적인 질병은 선천성 혈액 장애(예를 들어, 겸상 적혈구 빈혈) 및 자가면역 장애, 예를 들어, 피부경화증, 다발성 경화증, 궤양성 대장염, 및 크론병을 포함한다. 본원에 기술된 컨디셔닝 및/또는 이식 방법을 사용하여 치료될 수 있는 추가적인 질병은 악성 종양, 예를 들어, 신경아세포종 또는 혈액암, 예를 들어, 백혈병, 림프종, 및 골수종을 포함한다. 예를 들어, 암은 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 다발성 골수종, 광범위 큰 B-세포 림프종, 또는 비-호지킨 림프종일 수 있다. 본원에 기술된 컨디셔닝 및/또는 이식 방법을 사용하여 치료 가능한 추가적인 질병은 골수형성이상 증후군을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체는 대사 축적 장애를 갖거나 달리 이에 의해 영향을 받는다. 예를 들어, 대상체는 글리코겐 축적병, 뮤코다당증, 고세병, 혈러병, 스펅고리 피드증, 이염색백색질 장애, 또는 본원에 개시하는 치료 및 치료법으로부터 이익을 나타낼 수 있고 비제한적으로 중증 복합형 면역결핍증, 위스코트-알드리치 증후군, 고면역글로불린 M(IgM) 증후군, 체디악-히가시 질병, 유전성 림프조직구증, 골석화증, 골형성 부전증, 축적병, 중증성 지중해 빈혈, 겸상 적혈구 질병, 전신성 경화증, 전신 홍반성 루프스, 다발성 경화증, 소아 류마티스성 관절염 및 문헌["Bone Marrow Transplantation for Non-Malignant Disease," ASH Education Book, 1:319-338 (2000)]에 기술된 질병 또는 장애를 포함하는 임의의 다른 질병 또는 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 대상으로 고통을 받을 수 있거나 달리 이에 의해 영향을 받을 수 있으며, 이러한 문헌의 개시는 전문이 조혈 줄기 세포 이식 치료법의 투여에 의해 치료될 수 있는 병리에 관한 것으로서 본원에 참고로 포함된다.

[0393] 본원에서 사용되는 용어 "트랜스펙션"은 원핵 또는 진핵 숙주 세포 내에 외인성 DNA의 도입을 위해 통상적으로 이용되는 임의의 매우 다양한 기술, 예를 들어, 전기천공, 리포펙션, 칼슘-포스페이트 침전, DEAE-덱스트란 트랜스펙션, 등을 지칭한다.

[0394] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 질병 증상의 중증도 및/또는 빈도를 감소시키고 질병 증상 및/또는 상기 증상의 근본 원인을 제거하고 질병 증상 및/또는 이의 근본 원인의 빈도 또는 가능성을 감소시키고 질병에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 야기된 손상을 개선시키거나 교정시키는 것을 지칭한다. 유리하거나 요망되는 임상적 결과는 본원에 기술된 항체 컨디셔닝 치료법 및 후속 조혈 줄기 세포 이식 치료법 후에 환자에서 외인성 조혈 세포의 생착을 증진시키는 것을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 추가적인 유의한 결과는 컨디셔닝 치료법 및 환자에게 외인성 조혈 줄기 세포 이식의 후속 투여 후에 조혈 줄기 세포 이식을 필요로 하는 환자에서 조혈 줄기 세포의 세포 카운트 또는 상대적 농도의 증가를 포함한다. 본원에 기술된 치료법의 유의한 결과는 또한, 컨디셔닝 치료법 및 후속 조혈 줄기 세포 이식 치료법 이후에, 조혈 계통의 하나 이상의 세

포, 예를 들어, 거핵구, 혈전구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 근아세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 미세아교세포, 과립구, 단핵구, 과골 세포, 항원-제시 세포, 대식 세포, 수지상 세포, 자연살 세포, T-림프구, 또는 B-림프구의 세포 카운트 또는 상대적 농도의 증가를 포함할 수 있다. 추가적인 유의한 결과는 질병-유발 세포 집단, 예를 들어, 암 세포(예를 들어, CD117+ 백혈병 세포) 또는 자가면역 세포(예를 들어, CD117+ 자가면역 림프구, 예를 들어, 자가 항원과 교차 반응하는 T-세포 수용체를 발현시키는 CD117+ T-세포)의 집단 양의 감소를 포함할 수 있다. 본 발명의 방법이 장애를 예방하는 것에 관한 한, 용어 "예방하다"가 질병 상태가 완전히 저지될 것을 요구하지 않는 것으로 이해된다. 오히려, 본원에서 사용되는 용어 예방하는(preventing)은 본 발명의 화합물의 투여가 질병의 발병 전에 일어날 수 있도록 장애에 민감한 집단을 식별하는 당업자의 능력을 지칭한다. 이러한 용어는 질병 상태가 완전히 피한다는 것을 시사하는 것은 아니다.

[0395] 본원에서 사용되는 용어 "변형체" 및 "유도체"는 상호 교환 가능하게 사용되고, 화합물, 펩티드, 단백질, 또는 본원에 기술된 다른 물질의 천연 발생, 합성, 및 반-합성 유사체를 지칭한다. 화합물, 펩티드, 단백질, 또는 본원에 기술된 다른 물질의 변형체 또는 유도체는 본래 물질의 생물학적 활성을 보유하거나 개선시킬 수 있다.

[0396] 본원에서 사용되는 용어 "벡터"는 핵산 벡터, 예를 들어, 플라스미드, DNA 벡터, 플라스미드, RNA 벡터, 바이러스 또는 다른 적합한 레플리콘을 포함한다. 본원에 기술된 발현 벡터는 폴리뉴클레오티드 서열뿐만 아니라, 예를 들어, 단백질의 발현 및/또는 포유류 세포의 계통 내에 이러한 폴리뉴클레오티드 서열의 삽입을 위해 사용되는 추가적인 서열 구성요소를 함유할 수 있다. 본 발명의 항체 및 항체 단편의 발현을 위해 사용될 수 있는 특정 벡터는 유전자 전사를 유도하는, 조절 서열, 예를 들어, 프로모터 및 인핸서 영역을 함유한 플라스미드를 포함한다. 항체 및 항체 단편의 발현을 위한 다른 유용한 벡터는 이러한 유전자의 번역 속도를 향상시키거나 유전자 전사로부터 형성된 mRNA의 안정성 또는 핵 배출을 개선시키는 폴리뉴클레오티드 서열을 함유한다. 이러한 서열 구성요소는 발현 벡터 상에 수반되는 유전자의 효율적인 전사를 유도하기 위해 예를 들어, 5' 및 3' 비번역 영역 및 폴리아데닐화 신호 사이트를 포함할 수 있다. 본원에 기술된 발현 벡터는 또한, 이러한 벡터를 함유하는 세포의 선택을 위한 마커를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 함유할 수 있다. 적합한 마커의 예는 암피실린, 클로람페니콜, 카나마이신, 및 노르세오트리신과 같은 항생제에 대한 내성을 암호화하는 유전자를 포함한다.

[0397] 본원에서 사용되는 용어 "아실"은 -C(=O)R을 지칭하며, 여기서, R은 수소("알데하이드"), 본원에서 규정된 바와 같이, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이다. 비제한적인 예는 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 벤조일, 및 아크릴로일을 포함한다.

[0398] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 예를 들어, 사슬에 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 3차-펜틸, 헥실, 이소헥실, 등을 포함한다.

[0399] 본원에서 사용되는 용어 "알킬렌"은 직쇄 또는 분지쇄 이가 알킬기를 지칭한다. 이가 위치는 알킬 사슬 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다. 알킬렌의 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 이소프로필렌, 등을 포함한다.

[0400] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알킬"은 예를 들어, 사슬에서 1 내지 20개의 탄소 원자를 가지고 추가로 사슬에 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, 특히, 산소, 질소, 또는 황)를 함유한 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 지칭한다.

[0401] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알킬렌"은 직쇄 또는 분지쇄 이가 헤테로알킬기를 지칭한다. 이가 위치는 헤테로알킬 사슬 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다. 이가 위치는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있다.

[0402] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 예를 들어, 사슬에 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기를 지칭한다. 알케닐 기의 예는 비닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐, 3차-부틸레닐, 헥세닐, 등을 포함한다.

[0403] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐렌"은 직쇄 또는 분지쇄 이가 알케닐기를 지칭한다. 이가 위치는 알케닐 사슬 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다. 알케닐렌의 예는 에틸렌, 프로페닐렌, 이소프로페닐렌, 부테닐렌, 등을 포함한다.

[0404] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알케닐"은 예를 들어, 사슬에서 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖고 추가로 사슬에 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, 특히, 산소, 질소, 또는 황)를 함유한 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기를 지칭한다.

- [0405] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알케닐렌"은 직쇄 또는 분지쇄 이가 헤테로알케닐 기를 지칭한다 이가 위치는 헤테로알케닐 사슬 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다. 이가 위치는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있다.
- [0406] 본원에서 사용되는 용어 "알키닐"은 예를 들어, 사슬에 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알키닐 기를 지칭한다. 알키닐 기의 예는 프로파르길, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 등을 포함한다.
- [0407] 본원에서 사용되는 용어 "알키닐렌"은 직쇄 또는 분지쇄 이가 알키닐 기를 지칭한다. 이가 위치는 알키닐 사슬 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다.
- [0408] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알키닐"은 예를 들어, 사슬에 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖고 추가로 사슬에 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, 특히, 산소, 질소, 또는 황)를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알키닐 기를 지칭한다.
- [0409] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알키닐렌"은 직쇄 또는 분지쇄 이가 헤테로알키닐 기를 지칭한다. 이가 위치는 헤테로알키닐 사슬 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다. 이가 위치는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있다.
- [0410] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알킬"은 포화되고 예를 들어, 3 내지 12개의 탄소 고리 원자를 갖는, 모노사이클릭, 또는 융합된, 브릿징된, 또는 스피로 폴리사이클릭 고리 구조를 지칭한다. 사이클로알킬 기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸, 사이클로옥틸, 바이사이클로[3.1.0]헥산, 등을 포함한다.
- [0411] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알킬렌"은 이가 사이클로알킬 기를 지칭한다. 이가 위치는 고리 구조 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다. 사이클로알킬렌의 예는 사이클로프로필렌, 사이클로부틸렌, 사이클로펜틸렌, 사이클로헥실렌, 등을 포함한다.
- [0412] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클로알킬"은 포화되고 예를 들어, 고리 구조 당 33 내지 12개의, 탄소 원자 및 예를 들어, 특히 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 헤테로원자로부터 선택된 고리 원자를 갖는 모노사이클릭, 또는 융합된, 브릿징된, 또는 스피로 폴리사이클릭 고리 구조를 지칭한다. 고리 구조는 예를 들어, 탄소, 질소, 또는 황 고리 구성원 상에 하나 이상의 옥소 기를 함유할 수 있다. 헤테로사이클로알킬의 예는 일 예로서 그리고 비제한적으로, 디하이드로피리딘, 테트라하이드로피리딘(피페리딘), 테트라하이드로티오펜, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 비스-테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 피페라지닐, 퀴누클리디닐, 및 모르폴리닐을 포함한다.
- [0413] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클로알킬렌"은 이가 헤테로사이클로알킬 기를 지칭한다. 이가 위치는 고리 구조 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다.
- [0414] 본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 예를 들어, 6 내지 19개의 탄소 원자를 함유한 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 방향족 고리 시스템을 지칭한다. 아릴 기는 페닐, 플루오레닐, 나프틸, 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 이가 위치는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있다.
- [0415] 본원에서 사용되는 용어 "아릴렌"은 이가 아릴 기를 지칭한다. 이가 위치는 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다.
- [0416] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상의 고리 원자가 헤테로원자, 예를 들어, 질소, 산소, 또는 황인 모노사이클릭 헤테로방향족, 또는 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 융합-고리 헤테로방향족 기를 지칭한다. 헤테로아릴 기는 피리디닐, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아지닐, 1,2,3-트리아지닐, 벤조푸릴, [2,3-디하이드로]벤조푸릴, 이소벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤조트리아졸릴, 이소벤조티에닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴놀리지닐, 퀴나졸리닐, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐, 나프티리디닐, 피리도[3,4-b]피리디닐, 피리도[3,2-b]피리디닐, 피리도[4,3-b]피리디닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라졸릴, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀릴, 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀릴, 퓨리닐, 프테리디닐, 카바졸릴, 잔테닐, 벤조퀴놀릴, 등을 포함한다.
- [0417] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴렌"은 이가 헤테로아릴 기를 지칭한다. 이가 위치는 동일하거나 상이한 원



자 상일 수 있다. 이가 위치는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있다.

[0418] 개개 치환체의 정의에 의해 달리 제약하지 않는 한, 상기 화학적 모이어티, 예를 들어, "알킬", "알킬렌", "헤테로알킬", "헤테로알킬렌", "알케닐", "알케닐렌", "헤테로알케닐", "헤테로알케닐렌", "알키닐", "알키닐렌", "헤테로알키닐", "헤테로알키닐렌", "사이클로알킬", "사이클로알킬렌", "헤테로사이클로알킬", 헤테로사이클로알킬렌, "아릴", "아릴렌", "헤테로아릴", 및 "헤테로아릴렌" 기는 예를 들어, 1 내지 5개의, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬 아릴, 알킬 헤테로아릴, 알킬 사이클로알킬, 알킬 헤테로사이클로알킬, 아미노, 암모늄, 아실, 아실옥시, 아실아미노, 아미노카보닐, 알콕시카보닐, 우레이도, 카바메이트, 아릴, 헤테로아릴, 설퍼닐, 설퍼닐, 알콕시, 설퍼닐, 할로젠, 카복시, 트리할로메틸, 시아노, 하이드록시, 머캅토, 니트로, 등으로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 임의적으로 치환될 수 있다. 통상적인 치환체는 -X, -R, -OH, -OR, -SH, -SR, NH<sub>2</sub>, -NHR, -N(R)<sub>2</sub>, -N<sup>+</sup>(R)<sub>3</sub>, -CX<sub>3</sub>, -CN, -OCN, -SCN, -NCO, -NCS, -NO, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NC(=O)H, -NC(=O)R, -C(=O)H, -C(=O)R, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(R)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, -SO<sub>3</sub>H, -S(=O)<sub>2</sub>R, -OS(=O)<sub>2</sub>OR, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, -S(=O)R, -OP(=O)(OH)<sub>2</sub>, -OP(=O)(OR)<sub>2</sub>, -P(=O)(OR)<sub>2</sub>, -PO<sub>3</sub>, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -C(=O)X, -C(=S)R, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R, -CO<sub>2</sub><sup>-</sup>, -C(=S)OR, -C(=O)SR, -C(=S)SR, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(R)<sub>2</sub>, -C(=S)NH<sub>2</sub>, -C(=S)N(R)<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, 및 -C(=NR)N(R)<sub>2</sub>를 포함하지만, 이로 제한되지 않으며, 여기서, 각 X는 독립적으로 각 경우에, F, Cl, Br 및 I로부터 선택되며, 각 R은 독립적으로 알킬, 아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴, 보호기 및 프로드러그 모이어티로부터 선택된다. 기가 "임의적으로 치환된" 것으로서 기술된 경우에, 그러한 기는 각 경우에 대해 독립적으로, 상기 치환체 중 하나 이상으로 치환될 수 있다. 치환은 이웃하는 치환체가 예를 들어, 보호기를 제공하기 위해 고리 단합에 의해 형성된, 락탐, 락톤, 사이클릭 무수물, 아세탈, 헤미아세탈, 티오아세탈, 아미날, 및 헤미 아미날을 형성하기 위해 고리 단합, 예를 들어, 인접한 작용성 치환체의 고리 단합되는 상황을 포함할 수 있다.

[0419] 특정 라디칼 명명 규칙이 문맥에 따라 모노-라디칼 또는 디-라디칼을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 치환체가 분자의 나머지에 2개의 부착점을 필요로 한 경우에, 치환체가 디-라디칼인 것으로 이해된다. 예를 들어, 2개의 부착점을 필요로 하는 알킬로서 식별된 치환체는 디-라디칼, 예를 들어, -CH<sub>2</sub><sup>-</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub><sup>-</sup>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub><sup>-</sup>, 등을 포함한다. 다른 라디칼 명명 규칙은 라디칼이 디-라디칼, 예를 들어, "알킬렌," "알케닐렌," "아릴렌," "헤테로사이클로알킬렌," 등이라는 것을 명확하게 나타낸다.

[0420] 치환체가 디-라디칼로서 묘사되는 경우에(즉, 분자의 나머지에 2개의 부착점을 갖는 경우에), 치환체는 달리 명시하지 않는 한 임의의 방향 구성으로 부착될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0421] **항-CD117 항체**

[0422] 본 발명은 부분적으로 치료 목적을 위해 유용한 신규한 항-CD117 항체 및 이의 항원-결합 부분의 발견을 기초로 한다. 본 발명은 또한, 부분적으로, GNNK+ CD117과 같은 CD117과 결합할 수 있는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편이 (i) CD117+ 세포에 의해 특징되는 암(예를 들어, 급성 골수성 백혈병 또는 골수형성이상 증후군) 및 자가면역 질병을 치료하고 (ii) 이식 치료법을 필요로 하는 환자에서 이식된 조혈 줄기 세포의 생착을 증진시키기 위해 단독 치료제로서 또는 ADC로서 사용될 수 있다는 발견을 기초로 한 것이다. 이러한 치료 활성은 예를 들어, 암 세포, 자가면역 세포, 또는 조혈 줄기 세포와 같은 세포의 표면 상에서 발견된 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)에 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 결합시키고, 후속하여 세포 사멸을 유도함으로써 야기될 수 있다. 내인성 조혈 줄기 세포의 고갈은 이식된 조혈 줄기 세포가 안착할 수 있는 niches를 제공하고, 후속하여, 생산적 조혈을 확립시킬 수 있다. 이러한 방식으로, 이식된 조혈 줄기 세포는 본원에 기술된 줄기 세포 장애로 고통 받는 인간 환자와 같은 환자에서 성공적으로 이식될 수 있다.

[0423] GNNK+ CD117을 결합시킬 수 있는 것을 포함하는, 인간 CD117(또한 c-Kit로서 지칭됨, mRNA NCBI 참조 서열: NM\_000222.2, 단백질 NCBI 참조 서열: NP\_000213.1)을 결합시킬 수 있는 항체 및 항원-결합 단편은 조혈 줄기 세포 이식 치료법을 위해 환자를 컨디셔닝시키기 위해 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있다. 집단의 상당한 백분율에서 CD117의 암호 영역 또는 세포의 도메인에 영향을 미치는 다형성은 비-중양 적응증에서 현재 잘 알려져 있지 않다. 확인된 CD117의 적어도 4개의 아이소형이 존재하며, 추가적인 아이소형의 가능성은 중양 세포에서 발견된다. CD117 아이소형 중 2개는 단백질의 세포내 도메인 상에 위치되며, 2개는 외부 막근 접 영역에 존재한다. 2개의 세포의 아이소형, 즉 GNNK+ 및 GNNK-는 4개의 아미노산 서열의 존재(GNNK+) 또는 부재(GNNK-)가 다르다. 이러한 아이소형은 리간드(SCF)에 대해 동일한 친화력을 갖는 것으로 보고되었지만, GNNK-

아이소형에 대한 리간드 결합은 내재화 및 분해를 증가시키는 것으로 보고되었다. GNNK+ 아이소형은, 이러한 아이소형에 대해 생성된 항체가 GNNK+ 및 GNNK- 단백질을 포함할 것이기 때문에, CD117과 결합할 수 있는 항체를 생성시키기 위해 면역원으로 사용될 수 있다.

[0424]

본 개시는 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열이 표 1, 표 6, 표 8, 및 표 16에 제공된 신규한 항-CD117 항체를 제공한다. 이에 따라, 본 개시에는 SEQ ID No: 7 내지 168에 기술된 결합 영역(중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역)을 포함하는 항-CD117 항체 약물 컨주게이트가 포함된다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 9의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 11의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 12의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 25의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 31의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 32의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 37의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 32의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영



을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 94의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 95의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 96의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0425]

일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 97의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 97의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 143의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 144의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 151의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 152의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 143의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 156의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 158의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 156의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 160의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 152의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 98의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 99의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 99의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 100의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 98의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 101의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 98의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 102의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0426]

일 구체예에서, 항체는 표 1에 기술된 바와 같은 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 무손상 항체이다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체는 짧은 반감기를 갖도록 조작된다.



[0427] 표 1. 항체 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

항체명	사슬의 타입	아미노산 서열
HC-1	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTSAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-1	hKappa	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGVSSALAWYQQKPGKAP KLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QFNYSYPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 8)
HC-2	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTSAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-2	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRDLGWYQQKPGKAP KLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QFNYSYPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 9)
HC-3	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTSAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-3	hKappa	AIRMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLAWYQQKPGKTP KLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QFNYSYPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 10)
HC-4	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTSAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-4	hKappa	AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLAWYQQKPGKAP KLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QFNYSYPLTFGGGKVDIK (SEQ ID NO: 11)
HC-5	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTSAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-5	hKappa	NIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQAISDYLAWFQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QLNSYPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 12)

[0428]

항체명	사슬의 타입	아미노산 서열
HC-6	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTVISAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-6	hKappa	AIRMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGIGGALAWYQQKPGNAP KVLVYDASTLESGVPSRFSGGGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQFNSYPLTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 13)
HC-7	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTVISAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-7	hKappa	DIAMTQSPSSLSAFVGDRTVITCRASQGIISLAWYQQKPGKAPK LLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQ FNSYPLTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 14)
HC-8	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTVISAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-8	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISSALAWYQQKAGKAP KVLISDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QFNGYPLTFGGGKVDIK (SEQ ID NO: 15)
HC-9	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTVISAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-9	hKappa	AIRMTQSPSSLSASVGDRTVITCQASQGIRNDLGWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDIATYYCQQ FNSYPLTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 16)
HC-10	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTVISAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-10	hKappa	NIQMTQSPSSLSTSVGDRTVITCRASQGIIGTSLAWYQQKPGKPP KLLIYDASSLESGVPSRLSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QSNSYPITFGGTRLEIK (SEQ ID NO: 17)
HC-11	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK

[0429]

항체명	사슬의 타입	아미노산 서열
		GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGV TISAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-11	hKappa	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGDYLTWYQQKPGKAPK VLIYGASSLQSGVPPRFSGSGSGTDFLTIVSSLQPEDFATYYCQ QLNSYPLTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 18)
HC-12	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGV TISAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-12	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGV RSTLAWYQQKPGKAP KLLIYDASILESGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQQ FNGYPLTFGGGTRLEIK (SEQ ID NO: 19)
HC-13	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGV TISAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-13	hKappa	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAP KLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQ QFNYSYPLTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 20)
HC-14	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGV TISAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-14	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSFLAWYQQKPGKAPK LLIYDASTLQSGVPSRFSGSASG TDFLTITSSLQPEDFATYYCQQ LNGYPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 21)
HC-15	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGV TISAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-15	hKappa	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWYQQKPGIGPK LLIYDASTLESGVPARFSGSGSRTDFLTITSLQPEDFATYYCQQ FNGYPLTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 22)
HC-16	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGV TISAGKSISTAYLQWSSLKA

[0430]

항체명	사슬의 타입	아미노산 서열
		SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWQQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-16	hKappa	AIQLTQSPSSLASVSGDRVTITCRASQGITSALAWYQEKPQKAPN LLIYDASSLESGVPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ LNSYPLTFGGGKVDIK (SEQ ID NO: 23)
HC-17	hIgG1	QIQLVQSGPELRKPGESVKISCKASGYTFTDYAMYVWKQAPGK GLKWMGWINTYTGKPTYADDFKGRFVFSLEASANTANLQISNLK NEDTATYFCARARGLVDDYVMDAWGQGSVTVSS (SEQ ID NO: 24)
LC-17	hLambda	SYELIQPPSASVTLGNTVSLTCVGDLSKRYAQWYQQKPKDKTIV SVIYKDSERPSGISDRFSGSSGTTATLTIHGTAEDEADYYCLST YSDDNLPVFGGKLTVL (SEQ ID NO: 25)
HC-18	hIgG1	EVQLQQYGAELGKPGTSVRLSCKVSGYNIRNTYIHVVNQRPGE GLEWIGRIDPTNGNTISAEKFKTKATLTADTSSHTAYLQFSQLKS DDTAIFYCALNYEGYADYWGQGVMTGSS (SEQ ID NO: 26)
LC-18	hKappa	DIQMTQSPSFLSASVSGDRVTINCKASQNKYLNWYQQKVGGEAP KRLIFKTNLQGTGIPSRFSGSGSDTYTLTISSLQTEDVATYFCFQ YNIQYTFGAGTKVELK (SEQ ID NO: 27)
HC-19	hIgG1	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSISSNYRWNWIRKFPGN KVEWMGYINSAGSTNYPNPSLKSRIKSMTRDTSKNQFFLQVNSVTT EDTATYYCARSLRGYITDYSGFFDYWGQGVMTVSS (SEQ ID NO: 28)
LC-19	hKappa	DIRMTQSPASLSASLGETVNIECLASEDIFSDLAWYQQKPGKSPQ LLIYNANSLQNGVPSRFSGSGSGLTRYSLKINSLQSEVATYFCQ QYKNYPLTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 29)
HC-20	hIgG1	EVQLQQYGAELGKPGTSVRLSCKLSGYKIRNTYIHVVNQRPGK GLEWIGRIDPANGNTIYAEKFKSKVTLTADTSSNTAYMQLSQLKS DDTALYFCAMNYEGYEDYWGQGVMTVSS (SEQ ID NO: 30)
LC-20	hKappa	DIQMTQSPSFLSASVGSVTINCKASQNKYLNWYQQKLGGEAP KRLIHKDLSLQGTGIPSRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDVATYFCFQ YKSGFMFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 31)
HC-21	hIgG1	QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKASGYTFTDYAVYVVIQAPGKGL KWMGWINTYTGKPTYADDFKGRFVFSLETSASTANLQISNLKNE DTATYFCARGAGMTKDYVMDAWGRGLVTVS (SEQ ID NO: 32)
LC-21	hLambda	SYELIQPPSASVTLGNTVSLTCVGDLSKRYAQWYQQKPKDKTIV SVIYKDSERPSDISDRFSGSSGTTATLTIHGTAEDEADYYCLST

[0431]

항체명	사슬의 타입	아미노산 서열
		YSDNLPVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 33)
HC-22	hIgG1	QVQLKESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFSLTSYLVHVVRRQPPGK TLEWVGLMWNVDGDTSYNSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMHS AEDTATYYCARESNGFTYWGHTLTVSS (SEQ ID NO: 34)
LC-22	hKappa	DIQMTQSPASLSASLEEIVTITCKASQGIDDLRWYQQKPKGSPQ LLIYDVTRLADGVPSRFSRSGTQYSLKISRQVADSGIYYCLQ SYSTPYTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 35)
HC-23	hIgG1	EVQLQQYGAELGKPGTSVRLSCKVSGYNIRNTYIHWVHQRPGE GLEWIGRIDPTNGNTISAEEKSKATLTADTSSNTAYMQFSQLKS DDTAIFYCAMNYEGYADYWGQGMVTVSS (SEQ ID NO: 36)
LC-23	hKappa	DIQMTQSPSFLSASVGDRLTINCKASQNKYLNWYQQKLGEP KRLIFKTNLQGTGIPSRFSRSGSDYTLTISSLPEDVATYFCFQ YNIGFTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 37)
HC-24	hIgG1	EVQLVESGGGLVQSGRSLKLSCAASGFTVSDYMAWVRQAPTK GLEWVATINVDGTTIYRDSVKGRFTISRDNKSTLYLQMDSLR SEDTATYYCARHGDYGYHYGAYFDYWGQGMVTVSS (SEQ ID NO: 38)
LC-24	hKappa	DIVLTQSPALAVSLGQRATISCRASQTVLSGYNLIHWYQQRTGQ QPKLLIYRASNLAPGIPARFSGSGSDFTLTISPVSDDIATYYC QQSRESWTFGGGTNLEMK (SEQ ID NO: 39)
HC-25	hIgG1	QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKASGYTFTDYAIHWVVKAPGQG LRWMAWINTETGKPTYADDFKGRFVFSLEASASTAHLQISNLKN EDTATFFCAGGSHWFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 40)
LC-25	hLambda	SYELIQPPSASVTLNENTVITCSGDELSENKYAHWYQQPKDKTILE VIYNDSEPSGISDRFSGSSGTTAILTIRDAQAEDAAYYCLSTF SDDDLPIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 41)
HC-26	hIgG1	QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKASGYTFTDYAVYVVIQAPGKGL KWMGWINTYTGKPTYADDFKGRFVFSLETSASTANLQISNLKNE DTATYFCARGAGMTKDYVMDAWGRGVLTVS (SEQ ID NO: 32)
LC-26	hLambda	SYELIQPPSTSVTLGNTVSLTCVGNELPKRYAYWFQQKPDQSIV RLIYDDRRPSGISDRFSGSSGTTATLTIRDAQAEDAAYYCHS TYTDDKVPIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 42)
HC-27	hIgG1	EVQLVESGGGLVQPGRSMKLSCKASGFTFSNYDMAWVRQAPT RGLWVASISYDGITAYYRDSVKGRFTISRDNKSTLYLQLVSLR SEDTATYYCTTEGGYVYSGPHYFDYWGQGMVTVSS (SEQ ID NO: 43)

[0432]



항체명	사슬의 타입	아미노산 서열
LC-27	hKappa	DIQMTQSPSSMSVSLGDTVTITCRASQDVGIFVNWVQKPKGRSP RRMIYRATNLADGVPSRFSGSRSGSDYSLTISSLESEVDVADYHC LQYDEFPRTFGGGKLELK (SEQ ID NO: 44)
HC-28	hlgG1	EVQLQQYGAELGKPGTSVRLSCKVSGYKIRNTYIHVVNQRPVK GLEWIGRIDPANGNTIYAEKFKSVTLTADTSSNTAYMQLSQLKS DDTALYFCAMNYEGYEDYWGQGMVTVSS (SEQ ID NO: 45)
LC-28	hKappa	DIQMTQSPSFLSASVGDVSTINCKASQNKYLNWYQQKLGKAP KRLIHKTNSLQPGFPSRFSGSGSDYTLTISSLQPEDVAAYFCF QYNSGFTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 46)
HC-29	hlgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYIHWVRQAPGQ GLEWMGWMNPHSGDTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGLVTVSSAS (SEQ ID NO: 47)
LC-29	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDVSTITCRASQIGNELGWYQQKPKGAP KLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QYDNLPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 48)
HC-30	hlgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTGYLHWVRQAPG QGLEWMGWINPNSGDTNYAQNFQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSEDTAVYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGLVTVSSAS (SEQ ID NO: 49)
LC-30	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDVSTITCRASQIRNDLGWYQQKPKGAP KLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QLNGYPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 50)
HC-31	hlgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTGYLHWVRQAPG QGLEWMGWINPNSGGTNYAQNFQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSEDTAVYYCARHGRGYEGYEGAFDIWGQGLVTVSSAS (SEQ ID NO: 51)
LC-31	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDVSTITCRASQIRNDLGWYQQKPKGAP KLLIYDASELETGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QLNGYPITFGGKVEIK (SEQ ID NO: 52)
HC-32	hlgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYIHWVRQAPGQ GLEWMGWLNPSSGGTNYAQNFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARHGRGYDGYEGAFDIWGQGLVTVSSAS (SEQ ID NO: 53)
LC-32	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDVSTITCRASQIRNDLGWYQQKPKGAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQ

[0433]

항체명	사슬의 타입	아미노산 서열
		QLNGYPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 54)
HC-33	hlgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFSTYYMHVWRQAPG QGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMKLSSL RSEDTAVYYCARHGRGYEGYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS (SEQ ID NO: 55)
LC-33	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRDDLGWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QANGFPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 56)
HC-34	hlgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTGYYIHVWRQAPGQ GLEWMGIINPSGGNTNYAQNFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSL RSEDTAVYYCARHGRGYNAYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS (SEQ ID NO: 57)
LC-34	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QVNGYPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 58)
HC-35	hlgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGGTFSSYAIWVRQAPGQ GLEWMGVINPTVGGANYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSL RSEDTAVYYCARHGRGYNEYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS (SEQ ID NO: 59)
LC-35	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISDYLNWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QGNFPLTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 60)
HC-36	hlgG1	QVQLVQSGAEVKKLGASVKVCKASGYTFSSYYMHVWRQAPG QGLEWMGVINPAGTNAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSL LRSEDTAVYYCARHGRGYEGYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS (SEQ ID NO: 61)
LC-36	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAP KLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QLNGYPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 50)
HC-37	hlgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYMHVWRQAPG QGLEWMGWINPTGGGTNYAQNFQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSEDTAVYYCARHGRGYEGYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS (SEQ ID NO: 62)
LC-37	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDVSWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QLSGYPITFGGQTKLEIK (SEQ ID NO: 63)

[0434]

항체명	사슬의 타입	아미노산 서열
HC-38	hIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYIHWVRQAPGQ GLEWMGMINPSSGGSTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDVAVYYCARHGRGYNDYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS (SEQ ID NO: 64)
LC-38	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQISDWLAWYQQKPGKAP KLLIYEASNLEGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QANSFPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 65)
HC-39	hIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYIFSAYYIHWVRQAPGQ GLEWMGIINPSSGGSTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDVAVYYCARHGRGYGGYEGAFDIWDQGLTVTVSSAS (SEQ ID NO: 66)
LC-39	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIGDYVAWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QLNGYPITFGQGTREIK (SEQ ID NO: 67)
HC-40	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIPDDSDTRYSPSFQGVTVISVDKSNSTAYLQWSSLK ASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS (SEQ ID NO: 68)
LC-40	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTYFTLTISLQPEDFATYYCQ QGASFPITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 69)
HC-41	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGSFPNSWIAWVRQMPGK GLEWMGIIPSDSDTRYSPSFQGVTVISADKSISTAYLQWSSLEA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS (SEQ ID NO: 70)
LC-41	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAP KLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QLNSYPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 71)
HC-42	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFDSYWIGWVRQMPGK GLEWMGIMYPGSDSDTRYSPSFQGVTVISADKSISTAYLQWSSLK ASDTAMYYCARHGRGYNAYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS (SEQ ID NO: 72)
LC-42	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSINNWLAWYQQKPGKAP KLLIYDAFILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQ LNSYPLTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 73)
HC-43	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNWIWVRQMPGKG

[0435]



항체명	사슬의 타입	아미노산 서열
		LEWMGIIYPGDSETRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKAS DTAMYYCARHGRGYGYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS (SEQ ID NO: 74)
LC-43	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISDNLNWIYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QAISFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 75)
HC-44	hlgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYNFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGVIPDDSETRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLK ASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS (SEQ ID NO: 76)
LC-44	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASRDIRDDLWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 77)
HC-45	hlgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFNTYIGWVRQMPGK LEWMGIIYPGDSGTRYSPSFQGGQVTISADKAISTAYLQWSSLKAS DTAMYYCARHSRGNNGYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS (SEQ ID NO: 78)
LC-45	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QANSFPVTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 79)
HC-46	hlgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYNFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIHPADSDTRYNPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS (SEQ ID NO: 80)
LC-46	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRVSGISSYLAWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 81)
HC-47	hlgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFSNYWIAWVRQMPGK GLEWMGIIYPDNDTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYDGYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS (SEQ ID NO: 82)
LC-47	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRSDLAWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QANSFPLSFGGKVEIK (SEQ ID NO: 83)
HC-48	hlgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFASYWIGWVRQMPGK GLEWMGITYPGDSETRYNPSQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA

[0436]

항체명	사슬의 타입	아미노산 서열
		SDTAMYYCARHGRGYGGYEGAFDIWGQGTTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 84)
LC-48	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQ QANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 85)
HC-49	hlgG1	EVQLVQSGAEVKKPGEESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGVVTSADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 86)
LC-49	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSSINLAWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQ QTNFPLTFGGGTRLEIK (SEQ ID NO: 87)
HC-74	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGEESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGVVTSAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-74	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGVISALAWYQQKPGKAP KLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQ QFNYSYPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 88)
HC-75	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGEESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGVVTSAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-75	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRSALAWYQQKPGKAP KLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQ QFNYSYPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 89)
HC-76	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGEESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGVVTSAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-76	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGVGSALAWYQQKPGKAP KLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQ QFNYSYPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 90)
HC-77	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGEESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGVVTSAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)

[0437]

항체명	사슬의 타입	아미노산 서열
		NO: 7)
LC-77	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGVISALAWYQQKPGKAP KLLIYDASILESGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ FNSYPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 91)
HC-78	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGVVTSAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-78	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGVISALAWYQQKPGKAP KLLIYDASILESGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ FNSYPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 92)
HC-79	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGVVTSAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-79	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGVISALAWYQQKPGKAP KLLIYDASILESGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ FNSYPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 93)
HC-80	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGVVTSAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-80	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGVISALAWYQQKPGKAP KLLIYDASILESGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ FNSYPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 94)
HC-81	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGVVTSAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-81	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGVISALAWYQQKPGKAP KLLIYDASTLESGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QFNSYPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 95)
HC-82	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGVVTSAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)

[0438]

항체명	사슬의 타입	아미노산 서열
LC-82	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGIRSALAWYQQKPGKAP KLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QFNYSYPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 96)
HC-83	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTSAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-83	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGVGSALAWYQQKPGKAP KLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QFNYSYPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 97)
HC-84	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTSAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-84	hKappa	DIQLTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGVGSALAWYQQKPGKAP KLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QFNYSYPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 97)
HC-245	hlgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTSADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGLGYNGYEGAFDIWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 98)
LC-245	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGGISALAWYQQKPGKAP KLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QFNQYPLTFGQGTREIK (SEQ ID NO: 99)
HC-246	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTSAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-246	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGGISALAWYQQKPGKAP KLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QFNQYPLTFGQGTREIK (SEQ ID NO: 99)
HC-247	hlgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTSAGKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-247	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASRGISDYLAWYQQKPGKAP

[0439]

항체명	사슬의 타입	아미노산 서열
		KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QANSFPITFGQGTREIK (SEQ ID NO: 100)
HC-248	hlgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTSADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGLGYNGYEGAFDIWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 98)
LC-248	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGGISALAWYQQKPGKAP KLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QLNGYPLTFGQGTREIK (SEQ ID NO: 101)
HC-249	hlgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTSADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARHGLGYNGYEGAFDIWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 98)
LC-249	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGGISALAWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QLNGYPLTFGQGTREIK (SEQ ID NO: 102)

[0440]

[0441]

상술된 특정 서열의 중쇄 및 경쇄 영역에 해당하는 핵산 서열은 표 2에 제공된다.

[0442]

표 2. 중쇄 및 경쇄 항체 가변 영역 핵산 서열

<p>HC-1</p>	<p>hlgG1</p>	<p>CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGGCGGTGAAAAACCTGGCGAAAGC                  CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCGAGCGGCTATCGTTTTACCACCTATTGGATTGG                  CTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATTATCTAT                  CCGGGCGATAGCGATACCCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCAGGTGACCA                  TTAGCGCGGAAAAAGCATTAGCACCCGCTATCTGCAGTGGAGCAGCTTAAA                  AGCGAGCGACACCCGCGATGTATTATTGCGCGCTCATGGCCGTGGCTAAT                  GGCTATGAAGGCGGTTGATATTGGGGCCAGGGGACTATGGTTACCCTGA                  GCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCTCTGGCCCCAGCAGCAA                  GAGCACCGGCGGGAACCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTC                  CCCGAGCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGCGCTCTGACCAAGCGAGTGC                  ACACCTTCCTGCCCCTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCCTGAGCAGCGTG                  GTGACCGTGGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA                  ACCACAAGCCCTCAACACCAAGGTGGACAAGAAGTGGAGCCTAAGAGCTG                  CGACAAGCCACACCTGCCCTCCCTGCCCGCCCGGAGCTGTGGGGGAC                  CCAGCGTGTCTGTTCCCTCCCAAGCCAAAGGACACCCCTGATGATCAGCCG                  ACCCCGAGGCTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGACCCCGAG                  GTGAAGTTCAACTGGTACGTGGAGCGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA                  AGCCTCGGAGGAGCAGTACAACCTCACTACCGGTGGTGAAGCGTGTGAC                  CGTGTGCACCAAGGACTGTGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGAG                  CAACAAGGCCCTGCCCGCTCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGC                  CAGCCCCGGGAGCCTCAGGTGTACACCTGCCCGCCAGCCGCGACGAGCTGA                  CCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGAC                  ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGCCAGCCTGAGAACAACATAAGACC                  ACCCTCCCGTGTGACAGCGCAGCGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGAC                  CGTGGACAAGTCCCGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCAGCGTGATG                  CACGAGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCCG                  GATAGTAA (SEQ ID NO: 103)</p>
<p>LC-1</p>	<p>hKappa</p>	<p>GCCATTCAACTACACAAGTCCGAGTAGTCTCAGCGGAGCGTGGGGGACC                  GGGTAACCATAACTGCCGAGCCAGCCAGGGCGTCTTAGCGCATTGGCATG                  GTATCAACAAAAACCTGGAAGGCTCCCAAGCTCCTATTACGATGCTAGCT                  CCCTTGAACTCTGGCGTACCATCCCGCTTTAGTGGCAGTGGGTGGAACAGAC                  TTTACTTTACAATATCATCCCTGCAACCAGAAGATTTTGCTACTACTACTGTC                  AACAGTTTAAATAGTTACCCACTCACATTCGGCGGGGGTACGAAAGTAGAAATA                  AAGCGAACCCTGGCTGCCCTAGCGCTTTTATCTTCCCGGAGCGATGAACA                  GTTGAATCAGAACTGCTTCTGTGGTATGTTGCTTAATAATTTTACCACG                  GGAAGCAAAAGTGCAGTGGAAAGTAGACAATGCGCTCCAGTCCGGCAATTCT                  CAAGAGAGTGTGACTGAACAGGATTCTAAGGATAGCACTTATTCACTGTCAAG                  TACCTTGACATTGTCAAAGGGGACTATGAGAAACATAAGGTTTACGCCTGTG                  AGGTAAACACCAAGGGCTCAGCTCACCTGTTACGAAATCCTTCAATAGGGGC                  GAGTGT (SEQ ID NO: 104)</p>
<p>HC-2</p>	<p>hlgG1</p>	<p>CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGGCGGTGAAAAACCTGGCGAAAGC                  CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCGAGCGGCTATCGTTTTACCACCTATTGGATTGG                  CTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATTATCTAT                  CCGGGCGATAGCGATACCCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCAGGTGACCA                  TTAGCGCGGAAAAAGCATTAGCACCCGCTATCTGCAGTGGAGCAGCTTAAA                  AGCGAGCGACACCCGCGATGTATTATTGCGCGCTCATGGCCGTGGCTAAT                  GGCTATGAAGGCGGTTGATATTGGGGCCAGGGGACTATGGTTACCCTGA                  GCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCTCTGGCCCCAGCAGCAA                  GAGCACCGGCGGGAACCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTC                  CCCGAGCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGCGCTCTGACCAAGCGGAGTGC                  ACACCTTCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCCTGAGCAGCGTG</p>

[0443]



		<p>GTGACCGTGCCAGCAGCAGCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA                  ACCACAAGCCCTCAACACCAAGGTGGACAAGAAGTGGAGCCTAAGAGCTG                  CGACAAGACCCACACCTGCCCTCCCTGCCCGCCCGGAGCTGCTGGGCGGAC                  CCAGCGTGTTCTGTTCCTCCCAAGCCAAAGGACACCTGATGATCAGCCGC                  ACCCCGAGAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGACCCCGAG                  GTGAAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA                  AGCCTCGGGAGGAGCAGTACAACCTCACTACCGCGTGGTGGAGCTGTGAC                  CGTGTGCACACGAGTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGAG                  CAACAAGGCCCTGCCCGTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGC                  CAGCCCGGGAGCCTCAGGTGTACACCTGCCCGCCAGCCGCGACGAGCTGA                  CCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTACCCCTCCGAC                  ATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACATAAGACC                  ACCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGAC                  CGTGGACAAGTCCCGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCAGCGTGATG                  CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCG                  GATAGTAA (SEQ ID NO: 103)</p>
LC-2	hKappa	<p>GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAG                  AGTCACCATCACTTCCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAGTATTAGGCTGGT                  ATCAGCAGAAACCAGGAAAGCTCTAAGCTCTGATATGATGCCTCAGT                  TTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGGGCAGTGGATCTGGGACAGATT                  TCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGAACCTATTACTGTC                  AACAGTTTAATAGTTACCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAATC                  AAACGGACCGTGGCCGCCCGCAGCGTGTTCATCTCCCTCCAGCGACGAGCA                  GCTGAAGTCTGGCACCCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTACCCCG                  GCGAGGCCAAGGTGACGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA                  GCCAGGAGAGCGTACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGA                  GCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAAGGTGACGCG                  CTGCGAGGTGACCCACAGGACTGTATAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC                  CGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 105)</p>
HC-3	hlgG1	<p>CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGGCGCGGTGAAAAACCTGGCGAAAGC                  CTGAAAAATTAGCTGCAAGGCGAGCGGCTATCGTTTTACCACCTATTGGAITGG                  CTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAGGACTGGAATGGATGGGCATTATCTAT                  CCGGGCGATAGCGATACCCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCAAGTGACCA                  TTAGCGGGGAAAAAGCATTAGCACCCGCTATCTGCAGTGGAGCAGCTTAAA                  AGCGAGCGACACCCGCGATGATTATTGCGCGCTCATGGCCGTGGCTATAAT                  GGCTATGAAGCGCGTTTATATTGGGGCCAGGGGACTATGGTTACCGTGA                  GCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCGCAGCGTGTCCCTCTGGCCCGCAGCAGCAA                  GAGCACCGCGCGGAACCGCCGCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTC                  CCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGCGCTGACCCAGCGGAGTGC                  ACACCTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGACTCCCTGAGCAGCGTG                  GTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA                  ACCACAAGCCCTCAACACCAAGGTGGACAAGAAGTGGAGCCTAAGAGCTG                  CGACAAGACCCACACTGCCCTCCCTGCCCGCCCGGAGCTGCTGGGCGGAC                  CCAGCGTGTTCCTGTTCCCTCCCAAGCCAAAGGACACCCTGATGATCAGCCGC                  ACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAG                  GTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA                  AGCCTCGGGAGGAGCAGTACAACCTCACTACCGCGTGGTGGAGCGTGTGAC                  CGTGTGCACAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGAG                  CAACAAGGCCCTGCCCGTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGC                  CAGCCCGGGAGCCTCAGGTGTACACCTGCCCGCCAGCCGCGACGAGCTGA                  CCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTACCCCTCCGAC                  ATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACATAAGACC                  ACCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGAC</p>

[0444]

		CGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGCAGCGTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCCG GATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
LC-3	hKappa	GCCATCCGGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACAGGGAAAACCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGT TTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAAGTGGATCTGGGACAGATT TCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTGCAACTATTACTGTC AACAGTTAATAGTTACCCGCTCACTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGAT CAAACGGACCGTGGCCGCCCAAGCGTGTTCATCTTCCCTCCAGCGACGAGC AGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACCACTTACCCCC CGCGAGGCCAAGGTGCAAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAAC AGCCAGGAGAGCGTGAACGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTG AGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAACAAGGTGTACG CCTGCGAGGTGACCCACAGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAA CCGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 106)
HC-4	hlgG1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGGGCGGTGAAAAACCTGGCGAAAGC CTGAAAAATTAGTGCAAAGGCAGCGGCTATCGTTTTACCACCTATTGGATTGG CTGGGTGCTCAGATGCCGGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATTATCTAT CCGGGCGATAGCGATAACCCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGCGAGGTGACCA TTAGCGCGGAAAAAGCATTAGCACCGCTATCTGCAGTGGAGCAGCTAAA AGCGAGCGACACCGCGATGATATTATGCGCGCTCATGGCCGTGGCTATAAT GGCTATGAAGGCGCGTTGATATTTGGGGCCAGGGGACTATGTTTACCGTGA CAGCGCTAGCACCAAGGGCCCAAGCGTGTTCCTCTGGCCCCAGCAGCAA GAGCACAGCGGGCAACCGCGCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTC CCCGAGCCGCTGACCGTGTCTGGAACAGCGGCGCTGTACAGCGGAGGTG ACACCTTCCCTGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCCCTGAGCAGCGTG GTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ACCACAAGCCCTCAAACCAAGGTGGACAAGAAGTGGAGCCTAAGAGCTG CGACAAGACCCACACCTGCCCTCCCTGCCCGCCCCGAGTGTCTGGCGGAG CCAGCGTGTCTCTGTTCCCTCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGC ACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAG GTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA AGCCTCGGGAGGAGCAGTACAACCTCACCTACCGCGTGGTGAAGCTGTGAC CGTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGAG CAACAAGGCCCTGCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGC CAGCCCCGGGAGCCTCAGGTGTACACCTGCCCCAGCCGCGACGAGCTGA CCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTACCCCTCCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAATAACAAGACC ACCCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGCAGCTGACGCTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCCG GATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
LC-4	hKappa	GCCATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGT ATCAACAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGT TTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAAGTGGATCTGGGACAGATT TCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGAACCTATTACTGTC AACAGTTAATAGTTACCCCTGACTTTCGGCGGAGGGACCAAGTGGATATC AAACGGACCGTGGCCGCCCAAGCGTGTTCATCTTCCCTCCAGCGACGAGCA GCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAATTTACCCCC GCGAGGCCAAGGTGCAAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAGAGCGTGAACGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGA

[0445]

		GCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTGCGAGGTGACCCACAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTCAACCGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 107)
HC-5	hlgG1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGCGGTGAAAAACCTGGCGAAAGCTGAAAAATTAGCTGCAAAGGCAGCGGTATCGTTTTACCACCTATTGGATTGGCTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATTATCTATCCGGCGATAGCGATACCCGTTACAGCCCTAGCTTTACAGGGCAGGTGACCA TTAGCGCGGAAAAAGCATTAGCACCGCTATCTGAGTGGAGCAGCTTAAAAGCGAGCGACACCGCATGTATTATTGCGCGCTCATGGCCGTGGCTATAATGGCTATGAAGGCGGTTTTGATATTTGGGGCCAGGGGACTATGGTTACCGTGA GCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCGAGCGTGTCCCTCTGGCCCCAGCAGCAA GAGCACCAGCGCGGAACCGCCGCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTC CCCGAGCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGCGCTCTGACCAAGCGGAGTGC ACACCTTCCTGCCGTGCTGAGAGCAGCGGCTGACTCCCTGAGCAGCGTG GTGACCGTCCCAGCAGCAGCTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ACCCAAAGCCCTCAACACCAAGGTGGACAAGAAGTGGAGCCTAAGAGCTG CGACAAGACCCACACCTGCCCTCCCTGCCCGCCCCGAGCTGTGGGGGGAC CCAGCGTGTCTGTTCCCTCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGC ACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGACCCCGAG GTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA AGCCTCGGGAGGAGCAGTACAACCTCACTACCGCGTGGTGAAGGCTTCTACCCCTCCGAC CGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGAG CAACAAGGCCCTGCCGCTCCCATCGAAGAACCTCAGCAAGGCCAAGGGC CAGCCCCGGAGCCTCAGGTGTACACCTGCCCGGAGCGCAGCAGCTGA CCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGAC ATCCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGAC ACCCTCCCGTGTGGACAGCGCAGCGAGCTTCTCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGAACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACGTGCAGCGTGTG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCCG GATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
LC-5	hKappa	AACATCCAGATGACCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTGTGGGAGACAG AGTCACCATCACTTGTGCGGGCAGTCAGGCCATTAGCGATTATTTAGCCTGGT TTCAGCAGAAAACCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAAT TTGGAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATT TCACTCTCACCATCAGCAGCCTGACGCTGAAGATTTTGCAACTATTACTGTC AACAGCTTAATAGTTACCCCTCACTTTGCGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATC AAACGGACCGTGGCCGCCCCAGCGTTCATCTCCCTCCCAGCAGCAGCA GCTGAAGTCTGGCACCCGACGCGTGGTGTGCTGCTGAACAATCTACCCCC GCGAGGCCAAGGTGACGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGACAGCGGCAACA GCCAGGAGCGTGCAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAGCG CTGCGAGGTGACCCACAGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 108)
HC-6	hlgG1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGCGGTGAAAAACCTGGCGAAAGC CTGAAAAATTAGCTGCAAAGGCAGCGGTATCGTTTTACCACCTATTGGATTGG CTGGGTGCGTCAGATGCCGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATTATCTAT CCGGGCGATAGCGATACCCGTTACAGCCCTAGCTTTACAGGGCAGGTGACCA TTAGCGCGGAAAAAGCATTAGCACCGCTATCTGAGTGGAGCAGCTTAAA AGCGAGCGACACCGCATGTATTATTGCGCGCTCATGGCCGTGGCTATAAT GGCTATGAAGGCGGTTTTGATATTTGGGGCCAGGGGACTATGGTTACCGTGA GCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCGAGCGTGTCCCTCTGGCCCCAGCAGCAA GAGCACAGCGGGGAACCGCCGCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTC CCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGCGCTCTGACAGCGGAGTGC

[0446]



		<p>ACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCGCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTG GTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ACCACAAGCCCTCCAACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTG CGACAAGACCCACACCTGCCCTCCCTGCCCGCCCGAGCTGCTGGGCGGAC CAGCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAGCCCAAGGACACCCCTGATGATCAGCCGC ACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAG GTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA AGCCTCGGGAGGAGCAGTACAACCTACCCTACCCTGCGTGGTGGAGCGTGTGAC CGTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGAG CAACAAGGCCCTGCCGCTCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGCCCAAGGGC CAGCCCGGGAGCCTCAGGTGACACCCCTGCCCGCAGCCGCGACGAGCTGA CCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCTGCTGTAAGGGCTTACCCCTCCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACC ACCCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACGTGACGCGTGTG CAGAGGCCCTGCACAACCACTACCCAGAAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCG GATAGTAA (SEQ ID NO: 103)</p>
LC-6	hKappa	<p>GCCATCCGGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGCTGCTGCTGTGGGGACAG AGTCATTATCGCTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATCGGCGGTGCTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACAGGGAATGCTCCTAAGGTCCTGTCTATGATGCCTCACT TTGAAAGTGGGTCCATCACGGTTCAGCGCGGTGGATCTGGGACAGATT TCACTTCAACATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTGCAACTTACTACTGTG AACAGTTTAAATAGTTACCCCTCTCACTTTCGCGGAGGGACCAAGCTGGAGATC AAACGGACCGTGGCCGCCAGCGTGTTCATCTCCCTCCAGCAGCAGGAC GCTGAAGTCTGGCACCCGACGCGTGGTGTGCTGCTGAACAATCTACCCCG GCGAGGCCAAGGTGCACTGGAAGGTGGACAAACCCCTGCAGAGCGGCAACA CGCAGGAGAGCGTGAACGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCAGGGGACTGTCTAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGCGGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 109)</p>
HC-7	hlgG1	<p>CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGGCGGTGAAAAACCTGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCAAGCGCTATCGTTTTACCACCTATTGGATTGG CTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAGGACTGGAATGGATGGGCATTATCTAT CCGGGCGATAGCGATACCCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCGAGGTGACCA TTAGCGCGGAAAAAGCATTAGCACCGCTATCTGCAGTGGAGCAGCTTAAA AGCGAGCGACACCGCGATGATTATTGCGCGCGTCATGGCCGTGGCTATAAT GGCTATGAAGGCGGTTGATATTGGGGCCAGGGGACTATGGTTACCGTGA GCAGCGTAGCACCAAGGGCCCGAGCGTGTCCCTCTGGCCCCAGCAGCAA GAGCACCGGGGGAACCGCCCTGGGCTGCTGGTGAAGGACTACTTC CCCGAGCCCGTACCGTGTCTGGAACAGCGGCGCTGACACGCGGAGTGC ACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCCCTGAGCAGCGTG GTGACCGTGGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ACCACAAGCCCTCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTG CGACAAGCCACACCTGCCCTCCCTGCCCGCCCGGAGCTGCTGGGCGGAC CAGCGGTTCCTGTTCCCTCCAAGCCCAAGGACACCCCTGATGATCAGCCGC ACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAG GTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA AGCCTCGGGAGGAGCAGTACAACCTCACCTACCCTGCTGGTGGAGCGTGTGAC CGTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGAG CAACAAGGCCCTGCCGCTCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGC CAGCCCGGGAGCCTCAGGTGTACACCTGCCCGCCAGCCGCGACGAGCTGA CCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCTGGTGAAGGGCTTACCCCTCCGAC ATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAACGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACC</p>

[0447]

		ACCCCTCCCGTCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTCCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTGAGCTGACGCGTGATG CAGGAGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGGCTGAGCCTGAGCCCCG GATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
LC-7	hKappa	GACATCGCGATGACCCAGTCTCCACCCTCCCTGTCTGATTGTAGGGGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTATCAGTTCTTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAACAGGGAAAGCTCTAAGTCCTGATCTATGATGCCTCCAGT TTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACTCTCACCATCCGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTGCCACTTATTACTGTC AACAGTTTAATAGTTACCCTCTCACTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAGATC AAACGGACCGTGGCCGCCCCAGCGTTCATCTCCCTCCAGCGACGAGCA GCTGAAGTCTGGCACCGCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTACCCCG GCGAGGCCAAGGTGACGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACAGGGACTGTCTAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 110)
HC-8	hIgG1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGCGGTGAAAAACCTGGCGAAAGC CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCAGCGCTATCGTTTTACCACCTATTGGATTGG CTGGGTGCGTCAGATGCCGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATTATCTAT CCGGGCGATAGCGATACCCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGACAGTGACCA TTAGCGCGGGAAAAAGCATTAGCACCGCTATCTGCAGTGGAGCAGCTTAAA AGCGAGCGACACCGCATGATATTATTGCGCGCTCATGGCCGTGGCTATAAT GGCTATGAAGCGCGTTTGATATTTGGGGCCAGGGACTATGGTTACCGTGA GCAGCGGTAGCACCAAGGGCCAGCGTGTCCCTCTGGCCCCAGCAGCAA GAGCACCGCGGGAAACCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTC CCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGCGCTCTGACCAAGCGAGTGC ACACCTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCGCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTG GTGACCGTGCAGCAGCAGCTGGGCCACCCAGACTACATCTGCAACGTGA ACCACAAGCCCTCCAACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTG CGACAAGACCCACACTGCCCTCCCTGCCCGCCCCGAGCTGCTGGGCGGAC CCAGCGTGTCTGTTCCCTCCAAAGCCAAAGGACACCTGATGATCAGCCGC ACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAG GTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA AGCCTCGGGAGGAGCAGTACAACCTCACCTACCGCGTGGTGGCGTGTGAC CGTGTGCAACAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGAG CAACAAGGCCCTGCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGC CAGCCCCGGGAGCCTCAGGTGTACACCTGCCCGCCAGCCGACGAGCTGA CCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACC ACCCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGACGCGTGATG CACGAGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGGCTGAGCCTGAGCCCCG GATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
LC-8	hKappa	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCGTCTGTTGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCCTTAGCCTGGT ATCAGCAGAAAGCAGGGAAAGCTCTAAAGTCTGATCTGATGCCTCCAGT TTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGCAGTGGATCTGGGACAGATT TCACTCTCAGCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTGCAACTTATTACTGTC AACAGTTTAATGGTTACCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGTGGATATC AAACGGACCGTGGCCGCCCCAGCGTGTTCATCTCCCTCCAGCGACGAGCA GCTGAAGTCTGGCACCGCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTACCCCG GCGAGGCCAAGGTGACGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA

[0448]

		GCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTGACCCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 111)
HC-9	hlgG1	CAGGTGCAGCTGTTGTCAGAGCGGTGCGGGCGTGAACCTGGCGAAAGC CTGAAATTAGCTGCAAGGACAGCGGTATCGTTTTACCACCTATTGGATTGG CTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATTATCTAT CCGGCGATAGCGATACCCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCAGGTGACCA TTAGCGCGGGAAAAAGCATTAGCACCCGCTATCTGCAGTGGAGCAGCTTAAA AGCGAGCGACACCGCGATGATTATTGCGCGCGTTCATGGCCGTGGCTATAAT GGCTATGAAGGCGCTTTGATATTTGGGGCCAGGGGACTATGGTTACCGTGA GCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCTCTGCCCCCAGCAGCAA GAGCACCGCGGGGAACCGCCGCTGGGTGCTGGTGAAGGACTACTTC CCCGAGCCCGTACCGTGTCTGGAACAGCGGCGCTGACAGCGGAGTGC ACACCTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCCCTGAGCAGCGTG GTGACCGTGGCCAGCAGCAGCTGGGCAACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ACCACAAGCCCTCAACCAAGGTGGACAAGAAGTGGAGCTAAGAGCTG CGACAAGACCCACACTGCCCTCCCTGCCCGCCCCGAGTGTGGGGGAC CCAGCGTGTCTGTTCCCTCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCG ACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAG GTGAAGTTCAACTGTTACGTGGAGCGGCTGGAGGTGCACAACGCAAGACCA AGCCTCGGGAGGAGCAGTACAACCTCACCTACCGGTGGTGGCGTGTGAC CGTGTGCACAGGACTGGCTGAACGGCAAGGATACAAGTGAAGGTGAG CAACAAGGCCCTGCCGCTCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGC CAGCCCCGGGAGCCTCAGGTGTACACCTGCCCGCCAGCCGACGAGCTGA CCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCTGTTGGAAGGGCTTCAACCCCTCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGAC ACCCCTCCGCTGCTGGACGCGACGGCAGCTTCTCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGTGCAGCGTGTATG CACGAGCCCTGCACAACCACTACCCCAAGAAGACCTGAGCCTGAGCCCCG GATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
LC-9	hKappa	GCCATCCGGATGACCCAGTCTCCATCCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGT ATCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTACGATTGATCAAT TTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGAGTGGATCTGGGACAGATT TTACTTTACCATCAGCAGCCTGACGCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTC AACAGTTAATAGTTACCCGCTCACTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAGATC AAACGGACCGTGGCCGCCCCAGCGTGTCTACTTCCCTCCAGCGACGAGCA GCTGAAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAATTCTACCC GCGAGGCCAAGGTGCAAGTGGAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCAAGGACAGCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC CGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 112)
HC-10	hlgG1	CAGGTGCAGCTGTTGTCAGAGCGGTGCGGGCGTGAACCTGGCGAAAGC CTGAAATTAGCTGCAAGGACAGCGGTATCGTTTTACCACCTATTGGATTGG CTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCATTATCTAT CCGGCGATAGCGATAACCCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCAGGTGACCA TTAGCGCGGGAAAAAGCATTAGCACCCGCTATCTGCAGTGGAGCAGCTTAAA AGCGAGCGACACCGCGATGATTATTGCGCGCTCATGGCCGTGGCTATAAT GGCTATGAAGGCGCTTTGATATTTGGGGCCAGGGGACTATGGTTACCGTGA GCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCTCTGCCCCCAGCAGCAA GAGCACAGCGGGGAACCGCCGCTGGGTGCTGGTGAAGGACTACTTC

[0449]

		<p>CCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGCGCTGACCAGCGGAGTGC  ACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTACTCCCTGAGCAGCGTG  GTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA  ACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGGTGGAGCCTAAGAGCTG  CGACAAGACCACACTGCCCTCCCTGCCCGCCCGGAGCTGCTGGGCGGAC  CCAGCGTGTCTGTTCCCTCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGC  ACCCCGGAGGTGACCTGCGTGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAG  GTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGCGGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA  AGCCTCGGGAGGAGCAGTACAACCTACCCTGCGTGGTGGAGCGTGTGCTGAC  CGTGTGCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTGAG  CAACAAGGCCCTGCCCGTCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGC  CAGCCCGGGAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCGCCAGCCGCGAGCTGA  CCAAGAACAGGTGAGCCTGACCTGCTGGTGAAGGGCTTACCCTCCGAC  ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACC  ACCCCTCCCGTGTGGACAGCGCGGACGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGAC  CGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGACGCGTGTAG  CAGGAGCCCTGCACAACCACTACACCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCG  GATAGTAA (SEQ ID NO: 103)</p>
LC-10	hKappa	<p>AACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTACATCCGTAGGAGACAG  AGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTGGCACTTCTTAGCCTGGT  ATCAGCAGAAGCCAGGGAAGCCTCTAAGTTACTGATCTATGATGCTCCAGT  TTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGCTCAGCGGAGTGGATCTGGGACAGATT  TCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCACTTATTAAGTGC  AACAGTCTAATAGTTATCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACACTGGAGATT  AAACGGACCGTGGCCCGCCAGCGTGTTCATCTTCCCTCCAGCGACGAGCA  GCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGTGTGCTGCTGAACAACCTTACCCTCC  CGAGGCAAGGTGCAAGTGGAGTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA  GCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGA  GCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAAGGTGTACGC  CTGCGAGGTGACCCACAGGGAAGTGTCTAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC  CGGGCGGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 113)</p>
HC-11	hlgG1	<p>CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGGCGGTGAAAAACCTGGCGAAAGC  CTGAAAATTAGCTGCAAAGGCAGCGGCTATCGTTTTACCACCTATTGGATTGG  CTGGGTGCGTCAGATGCCGGGCAAGGACTGGAATGGATGGCATTATCTAT  CCGGCGATAGCGATACCCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCAAGGTGACCA  TTAGCGCGGGAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTGCAAGTGGAGCAGCTTAAA  AGCGAGGACACCGGATGATTATTGCGCGCTCATGGCCGTGGCTATAAT  GGCTATGAAGGCGCTTTGATATTTGGGGCCAGGGGACTAGTTACCGTGA  GCAGCGTAGCAACCAAGGGCCCGAGCGTGTCCCTTGCCCGCCAGCAGCAA  GAGCACCGGGGAAACCGCCCTGGGCTGCTGGTGAAGGACTACTTC  CCCGAGCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGCGCTGACCAGCGGAGTGC  ACACCTTCCCTGCGTGTGCTGAGAGCAGCGGCTGACTCCCTGAGCAGCGTG  GTGACCGTGCCAGCAGCCTGGGACCCAGACTACATCTGCAACGTGA  ACCACAAGCCCTCCAACCAAGGTGGACAAGAGGTGGAGCCTAAGAGCTG  CGACAAGACCCACACTGCCCTCCCTGCCCGCCCGAGCTGCTGGGCGGAC  CCAGCGTGTCTGTTCCCTCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGC  ACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAG  GTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGCGGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA  AGCCTCGGAGGAGCAGTACAACCTCACCTACCGCGTGGTGAAGCGTGTGAC  CGTGTGCAACAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGAG  CAACAAGGCCCTGCCCGTCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGC  CAGCCCGGGAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCGCCAGCCGCGACGAGCTGA  CCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTACCCTCCGAC</p>

[0450]



		ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACACAAGACC ACCCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAAGTGCAGCGTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCCG GATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
LC-11	hKappa	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTGGCGACTATTTGACTTGGTA TCAGCAGAAACCAGGCAAAGCCCTAAGGTCTGATCTATGGTGCATCCAGTT TGCAAAGTGGGGTCCACCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGTTCTGGGACAGATTT CACTCTCACCGTCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGAACCTTATTACTGTCA ACAGCTTAATAGTTACCCCTCACTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAGATCA AACGGACCGTGGCCGCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCTCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGTGAACAACCTTACCCCGG CGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAG CCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCTGAG CAGCACCTGACCCTGAGCAAGCGGACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCC TGCGAGTGCACCCAGGGACTGTCTAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAACC GGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 114)
HC-12	hlgG1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGCGGTGAAAAAACCCTGGCGAAAGC CTGAAAAATTAGCTGCAAAGCGAGCGCTATCGTTTTACCACTATTGGATTGG CTGGTGCCTCAGATGCCGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCTTATCTAT CCGGCGATAGCGATAACCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCAAGGTACCA TTAGCGCGGAAAAAGCATTAGCACCGGATCTGCGAGTGGAGCAGCTAAA AGCGAGCGACACCGGATGTATTATTGCGCGCTCATGGCGTGGCTATAAT GGCTATGAAGGCGCTTTGATATTTGGGGCCAGGGGACTATGGTTACCGTGA GCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCAAGCGTGTCCCTCTGGCCCCCAGCAGCA GAGCACCAAGCGGGAACCGCCCTGGGCTGCTGTGTAAGGACTACTTC CCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGCGCTGACCGAGCGGAGTGC ACACCTTCCCTGCCGTGTGCAGAGCAGCGCCCTGACTCCCTGAGCAGCGTG GTGACCGTGGCCAGCAGCAGCCTGGGCAACCGACTACACTGCAACGTGA ACCACAAGCCCTCAACACCAAGGTGGACAAGAAGTGGAGCTAAGAGCTG CGACAAGACCCACACTGCCCTCCCTGCCCGCCCCGAGCTGTGGCGGAC CCAGCGTGTCTGTTCCCTCCCAAGCCCAAGGACACCCCTGATGATCAGCCG ACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGACCCCGAG GTGAAGTTCAACTGTTACGTGGACCGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA AGCCTCGGGAGGAGCAGTACAACCTCACCTACCGCGTGGTGAAGCTGTGAC CGTGTGCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGAG CAACAAGGCCCTGCCGCTCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGC CAGCCCCGGGAGCCTCAGGTGTACACCTGCCCGCCAGCCGACGAGCTGA CCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCTGTTGAAGGGTCTACCCCTCCGAC ATGCGCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACATAAGACC ACCCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAAGCTGACGCGTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCCG GATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
LC-12	hKappa	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAG AGTCACCATCAGTGCCGGGCAAGTCAGGGCGTTAGGAGTACTTTAGCCTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAT TTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTACCATCAGCAGCCTGACGCTGAAGATTTTGAACCTTATTACTGT CAACAGTTTAAATGTTACCTCTCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGAT TAAACGGACCGTGGCCGCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCTCCAGCGACGAGC AGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGTGAACAACCTTACCCC

[0451]

		C G C G A G G C C A A G G T G C A G T G G A A G G T G G A C A A C G C C C T G C A G A G C G G C A A C A G C C A G G A G A G C G T G A C C G A G C A G G A C T C C A A G G A C A G C A C T A C A G C C T G A G C A G C A C C C T G A C C C T G A G C A A G G C C G A C T A C G A G A A G C A C A A G G T G T A C G C C T G C G A G G T G A C C C A C C A G G G A C T G T C T A G C C C C G T G A C C A A G A G C T T C A A C G G G G C G A G T G C T A A (SEQ ID NO: 115)
HC-13	hlgG1	C A G G T G C A G C T G G T G C A G A G C G G T G C G G C G G T G A A A A A C C T G G C G A A A G C C T G A A A A T T A G C T G C A A A G G C A G C G G C T A T C G T T T T A C C A C C T A T T G G A T T G G C T G G G T G C G T C A G A T G C C G G G C A A G G A C T G G A A T G G A T G G G C A T T A T C T A T C C G G G C G A T A G C G A T A C C C G T T A C A G C C C T A G C T T T C A G G G G C A G G T G A C C A T T A G C G C G G G A A A A G C A T T A G C A C C G C G T A T C G C A G T G G A G C A G C T T A A A A G C G A G C G A C C C G C G A T G T A T T A T T G C G C G C T A T G G C C G T G G C T A T A A T G G C T A T G A A G G C G C T T T G A T A T T T G G G G C C A G G G A C T A T G G T T A C C G T G A G C A G C G C T A G C A C C A A G G G C C C A G C G T G T T C C C T G G C C C C A G C A G C A A G A G C A C C A G C G G C G A A C C G C C C C T G G G C T G C C T G G T G A A G G A C T A C T T C C C C G A G C C C G T A C C G T G C C T G G A A C A G C G G C G C T C T G A C C A G C G G A G T G C A C A C C T T C C C T G C C G T G C T G C A G A G C A G C G G C C T G T A C C C T G A G C A G C G T G G T G A C C C T G C C A G C A G C A G C C T G G G C A C C A G A C T A C A T C T G C A A C G T G A A C C A A G C C C T C C A A C C A A G G T G G A C A A G A A G G T G G A G C C T A A G A G C T G G C A A A G A C C C A C A C C T G C C C T C C T G C C C G C C C C G A G C T G C T G G G C G G A C C C A G C G T G T T C C T G T T C C C C C A A G C C C A A G G A C C C T G A T G A T C A G C C C G C A C C C C G A G G T G A C C T G C G T G T G T G A C G T G A G C C A C G A G A C C C C G A G G T G A A G T T C A A C T G G T A C G T G G A C G G C G T G G A G T G C A C A A G C C A A G A C C A A G C C C T G G G A G G A G C A G T A C A A C C T A C C C G T G G T G A G C G T G C T G A C C G T G C T G C A C C A G G A C T G G C T G A A C G G C A A G G A G T A C A A G T G C A A G G T G A G C A A C A A G G C C C T G C C C G C C C A T C G A G A A G A C C A T C A G C A A G G C C A A G G C C C A G C C C G G G A G C C T A G G T G T A C A C C C T G C C C C A G C C G C G A G C A G C T G A C C A A G A A C C A G G T G A G C C T G A C C T G C T G T G A A G G G C T T A C C C C T C C G A C A T C G C C G T G G A G T G G G A G A G C A A C G C C A G C C T G A G A A C A A C T A C A A G A C C A C C C C T C C C G T G C T G G A C G C A G C G G C A G C T T C T C C T G T A C A G C A A G C T G A C C G T G G A C A A G T C C C G G T G G C A G C A G G G C A A C G T T C A G C T G C A G C G T G A T G C A C G A G G C C C T G C A A C C A C T A C A C C A G A A G A G C C T G A G C C T G A G C C C G G A T A G T A A (SEQ ID NO: 103)
LC-13	hKappa	G A T A T T G T G A T G A C T C A G T C T C C A T C C C T G T C G A T C T G T A G G A G A C A G A G T C A C C A T C A C T T G C C G G G C A A G T C A G G G C A T T A G A A A T G A T T A G G C T G G T A T C A G C A G A A A C C A G G G A A A G C C C T A A G C T C T G A T C T A T G A T G C C T C C A G T T T G G A A A G T G G G T C C C A T C A A G G T T C A G C G G C A G T G G A T C T G G G A C A G A T T T C A C T C T C A C C A T C A G C A G C C T G C A G C C T G A A G A T T T T G C A A C T A T T A C T G T C A A C A G T T T A A T A G T T A C C C T C T A C T T T C G G C G G A G G G A C C A A G C T G G A G A T A A A C G G A C C G T G G C C G C C C C A G C G T G T C A T C T C C C C A G C G A C G A G C A G C T G A A G T C T G G C A C C G C A G C G T G T G C T G C T G A A C A A C T T C T A C C C C G C G A G G C C A A G G T G C A G T G G A A G G T G G A C A A C G C C T G C A G A G C G G C A A C A G C C A G G A G A G C G T G A C C G A G C A G G A C T C C A A G G A C A G C A C C T A C A G C C T G A G C A G C A C C C T G A C C C T G A G C A A G G C C G A C T A C G A G A A G C A C A A G G T G T A C G C C T G C G A G G T G A C C C A C C A G G G A C T G T A G C C C C G T G A C C A A G A G C T T C A A C C G G G G C G A G T G C T A A (SEQ ID NO: 116)
HC-14	hlgG1	C A G G T G C A G C T G G T G C A G A G C G G T G C G G C G G T G A A A A A C C T G G C G A A A G C C T G A A A A T T A G C T G C A A A G G C A G C G G C T A T C G T T T T A C C A C C T A T T G G A T T G G C T G G G T G C G T C A G A T G C C G G G C A A A G G A C T G G A A T G G A T G G G C A T T A T C T A T C C G G G C G A T A G C G A T A C C C G T T A C A G C C C T A G C T T C A G G G G C A G G T G A C C A T T A G C G C G G G A A A A A G C A T T A G C A C C G C G T A T C T G C A G T G G A G C A G C T T A A A A G C G A G C G A C A C C G C G A T G T A T T A T T G C G C G C T A T G G C C G T G G C T A T A A T G G C T A T G A A G G C G C T T T G A T A T T T G G G G C C A G G G G A C T A T G G T T A C C G T G A G C A G C C G T A G C A C C A A G G G C C C A G C G T T C C C T G G C C C C A G C A G A C A A

[0452]

		<p>GAGCACAGCGGCGGAACCGCCGCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGCGCTTGACCAAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCCGTGTCAGAGCAGCGGCTGTACTCCTGAGCAGCGTGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCTCCCTGCCCCGCCCGAGCTGTGGGGCGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAGCCCAAGGACACCCCTGATGATCAGCCGACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAGCAGTACAACCTCACCTACCGCGTGGTGGAGCGTGTGACCGTGTGCACCAGGACTGGTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGACAACAGGCCCTGCCCTCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCGGGAGCCTCAGGTGTACACCTGCCCCCAGCCGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTACCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGCCAGCCTGAGAACTACAAGACCCTCCCTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGACAAGTCCCCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCAGCGTGATCAGGAGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCGGATAGTAA (SEQ ID NO: 103)</p>
LC-14	hKappa	<p>GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAACCATCTGCGGGCCAGTCAGGGCATTAGCAGTTTTTAGCCTGGTATCAGCAAAAACAGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCATCCACTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTCAGCGGCAGTGCATCTGGGACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTGCAACTATTACTGTCAACAGCTTAATGGTTACCCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGGACCGTGGCCGCCAGCGTGTTCATCTCCCTCCAGCGACGAGCAAGTGAAGTCTGGCAGCCGACCGTGGTGTGCCTGTGAACAACCTTACCCTCCGAGGCCAAGGTGCAAGTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAAGCGGCAACAGCCAGGAGCGTACCAGCAGGACTCAAGGACAGCCTACAGCCTGAGCAGCCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAAGGTGATCGCTCAGAGTGACCCACAGGGACTGTAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 117)</p>
HC-15	hlgG1	<p>CAGGTGCAGTGGTGCAGAGCGGTGCGGCGGTGAAAAACCTGGCGAAAGCTGAAAAATTAGTGCAAAGGACGCGCTATCGTTTTACCACCTATTGGATTGGCTGGGTGCGTCAGATGCCGGCAAAGGACTGGAATGGATGGCATTATCTATCCGGCGATAGCGATACCCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCAAGTGACCAATAGCGGGAAAAAGCATTAGCACCCGATCTGCAAGTGGAGCAGCTTAAAAGCGAGCGACACCGGATGTATTATTGCGCGCTCATGGCCGTGGCTATAATGGCTATGAAGGCGGTTTGATATTGGGGCCAGGGGACTATGTTACCCTGAGCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCGAGCGTTCCTCTGGCCCCAGCAGCAAAGCACCAGCGGGAACCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCAGCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGCGCTTGACCAAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCCGTGTCAGAGCAGCGGCTGTACTCCTGAGCAGCGTGTGACCGTGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTGCGACAAGACCCACCTGCCCTCCCTGCCCGCCCGAGCTGTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAGCCCAAGGACACCCCTGATGATCAGCCGACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAGCAGTACAACCTCACCTACCGCGTGGTGGAGCGTGTGACCGTGTGCACCAGGACTGGTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCGCTCCATCGAGAAGACATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCGGGAGCCTCAGGTGTACACCTGCCCCCAGCCGACGAGCTGA</p>

[0453]

		CCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTACCCCTCCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCTGAGAACAACTACAAGACC ACCCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGACGCGTGTGATG CAGGAGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCG GATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
LC-15	hKappa	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTGGCAGTCTTAGCCTGGTA TCAGCAGAAACCAGGGATAGGTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCAACTT TGGAAAGTGGGGTCCAGCAAGGTTCAAGCGGAGTGGATCTAGGACAGATTT CACTCTCACCATCACCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGAACCTTATTACTGTCA ACAGTTTAAATGTTACCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAGATCA AACGGACCGTGGCGCCCGCAGCGTGTTCATCTTCCCTCCAGCGACGAGCAG CTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTACCCCG CGAGGCCAAGGTGCAAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGACAGCGCGCAACAG CCAGGAGAGCGTGAACGAGCAGGACTCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAG CAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCC TGGAGGTGACCCACAGGACTGTCTAGCCCGTGGACCAAGAGCTTCAACC GGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 118)
HC-16	hIgG1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGTGCGCGGTGAAAAACCTGGCGAAAGC CTGAAAAATTAGTGCAAAGGCAGCGGCTATCGTTTTACCACTATTGGATTGG CTGGTGGCTCAGATGCCGGCAAGGACTGGAATGGATGGGCATTATCTAT CCGGGCGATAGCGATACCCGTTACAGCCCTAGCTTTCAGGGGCGAGTGACCA TTAGCGCGGGAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTGCAGTGGAGCAGCTAAA AGCGAGCGACACCGCGATGTTATTTCGCGCGCTCATGGCGTGGCTATAAT GGCTATGAAGGCGGTTGATATTGGGGCCAGGGGACTATGGTTACCGTGA GCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCGCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCAGCAGCAA GAGCACCGCGCGGAACCGCCCGCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTC CCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAAACAGCGCGCTCTGACCAGCGGAGTGC ACACCTTCCCTGCCGTGTGACAGAGCAGCGGCTGACTCCTGAGCAGCGTG GTGACCGTCCCGCAGCAGCGCTGGGACCCAGACTACATCTGCAACGTGA ACCACAAGCCCTCCAACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCTAAGAGCTG CGACAAGACCCACACTGCCCTCCCTGCCCGCCCCGAGCTGCTGGGCGGAC CCAGCGTGTCTGTTCCCTCCCAAGCCCAAGGACCCCTGATGATCAGCCGC ACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAG GTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA AGCCTCGGGAGGAGCAGTACAACCTCACTACCGCGTGGTGAAGCTGCTGAC CGTGTGCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGAG CAACAAGGCCCTGCCCGCTCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGC CAGCCCCGGGAGCCTCAGGTGTACACCTGCCCCCGCAGCGGACGAGCTGA CCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTACCCCTCCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACACTACAAGACC ACCCCTCCCGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTCCTGTACAGCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGACGCGTGTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCG GATAGTAA (SEQ ID NO: 103)
LC-16	hKappa	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTACCAGTGTCTTAGCCTGGTA TCAGGAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAACCTCCTGATCTATGATGCCTCAGTT TGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAAGTGGATATGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGAACCTTATTACTGTCA ACAGCTTAATAGTTACCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGTGGATATCA AACGGACCGTGGCGCCCGCAGCGTGTTCATCTTCCCTCCAGCGACGAGCAG

[0454]



		CTGAAGTCTGGCACCCGACGCTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCG CGAGGCCAAGGTGCACTGGAAGGTGGACAACCCCTGACAGCGGGCAACAG CCAGGAGAGCGTGACCAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAG CAGCACCTGACCCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAAAAGGTGTACGCC TGGAGGTGACCCACAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACC GGGGCGAGTGCTAA (SEQ ID NO: 119)
HC-17	hlgG1	cagatccagttggtagctggaactgagctgaggaagcctggcagtcagtgaagatctctgcaa ggctctggatataccttcacagactatgcaatgtattgggtgaaacaggctcaggaaaggctgaa gtggatgggctggatcaacctatactgggaagccaacatagtctgactcaaaggagcttgt cttctttgggaagcctctgccaactgcaaatgtgagatcagcaacctcaaaaatgaggacagcgc tacaatattctgtgcaagagcccggattagtcgactatgtttgagtcctggggtcaagggaact cagtcactgtctctct (SEQ ID NO: 120)
LC-17	hLambda	agctatgagctgatacaaccctcggcctcagtcactctgggaatactgtctcactctgtgtcg gagatgaattataaaaagatagctcagttgatcaaaaagccagacaagaactgtgtccgtg atatacaaaagatagtgagcggccctcagcactctctgacagatctctgttccagctccgggacaaca gccactctgacaatccatggcaccctggctgagatgagcctgatttactgttcaacataagtg atgataatccctgtttctgggtgggaaccaagctcactgtctca (SEQ ID NO: 121)
HC-18	hlgG1	gaagtcagctgcagcagatggggctgagcttgggaacccctgggacccagtcaggtgtcttcaa ggttctggctataaactaggaaactcaactcactgggtgaatcagagcctgggagggcctggga atggataggaaggattgactcaaaacggaaatactatctgtgagaaatcaaaaacaaaggcca cactgactgcagatacctccacacagcctcctgagtcagcaaacctgaaatctgacgacaca gcaatctattttgtgctgtaactagggatagggatttggggcaggagtcaggtcagcag gctctcc (SEQ ID NO: 122)
LC-18	hKappa	gacatccagatgaccctgctcttctcctgtctgcatctgggagacagagtcactatcaactgca aagcaagtcagaatattaacaagcttaactgggtatcagcaaaaggttgagaaagctcccaacg cctgatattaagacaacagttgcaaacgggcatccatcaagttcagttggcagtggtatggaa agattatacactcaccatcagcagcctgagactgaagatgttccacataattctgtctagataaac attgggtacacgttggagctgggaccaaggtggagctgaaa (SEQ ID NO: 123)
HC-19	hlgG1	gaggtgcagctcaggagtcaggacctggccttggaaacccctcagtcactctccctcactgttctg gtcactggatctccatttccagtaattatagatggaaactggatccggaagttcccaggaataaagtg gagtggaaggatataaaacagtcaggcagtaactcaactcaatccgtctctcaaaagtcgaatctcc atgactagagacacatcaagaatcagttctctgaggtgaaactgttaacaactgaggacacagc cacttattctgtgcgagatcccaagggatattacggattttaggctctttgattactggggcc aaggagtcaggtcagctctctca (SEQ ID NO: 124)
LC-19	hKappa	gatatccggatgacacagctcctcagctccctgtctgcatctctgggagagactgtcaacatgaaatgc tagcaagtgaggacatttcaagtgatttagcatggtatcagcagaagccagggaatctcctcaactcc tgactataatgcaaatagcttcaaaaatggggtcccttcacggttttagtggcagtggtatggcacac ggatttctcaaaaataaacagcctgcaatctgaagatgtcgactatttctgcaacaatataagaa ttatccgctcacgttctgggtgggaccaagctggagatcaaa (SEQ ID NO: 125)
HC-20	hlgG1	gaagtcagctgcagcagatggggctgagcttgggaacccctgggacccctcagtcaggtgtcttcaa gctttctggctataagattaggaatacctacatacactgggtgaatcagaggcctggaaaggcctgg aatggattgggagattgatcctgcaaatggaatactatctatgctgagaagttcaaaagcaaggtt acactgactgcagatacctctcaaacacagcctcagcaactcagccaactgaaatctgacgacac agcactctattttgtgctatgaactcgaagggtatgaggattactggggccaaggagtcaggtcac agtcctca (SEQ ID NO: 126)
LC-20	hKappa	gacatccagatgaccctgctcttctcctgtctgcatctgtgggagacagcgtcactatcaactgca aagcaagtcagaatattaacaagcttaaatgggtatcagcaaaagcttgagaaagctcccaaacgc ctgatacaaaaacagacagctctgcaaacgggcatccatcaagttcagtgagcagtggtactggtac agattacacactcaccatcagcagcctgagcctgaagatgttggcacactctctgtcttcaataag agtgggtcagtttggagctgggaccaagctggaaactgaaa (SEQ ID NO: 127)
HC-21	hlgG1	cagatccagttgtagcagctggactgagctgaagaagcctggagagtcagtgaaatctcctgcaa ggcctctgggtatccttcacagactatcagtgactgggtgatacaggctccaggaaaggcctgaa

[0455]

		gtggatgggctggatcaacacctatactgggaagccaacatagccgatgactcaaaaggcggttg tcttctttgaaacctctgcccagcactgcaattgagcagcagcaacctcaaaaatgaggacacgg ctacatattctgtgcaaggagcgggcatgactaaggactatgttatggatgctggggctgagggg ttttatgctactgtctctca (SEQ ID NO: 128)
LC-21	hLambda	agctatgagctgaccaaccctcggcgtcagtcactctgggaaatactgtctcactcctgtgtc gagatgaattcaaaaagatatgctcagtggtatcaaaaagccagacaagaccattgtgtccgtg atatacaaaagatgtagcggccctcagacatctgacagattctctgttccagctccgggacaaca ggcactctgacaatccatggccacctggctgaggatgagctgattactgtttgcaacatatagtg atgataatctccctgtttcgggtgggaaccaagctcactgtctca (SEQ ID NO: 129)
HC-22	hlgG1	caggctcagctgaaggagtcaggacctggcctgggtgagccctcacagacctgtctcactcact gtctctggattctcattaacagcactctgttactgggttcgacagcctccaggaaaaactcggagt gggtgggattaatgtggaatgatggagacacatataaattcagctcctcaatcccagactgagcatca gcagggacacctcaagagccaagtttctaaagatgcacagcttcaagctgaggacacagccact tactactgtccagagagcaactgggatttactactggggccacggcactctgctcactgtctct ca (SEQ ID NO: 130)
LC-22	hKappa	gacatccagatgacacagctctcctcctctgtctctctggaagaattgtcacctacactgca aggcaagccaggcattgatgatgacttatcagttatcagcagaaccagggaatctcctcagctc ctgatctatgatgaaccagattggcagatgggctccatcacggttcagcggcagtagatctggcaca cagattctcttaagatcagcagaccaggttctgattctggaaatcttactgtctcagagttaca gtactcctacacgtttggagctgggaccaagctggaactgaaa (SEQ ID NO: 131)
HC-23	hlgG1	gaagtcagctgacagctatgggctgagcttgggaaacctgggactcagctcaggttctgtcga ggttctggctataacattaggaatcctacattcactgggtgcatcagaggcctggagaggcctgga atggatggaaggatgactcaaaaagcaataactatctctgagaggtcaaaagcaaggcc acactgactcagatacatctgccaatacagcctacatgagttcagccaactgaaatctgacgacac agcaatctattttgtgctatgaaactcgaagggtatcggtatttggggccaaggagctatggtcac agtctctccc (SEQ ID NO: 132)
LC-23	hKappa	gacatccagatgacccagctctccttctcctctgctctgagcttgggagacagactcactatcaactgca aagcaagtcagaattatacaagtaacttaactggatcagcaaaagcttggagaagctcccaaacg cctgatatttaagacaacagttgcaaacgggcatccatcaagttcagtgagctggatctggaac agattacacactcaccatcagcagcctgagcctgaagattgtccacatatttctgttcagataaac attgggtcacgtttggagctgggaccaagctggagctgaaa (SEQ ID NO: 133)
HC-24	hlgG1	gaggctcagctggfaggctgtggaggcttagtgagcttggaggtccctaaaaactcctctgca gctcaggattcactgtcagctactatcactggcctgggtccgagctccaacgaagggtgga gtgggtcgaaccattatgatggtagtacccttaccatcgagactcctgaaaggccgattcac tatctccagggaatgcaaaaagcaacctatactgcaaatggacagctctgctgctgaggacacgg ccaacttactgtgcaagacatggggactatgggtatcactacggggcctattattgtactgggg ccaaggagctatggtcacagctctctca (SEQ ID NO: 134)
LC-24	hKappa	gacattgtcttgaccagctcctccttggctgtctctggggcagaggccactatctcctgtagggc cagccagactgtcagtttatctggatataatcttatacactggtaaccaacagagaaacaggacagcaac caaaactcctcatctatctgtcatccaactcagcactgggactcctgcaaggttcagtgagctggct tgggacagacttaccctcaccatcagccctgtgagctgatgattgcaacctattactgtcagcag agtagggagctgtgagcttccgtggaggccaccaacttggaaatgaag (SEQ ID NO: 135)
HC-25	hlgG1	cagatccagttgtagctgctgagctgagctgagaagcctggagagctcagtgaaatcctcgtcaa ggctctgggtatccttcacagactatcaatacactgggtgaaacaggctccaggacaggccttga ggfaggctggatgacacaccgaaactgggaagcctacatagctgactcacaaggacggttt gtctctcttggaggcctctccagcactgcacattgagatcagcaacctcaaaaatgaggacacg gtcactatttctgtcagggcgggtccattggttcttactggggccaaggcactctggtcactgtctc ttca (SEQ ID NO: 136)
LC-25	hLambda	agctatgagctgaccaaccctcagcatctgctcactctggaaaactgtctcaatcacttgtctgg agatgaattcaaaaataatgctcattggtatcaaaaagccagacaagaccatttggaaagta tctacaacgatgtagcggcctcaggcatctctgaccgattctctgggtcagctcagggacaacag ccattctcaaatcctgatgccaggctgaggatgagctgattactgtttgtgcaacatttagtga

[0456]

		gatgatccctattttcgggtgggaccacagctcactgtccta (SEQ ID NO: 137)
HC-26	hlgG1	cagatccagttggtaacagctggacctgagctgaagaagcctggagagtcagtgaagatctctgcaa ggcctctgggtataccttcacagactatgacagtgctgggtgatacaggctccaggaaggcctgaa gtggatgggctggatcaacacctatactgggaagcccaacatgcccagacttcaaggacggttg tcttctttggaaacctctgacagcactgcaaatgtgagatcagcaacctcaaaatgaggacacgg ctacatattctgtgcaaggaggcggcagactgactaaggactgttatggatgcctgggctgagggg ttttgctactgtctccta (SEQ ID NO: 128)
LC-26	hLambda	agctatgagctgatccaaccctcaacatcagctcctctgggaaactgtctcactcacctgtgtg gaaatgaattaccaaaaagatagtctattggttcaacaaaagccagaccagctcattgtgagactg atatatgacgatgacagggccctcagcactctgaccgattctctgggtccagctctggacaaca gccactgacaatccgtgacgcccagcctgaggatgagccttattactgtcactcaacataactg atgataaagtcctattttcgggtgggaaccaagctcactgtccta (SEQ ID NO: 138)
HC-27	hlgG1	ggggtcagctgggtggagctggggaggccttagtcagcctggaaggtccatgaaactctctgtaa ggcctcaggattcactttcagtaactatgacatggcctgggtccgagcctcaacgaggggtctgga gtggctcagcattagttatgatggtataccgcttactatcgagactcgtgaaaggccgattcact atctccagagagaatcaaaaagaccctatacctcgaattggtcagctgagatctgagacacggc cacttattactgtacaacagagggggttatgtgtactccggaccacactcttgattactgggcca ggagtcattggtcagctcctca (SEQ ID NO: 139)
LC-27	hKappa	gacatcagatgaccagctcctcctcattctgtctctggagacacagctcactattactgccg ggcctcaggactcgtgggattttgtaattggttccagcaaaaccaggagatctcctaggcgtat gatttatctgcaacgaactggcagatggggtccatcaaggttcagcggcagtaggtctggatcaga ttattctcaccatcagcagcctggatctgaagatggtgagactatcactgtctacagatgatgag tttctcggactcgtggaggccaacagctggaattgaaa (SEQ ID NO: 140)
HC-28	hlgG1	gaagtccagctgacagcagtaagggtgagctgggaaacctgggacctcagctcaggttctctgcaa ggtttctgctataagattaggaatacctacatacactggaatgagagcctggaaaggcctgg aatggataggaggattgatctgcaaatggaaatactatatactgagagattcaaaagcaaggtt acactgactcagatacatctgccaacagcctacatgcaactcagccaactgaaatctgacgacac agcactctattttgtgctatgaactcagaagggtataggattactgggccaaggagctatgctcac agtctccta (SEQ ID NO: 141)
LC-28	hKappa	gacatcagatgaccagctcctcctcctctctgctcagctggtggagacagcctcactatcaactga aagcaagtcagaatataaagatttaaaactggtatcagcaaaagctggagaagctcccaaacgc ctgatacaaaaacaaacagttgcaaccggcctccatcaaggttcagtggtgagctggtgaca gattacactcaccatcagcagcctcagcctgaagatgttccgcatattctgcttcagataaca gtgggtcagcttggagctgggaccaagctggaactgaaa (SEQ ID NO: 142)

[0457]

[0458]

하기 기술되는 바와 같이, 인간 항체의 scFV 파지 디스플레이 라이브러리 스크린은 치료 용도를 갖는 신규한 항-CD117 항체, 및 이의 단편을 식별하기 위해 수행되었다. 특히, 항체 85(Ab85), 86(Ab86), 87(Ab87), 88(Ab88), 및 89(Ab89)는 이러한 스크린에서 식별되었다.

[0459]

Ab85의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 143으로서 제공된다. Ab85의 VH CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: NYWIG(VH CDR1; SEQ ID NO: 145); IINPRDSDTRYRPSFQG(VH CDR2; SEQ ID NO: 146); 및 HGRGYEGYEGAFDI(VH CDR3; SEQ ID NO: 147).

[0460]

Ab85 VH 서열

[0461]

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMAIINPRDSDTRYRPSFQGVTI SADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEGYEGAFDIWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 143)

[0462]

Ab85의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO 144로서 제공된다. Ab85의 VL CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: RSSQGI RSDLG(VL CDR1; SEQ ID NO: 148); DASNLET(VL CDR2; SEQ ID NO: 149); 및 QQANGFPLT(VL CDR3; SEQ ID NO: 150).

[0463]

Ab85 VL 서열

[0464]

DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRSSQGI RSDLGWYQQKPKGAPKLLIYDASNLETGVPSRFSSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQANGFPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 144)

[0465]

항체 HC-86/LC-86(Ab86)

[0466]

Ab86의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 151로서 제공된다. Ab86의 VH CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: NYWIG(VH CDR1; SEQ ID NO: 145); IIYPGSDSDIRYSPSLQG(VH CDR2; SEQ ID NO: 153); 및 HGRGYNGYEGAFDI(VH CDR3; SEQ ID NO: 3).

[0467]

Ab86 VH 서열

[0468]

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMIIYPGSDSDIRYSPSLQGVTVI SVDTSTSTAYLQWNSLKPSTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 151)

[0469]

Ab86의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO 152로서 제공된다. Ab86의 VL CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: RASQGI GDSL A(VL CDR1; SEQ ID NO: 154); DASNLET(VL CDR2; SEQ ID NO: 149); 및 QQLNGYPIT(VL CDR3; SEQ ID NO: 155).

- [0470] Ab86 VL 서열
- [0471] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQIGDSLAWYQQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGT  
KVEIK (SEQ ID NO: 152)
- [0472] 항체 HC-87/LC-87 (Ab87)
- [0473] Ab87의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 143으로서 제공된다. Ab87의 VH CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: NYWIG(VH CDR1; SEQ ID NO: 145); IINPRDS TRYRPSFQG(VH CDR2; SEQ ID NO: 146); 및 HGRGYEGYEGAFDI(VH CDR3; SEQ ID NO: 147).
- [0474] Ab87 VH 서열
- [0475] EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMAIINPRDS TRYRPSFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRG  
YEGYEGAFDIWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 143)
- [0476] Ab87의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO 156으로서 제공된다. Ab87의 VL CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: RASQGI RNDLG(VL CDR1; SEQ ID NO: 157); DASSLES(VL CDR2; SEQ ID NO: 5); 및 QQLNGYPIT(VL CDR3; SEQ ID NO: 155).
- [0477] Ab87 VL 서열
- [0478] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLGWYQQKPKGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGT  
KVEIK (SEQ ID NO: 156)
- [0479] 항체 HC-88/LC-88 (Ab88)
- [0480] Ab88의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 158로서 제공된다. Ab88의 VH CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: NYWIG(VH CDR1; SEQ ID NO: 145); IYPGDSLTRYSPSFQG(VH CDR2; SEQ ID NO: 159); 및 HGRGYNGYEGAFDI(VH CDR3; SEQ ID NO: 3).
- [0481] Ab88 VH 서열
- [0482] EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMI IYPGDSLTRYSPSFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRG  
YNGYEGAFDIWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 158)
- [0483] Ab88의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 156으로서 제공된다. Ab88의 VL CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: RASQGI RNDLG (VL CDR1; SEQ ID NO: 157); DASSLES (VL CDR2; SEQ ID NO: 5); 및 QQLNGYPIT (VL CDR3; SEQ ID NO: 155).
- [0484] Ab88 VL 서열
- [0485] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLGWYQQKPKGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGT  
KVEIK (SEQ ID NO: 156)
- [0486] 항체 HC-89/LC-89(Ab89)
- [0487] Ab89의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 160으로서 제공된다. Ab89의 VH CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: NYWIG (VH CDR1; SEQ ID NO: 145); IYPGDSLTRYSPSFQG (VH CDR2; SEQ ID NO: 2); 및 HGRGYNGYEGAFDI (VH CDR3; SEQ ID NO: 3).
- [0488] Ab89 VH 서열
- [0489] EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMI IYPGDSLTRYSPSFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRG  
YNGYEGAFDIWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 160)
- [0490] Ab89의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 152로서 제공된다. Ab89의 VL CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: RASQIGDSL A (VL CDR1; SEQ ID NO: 154); DASNLET (VL CDR2; SEQ ID NO: 149); 및 QQLNGYPIT (VL CDR3; SEQ ID NO: 155).
- [0491] Ab89 VL 서열
- [0492] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQIGDSLAWYQQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGT



KVEIK (SEQ ID NO: 152)

- [0493] 항체 HC-249/LC-249(Ab249)
- [0494] Ab249의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 98로서 제공된다. Ab249의 VH CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: TSWIG (VH CDR1; SEQ ID NO: 186); IYPGSDTRYSPSFQG (VH CDR2; SEQ ID NO: 2); 및 HGLGYNGYEGAFDI (VH CDR3; SEQ ID NO: 187).
- [0495] Ab249 VH 서열
- [0496] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWVRQMPGKGLEWMIYPGSDTRYSPSFQGVTTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGLG YNGYEGAFDIWQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 98)
- [0497] Ab249의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 102로서 제공된다. Ab249의 VL CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: RASQGIGSALA (VL CDR1; SEQ ID NO: 188); DASNLET (VL CDR2; SEQ ID NO: 149); 및 QQLNGYPLT (VL CDR3; SEQ ID NO: 189).
- [0498] Ab249 VL 서열
- [0499] DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQIGSALAWYQQKPKGAPKLLIYDASNLETGVPSTRFSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQLNGYPLTFGQGT RLEIK (SEQ ID NO: 102)
- [0500] 인간 항체 Ab85 및 Ab249 둘 모두는 항체 CK6으로부터 유도되었으며, 이는 길항제 항-CD117 항체이다. CK6에 대한 Ab85 및 Ab249의 가변 영역의 아미노산 서열의 비교는 도 11a 내지 도 11d에 도시되어 있다(여기서, CDR이 또한 명시되어 있음). 두 항체 모두는 CK6에 비해 개선된 성질, 예를 들어, 개선된 결합 특징을 갖는다.
- [0501] CK6은 중쇄 가변 영역의 CDR3 도메인에서 잠재적인 탈아미드화 사이트를 포함한다. 항체의 항후 생산을 위해 제거하는 것이 유리하지만, 아스파라긴의 위치는 상당한 문제를 나타낸다. 잠재적인 탈아미드화 사이트는 성공적으로 제거되었지만, Ab85 중쇄 CDR3에서, 항체(Ab85 중쇄 및 경쇄 CDR을 가짐)가 인간 CD117에 대한 고친화력 수준 특이성 및 내재화 능력을 유지할 수 있게 하였다. 또한, Ab85는 이의 부모에 대한 개선된 오프 레이트(off rate)를 갖는다.
- [0502] 이에 따라, 특정 구체예에서, 항-CD117 항체는 SEQ ID No: 145, 146, 및 147에 기술된 바와 같은 CDR 세트(CDR1, CDR2, 및 CDR3)를 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID No: 148, 149, 및 150에 기술된 바와 같은 CDR을 포함하는 경쇄를 포함하고, CD117을 발현시키는 세포에 내재화하고, BLI에 의해 측정된 경우  $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  이하의  $k_{\text{off}}$  속도를 갖는다.
- [0503] 문헌[Jain et al. (2017) PNAS 114 (5) 944-949]에 기술된 바와 같이, 항체의 활성이 이를 치료제로서 개발하기 위한 중요하지만, 종종 간과되는 것은 제조를 위한 항체의 "개발성"이다. 치료학적 및 우수한 생물물리학적 특징 둘 모두를 달성할 수 있는 항체를 식별하는 것은 어렵다. 실제로, 항체의 생물물리학적 성질은 치료 목적을 위해 사용되는 항체에 대해 필수적이다. Ab85의 생물물리학적 시험은 특히 안정한 항체임을 나타내었다. 예를 들어, Ab85 항체의 집단은 시간에 따라 심지어 더 고온에서도 낮은 수준의 산 변형체를 유지한다(도 13a 및 도 13b 참조). 이는 다른 CK6-유도된 항체에 대해서도 그러하다. 이에 따라, 특정 구체예에서, 본 발명에는 25 °C에서 7일 동안 저장 후에 모세관 전기영동에 의해 측정된 경우 20% 미만의 산성 변형체를 포함하는 조성물로서, 항체는 CD117에 특이적으로 결합하는 IgG 항체이고, SEQ ID No: 145, 146, 및 147에 기술된 바와 같은 CDR 세트(CDR1, CDR2, 및 CDR3)를 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID No: 148, 149, 및 150에 기술된 바와 같은 CDR 세트를 포함하는 경쇄를 포함하는 조성물이 포함된다.
- [0504] 본원에 기술된 항-CD117 항체 또는 결합 단편은 또한, 항체 및/또는 단편의 성질을 변경시키는 변형 및/또는 돌연변이, 예를 들어, 당해 분야에 공지된 바와 같이, 반감기를 증가시키고, ADCC, 등을 증가시키거나 감소시키는 것을 포함할 수 있다.
- [0505] 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 결합 단편은 변형체 Fc 영역을 포함하며, 여기서, 상기 변형체 Fc 영역은 상기 분자가 Fc감마R에 대한 변경된 친화력을 갖도록, 야생형 Fc 영역에 대한 적어도 하나의 아미노산 변형을 포함한다. Fc 영역 내의 특정의 아미노산 위치는 결정학 연구를 통해 FcγR과 직접 접촉하는 것으로 알려져 있다. 상세하게, 아미노산 234-239(힌지 영역), 아미노산 265-269(B/C 루프), 아미노산 297-299(C'/E 루프), 및 아미노산 327-332(F/G) 루프[문헌[Sondermann et al., 2000 Nature, 406: 267-273] 참조]. 예를 들어, Fc 영역의 아미노산 위치 234 및 235에서 아미노산 치환은 Fc 수용체, 특히 Fc 감마 수용체(FcγR)에 결합하는

IgG 항체의 친화력을 감소시키는 것으로 식별되었다. 일 구체예에서, 본원에 기술된 항-CD117 항체는 L234 및/또는 L235, 예를 들어, L234A 및 L235A(EU 인덱스)에서 아미노산 치환을 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 이에 따라, 본원에 기술된 항-CD117 항체는 구조적 및 결정학적 분석을 기초로 하여 Fc $\gamma$ R과 직접 접촉하는 적어도 하나의 잔기의 변형을 포함하는 변형체 Fc 영역을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체의 Fc 영역(또는 이의 Fc 함유 단편)은 문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, NH1, MD (1991)]에서와 같이 EU 인덱스에 따라 아미노산 265에서 아미노산 치환을 포함하며, 이러한 문헌은 본원에 참고로 명확하게 포함된다. "Kabat에서와 같은 EU 인덱스" 또는 "EU 인덱스"는 인간 IgG1 EU 항체의 넘버링을 지칭하고, 본원에서 달리 명시하지 않는 한, Fc 아미노산 위치와 관련하여 사용된다.

[0506] 일 구체예에서, Fc 영역은 D265A 돌연변이를 포함한다. 일 구체예에서, Fc 영역은 D265C 돌연변이를 포함한다.

[0507] 일부 구체예에서, 항-CD117 항체(또는 이의 단편)의 Fc 영역은 Kabat에서와 같이 EU 인덱스에 따라 아미노산 234에서 아미노산 치환을 포함한다. 일 구체예에서, Fc 영역은 L234A 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 항-CD117 항체(또는 이의 단편)의 Fc 영역은 Kabat에서와 같이 EU 인덱스에 따라 아미노산 235에서 아미노산 치환을 포함한다. 일 구체예에서, Fc 영역은 L235A 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구체예에서, Fc 영역은 L234A 및 L235A 돌연변이를 포함한다. 다른 구체예에서, Fc 영역은 D265C, L234A, 및 L235A 돌연변이를 포함한다.

[0508] 특정 양태에서, 변형체 IgG Fc 도메인은 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하지 않는 야생형 Fc 도메인과 비교하여 Fc $\gamma$ R 및/또는 C1q에 대한 감소된 또는 제거된 결합 친화력을 야기시키는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. Fc 결합 상호작용은 항체 의존 세포-매개 세포독성(ADCC) 및 보체 의존적 세포독성(CDC)을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 다양한 이펙터 기능 및 다운스트림 신호전달 이벤트를 위해 필수적이다. 이에 따라, 특정 양태에서, 변형된 Fc 영역을 포함하는(예를 들어, L234A, L235A, 및 D265C 돌연변이를 포함하는) 항체는 실질적으로 감소되거나 폐지된 이펙터 기능을 갖는다.

[0509] Fc 영역에 대한 친화력은 비제한적으로, 평형 방법(예를 들어, 효소-연결 면역흡착 검정(ELISA); KinExA, Rathanaswami et al. Analytical Biochemistry, Vol. 373:52-60, 2008; 또는 방사면역검정(RIA)), 또는 표면 플라즈몬 공명 검정 또는 동력학-기반 검정의 다른 메커니즘(예를 들어, BIACORE™ 분석 또는 Octet™ 분석 (forteBIO)), 및 다른 방법, 예를 들어, 간접 결합 검정, 경쟁 결합 검정 형광 공명 에너지 전달(FRET), 겔 전 기영동 및 크로마토그래피(예를 들어, 겔 여과)에 의한 것과 같은 당해 분야에 공지된 다양한 기술을 이용하여 결정될 수 있다. 이러한 및 다른 방법은 시험되는 성분들 중 하나 이상 상에 라벨을 사용할 수 있고/거나 발색, 형광, 발광, 또는 동위원소 라벨을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 다양한 검출 방법을 이용할 수 있다. 결합 친화력 및 동력학의 상세한 설명은 항체-면역원 상호작용에 초점을 맞추는, 문헌[Paul, W. E., ed., Fundamental Immunology, 4th Ed., Lippincott-Raven, Philadelphia (1999)]에서 확인될 수 있다. 경쟁적 결합 검정의 일 예는 증가 양의 비표지된 항원의 존재하에서 고려되는 항체와 함께 표지된 항원의 인큐베이션, 및 표지된 항원에 결합된 항체의 검출을 포함하는 방사면역검정이다. 특정 항원에 대한 고려되는 항체의 친화력 및 결합 오프-레이트는 스캐차드 플롯 분석(scatchard plot analysis)에 의해 데이터로부터 결정될 수 있다. 제2 항체와의 경쟁은 또한 방사면역검정을 이용하여 결정될 수 있다. 이러한 경우에, 항원은 증가 양의 비표지된 제2 항체의 존재 하에서 표지된 화합물에 컨주게이팅된 고려되는 항체와 함께 인큐베이션된다.

[0510] 일 구체예에서, 본원에 기술된 항-CD117 항체는 L235A, L235A, 및 D265C(EU 인덱스)를 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 본 발명의 항체는 예를 들어, 문헌[(Dall'Acqua et al. (2006) J Biol Chem 281: 23514-24), (Zalevsky et al. (2010) Nat Biotechnol 28: 157-9), (Hinton et al. (2004) J Biol Chem 279: 6213-6), (Hinton et al. (2006) J Immunol 176: 346-56), (Shields et al. (2001) J Biol Chem 276: 6591-604), (Petkova et al. (2006) Int Immunol 18: 1759-69), (Datta-Mannan et al. (2007) Drug Metab Dispos 35: 86-94), (Vaccaro et al. (2005) Nat Biotechnol 23: 1283-8), (Yeung et al. (2010) Cancer Res 70: 3269-77) and (Kim et al. (1999) Eur J Immunol 29: 2819-25)]에 기술된 것과 같은 추가적인 Fc 돌연변이를 도입함으로써 항체 반감기를 추가로 조절하기 위해 추가로 조작될 수 있고, 위치 250, 252, 253, 254, 256, 257, 307, 376, 380, 428, 434 및 435를 포함할 수 있다. 단독으로 또는 조합하여 이루어질 수 있는 예시적인 돌연변이는 T250Q, M252Y, I253A, S254T, T256E, P257I, T307A, D376V, E380A, M428L, H433K, N434S, N434A, N434H, N434F, H435A 및 H435R 돌연변이이다.

[0511] 이에 따라, 일 구체예에서, Fc 영역은 반감기를 감소시키는 돌연변이를 포함한다. 짧은 반감기를 갖는 항체는 항체가 단기 치료제, 예를 들어, 항체가 HSC 이후에 투여되는 본원에 기술된 컨디셔닝 단계로서 기능할 것으로

예상된다. 이상적으로, 항체는 HSC의 전달 이전에 실질적으로 제거될 것이며, 이는 또한, 일반적으로 CD117을 발현시키지만, 내인성 줄기 세포와는 달리, 항-CD117 항체의 표적이 아니다. 일 구체예에서, Fc 영역은 위치 435(Kabat에 따른 EU 인덱스)에서 돌연변이를 포함한다. 일 구체예에서, 돌연변이는 H435A 돌연변이이다.

- [0512] 일 구체예에서, 본원에 기술된 항-CD117 항체는 24시간 이하, 22시간 이하, 20시간 이하, 18시간 이하, 16시간 이하, 14시간 이하, 13시간 이하, 12시간 이하, 또는 11시간 이하의 반감기를 갖는다. 일 구체예에서, 항체의 반감기는 11시간 내지 24시간; 12시간 내지 22시간; 10시간 내지 20시간; 8시간 내지 18시간; 또는 14시간 내지 24시간이다.
- [0513] 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 방법과 함께 사용될 수 있는 항-CD117 항체는 예를 들어, ATCC 수탁번호 10716(BA7.3C.9로서 기탁됨)으로부터 생성되고 배출된 항체, 예를 들어, 예를 들어, 미국특허 제5,489,516호에 기술된 SR-1 항체를 포함하며, 이러한 문헌의 개시는 본원에서 참고로 항-CD117 항체에 관한 것으로서 포함된다.
- [0514] 일 구체예에서, 본원에 기술된 항-CD117 항체는 L235A, L235A, D265C, 및 H435A(EU 인덱스)를 포함하는 Fc 영역을 포함한다.
- [0515] 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 방법과 함께 사용될 수 있는 추가적인 항-CD117 항체는 하기의 CDR 서열을 갖는, 예를 들어, 인간화된 SR-1 항체를 기술하는 미국특허 제7,915,391호; 예를 들어, 항-CD117 A3C6E2 항체를 기술하는 미국특허 제5,808,002호에 기술된 것뿐만 아니라, 예를 들어, 인간 CD117의 Pro317, Asn320, Glu329, Val331, Asp332, Lus358, Glue360, Glue376, His378, 및/또는 Thr380을 함유한 에피토프를 결합시키는 항-CD117 항체를 기술하는 WO 2015/050959호 및 예를 들어, 항-CD117 항체 CK6을 기술하는 US 2012/0288506호(또한, 미국특허 제8,552,157호로서 공개됨)에 기술된 것을 포함한다:
- [0516] 아미노산 서열 SYWIG (SEQ ID NO: 1)를 갖는 CDR-H1;
- [0517] 아미노산 서열 IYPGSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 2)를 갖는 CDR-H2;
- [0518] 아미노산 서열 HGRGNGYEGAFDI (SEQ ID NO: 3)를 갖는 CDR-H3;
- [0519] 아미노산 서열 RASQGISSALA (SEQ ID NO: 4)를 갖는 CDR-L1;
- [0520] 아미노산 서열 DASSLES (SEQ ID NO: 5)를 갖는 CDR-L2; 및
- [0521] 아미노산 서열 CQFNSYPLT (SEQ ID NO: 6)를 갖는 CDR-L3.
- [0522] CK6의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 161에 제공된다:
- [0523] QVQLVQSGAAVKKPGESLKI SCKGSGYRFTSYWIGWVRQMPGKGLEWVMIYPGSDTRYSPSFQGVTI SAGKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGNGYEGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 161; 밑줄 친 CDR은 진하게 표시됨).
- [0524] CK6의 경쇄 아미노산 가변 서열은 SEQ ID NO: 162에 제공된다:
- [0525] AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQKPKGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQFNSYPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 162; 밑줄 친 CDR은 진하게 표시됨).
- [0526] 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 추가적인 항-CD117 항체 및 이의 항원-결합 단편은 US 2015/0320880호에 기술된 것, 예를 들어, 클론 9P3, NEG024, NEG027, NEG085, NEG086, 및 20376을 포함한다.
- [0527] 상기 공개문 각각의 개시는 항-CD117 항체에 관한 것으로서 본원에 참고로 포함된다. 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 항체 및 항원-결합 단편은 상술된 항체 및 이의 항원-결합 단편뿐만 아니라 상술된 그러한 비-인간 항체 및 항원-결합 단편의 인간화된 변형체 및 예를 들어, 경쟁적 CD117 결합 검정에 의해 평가한 경우 상술된 것과 동일한 에피토프를 결합시키는 항체 또는 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0528] 상기 항체의 예시적인 항원-결합 단편은 특히, 이중-가변 면역글로불린 도메인, 단쇄 Fv 분자(scFv), 이중체, 삼중체, 나노체, 항체-유사 단백질 스캐폴드, Fv 단편, Fab 단편, F(ab')<sub>2</sub> 분자, 및 텀덤 디-scFv를 포함한다.
- [0529] 항체는 예를 들어, 미국특허 제4,816,567호에 기술된 바와 같은 재조합 방법 및 조성물을 사용하여 생성될 수 있다. 일 구체예에서, 본원에 기술된 항-CD117 항체를 암호화하는 단리된 핵산이 제공된다. 이러한 핵산은 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 항체의 VH(예를 들어, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)를 포함하는 아미노산 서열을 암호화할 수 있다. 다른 구체예에서, 이러한 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터(예를 들어, 발현 벡터)가 제공



된다. 다른 구체예에서, 이러한 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 이러한 일 구체예에서, 숙주 세포는 (1) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 (2) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제2 벡터를 포함한다(예를 들어, 이러한 것으로 변형되었다). 일 구체예에서, 숙주 세포는 진핵, 예를 들어, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 림프계 세포(예를 들어, YO, NSO, Sp20 세포)이다. 일 구체예에서, 항-CLL-1 항체를 제조하는 방법으로서, 항체의 발현을 위해 적합한 조건 하에서, 상기에 제공된 바와 같은 항체를 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하고, 임의적으로, 숙주 세포(또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 항체를 회수하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0530] 항-CD117 항체의 재조합 생산을 위해, 예를 들어, 상술된 바와 같은 항체를 암호화하는 핵산은 단리되고 숙주 세포에서 추가 클로닝 및/또는 발현을 위해 하나 이상의 벡터 내에 삽입된다. 이러한 핵산은 통상적인 절차를 이용하여(항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브를 이용함으로써) 용이하게 단리되고 시퀀싱될 수 있다.

[0531] 항체-암호화 벡터의 클로닝 또는 발현을 위한 적합한 숙주 세포는 본원에 기술된 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들어, 항체는 특히, 글리코실화 및 Fc 이펙터 기능이 요구되지 않을 때, 박테리아에서 생성될 수 있다. 박테리아에서 항체 단편 및 폴리펩티드의 발현을 위해, 예를 들어, 미국특허 제5,648,237호, 제5,789,199호 및 제5,840,523호[대장균에서 항체 단편의 발현을 기술하는, 문헌[Charlton, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J., 2003), pp. 245-254]이 참조된다. 발현 후, 항체는 가용성 분획에서 박테리아 세포 페이스트로부터 단리되고, 추가로 정제될 수 있다.

[0532] 척추동물 세포는 또한, 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 현탁액에서 성장하도록 구성된 포유류 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유류 숙주 세포주의 다른 예는 SV40에 의해 변형된 원숭이 신장 CV1 라인(COS-7); 인간 배아 신장 라인(예를 들어, 문헌[Graham et al., *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)]에 기술된 바와 같은 293 또는 293 세포들); 새끼 햄스터 신장 세포(BHK); 마우스 세르톨리 세포(예를 들어, 문헌[Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)]에 기술된 바와 같은 TM4 세포); 원숭이 신장 세포(CV1); 아프리카 그린 원숭이 신장 세포(VERO-76); 인간 경부 세포(HELA); 개 신장 세포(MDCK; 버팔로 랫트 간 세포(BRL 3A); 인간 폐 세포(W138); 인간 간 세포(Hep G2); 마우스 유선 종양(MMT 060562); 예를 들어, 문헌[Mather et al., *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)]에 기술된 바와 같은 TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 다른 유용한 포유류 숙주 세포주는 DHFR- CHO 세포를 포함하는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포(Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); 및 골수종 세포주, 예를 들어, YO, NSO 및 Sp2/0를 포함한다. 항체 생산을 위해 적합한 특성의 포유류 숙주 세포주의 리뷰를 위해 예를 들어, 문헌[Yazaki and Wu, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J.), pp. 255-268 (2003)]이 참조된다.

[0533] 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 본원에 개시된 SEQ ID No.와 적어도 95%, 96%, 97% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 가변 영역을 포함한다. 대안적으로, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 본원에 개시된 SEQ ID No.와 적어도 95%, 96%, 97% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 본원에 기술된 가변 영역의 프레임워크 영역을 갖는 본원에 개시된 SEQ ID No.를 포함하는 CDR을 포함한다.

[0534] 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 본원에 개시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 다른 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 본원에 개시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 본원에 개시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 중쇄 불변 영역 및 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0535] **항-CD117 항체를 식별하는 방법**

[0536] CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)을 결합시킬 수 있는 분자에 대한 항체, 또는 항체 단편, 라이브러리의 고처리량 스크리닝 방법은 암, 자가면역 질병을 치료하고 본원에 기술된 바와 같은 조혈 줄기 세포 치료법을 필요로 하는 환자(예를 들어, 인간 환자)를 컨디셔닝시키는 데 유용한 친화력 성숙 항체를 식별하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 방법은 당해 분야에 공지된 시험관내 디스플레이 기술, 특히, 예를 들어, 파지 디스플레이, 박테리아 디스플레이, 효모 디스플레이, 포유류 세포 디스플레이, 리보솜 디스플레이, mRNA 디스플레이, 및 cDNA 디스플레이를 포함한다. 생물학적으로 관련된 분자를 결합시키는 리간드를 단리시키기 위한 파지 디스플레이의 사용은 예를 들어, 문헌[Felici et al., *Biotechnol. Annual Rev.* 1:149-183, 1995; Katz, *Annual Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 26:27-45, 1997; 및 Hoogenboom et al., *Immunotechnology* 4:1-20, 1998]에서 리뷰되었으며,

이러한 문헌 각각의 개시는 시험관내 디스플레이 기술에 관한 것으로서 본원에 참고로 포함된다. 랜덤화된 조합 펩티드 라이브러리는 문헌[Kay, *Perspect. Drug Discovery Des.* 2:251-268, 1995 및 Kay et al., *Mol. Divers.* 1:139-140, 1996]에 기술된 바와 같이 세포 표면 항원을 결합시키는 폴리펩티드에 대해 선택하기 위해 작제화되었으며, 이러한 문헌 각각의 개시는 항원-결합 분자의 발견과 관련한 것으로서 본원에 참고로 포함된다. 단백질, 예를 들어, 멀티머 단백질은 기능성 분자로서 성공적으로 파지-디스플레이되었다[예를 들어, EP 0349578호; EP 4527839호; 및 EP 0589877호뿐만 아니라 문헌[Chiswell and McCafferty, *Trends Biotechnol.* 10:80-84 1992] 참조, 이러한 문헌 각각의 개시는 항원-결합 분자의 발견을 위한 시험관내 디스플레이 기술의 사용에 관한 것으로서 본원에 참고로 포함됨]. 또한, 기능성 항체 단편, 예를 들어, Fab 및 scFv 단편은 시험관내 디스플레이 플랫폼에서 발견되었다[예를 들어, 문헌[McCafferty et al., *Nature* 348:552-554, 1990; Barbas et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:7978-7982, 1991; 및 Clackson et al., *Nature* 352:624-628, 1991] 참조, 이러한 문헌 각각의 개시는 항원-결합 분자의 발견을 위한 시험관내 디스플레이 플랫폼에 관한 것으로서 본원에 참고로 포함됨]. 특히, 이러한 기술은 조혈 줄기 세포 이식 치료법을 필요로 하는 환자(예를 들어, 인간 환자)에서 내인성 조혈 줄기 세포를 고갈시키기 위해 또한 사용될 수 있는 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)을 결합시키는 항체의 친화력을 식별하고 개선시키기 위해 사용될 수 있다.

[0537] 시험관내 디스플레이 기술 이외에, 컴퓨터 모델링 기술은 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)을 결합시키는 항체, 또는 항체 단편을 인실리코(in silico)로 설계하고 식별하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 컴퓨터 모델링 기술을 이용하여, 당업자는 이러한 항원의 세포의 에피토프와 같은 특정 에피토프를 결합시킬 수 있는 분자를 위한, 항체, 또는 항체 단편의 라이브러리를 인실리코로 스크리닝할 수 있다. 이러한 컴퓨터 기술에 의해 식별된 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 본원에 기술된 암 및 자가면역 질환 치료 방법 및 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 절차와 같은, 본원에 기술된 치료 방법과 함께 사용될 수 있다.

[0538] 추가적인 기술은 예를 들어, 수용체-매개 엔도시토시스에 의해, 세포(예를 들어, 암 세포, 자가면역 세포, 또는 조혈 줄기 세포)의 표면 상에 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)을 결합시키고 세포에 의해 내재화되는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 식별하기 위해 이용될 수 있다. 예를 들어, 상술된 시험관내 디스플레이 기술은 암 세포, 자가면역 세포, 또는 조혈 줄기 세포의 표면 상에 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)을 결합시키고 후속하여 내재화되는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 스크리닝하도록 구성될 수 있다. 파지 디스플레이는 이러한 스크리닝 패러다임과 함께 사용될 수 있는 이러한 하나의 기술을 나타낸다. CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)을 결합시키고 후속하여, 암 세포, 자가면역 세포, 또는 조혈 줄기 세포에 의해 내재화되는 항체, 또는 이의 단편을 식별하기 위해, 당업자는 예를 들어, 문헌[Williams et al., *Leukemia* 19:1432-1438, 2005]에 기술된 파지 디스플레이 기술을 구성할 수 있으며, 이러한 문헌의 개시는 전문이 본원에 참고로 포함된다. 예를 들어, 당해 분야에 공지된 돌연변이유발 방법을 이용하여, 특히, 랜덤화된 아미노산 카세트(예를 들어, CDR 또는 이의 균등한 영역 또는 항체 또는 항체 단편의 하나 이상, 또는 모두에서)를 함유한 항체, 항체 단편, 예를 들어, scFv 단편, Fab 단편, 이중체, 삼중체, 및 <sup>10</sup>Fn3 도메인을 암호화하는 재조합 파지 라이브러리가 생성될 수 있다. 항체 또는 항체 단편의 프레임워크 영역, 힌지, Fc 도메인, 및 다른 영역은 이러한 것이 예를 들어, 인간 생식계열 항체 서열, 또는 인간 생식계열 항체에 대한 단지 최소 변형을 나타내는 서열을 가짐으로써, 인간에서 비-면역원성이도록 설계될 수 있다.

[0539] 본원에 기술되거나 당해 분야에 공지된 파지 디스플레이 기술을 이용하여, 파지 입자에 공유 결합된 랜덤화된 항체, 또는 항체 단편을 함유한 파지 라이브러리는 예를 들어, 먼저 파지 라이브러리를 차단제(예를 들어, 예컨대, Fc 도메인을 결합시키는 항체 또는 이의 단편을 암호화하는 비-특이적 단백질 결합 및 파지를 나타내는, 파지 암호화 항체, 또는 이의 단편을 제거하기 위해 우유 단백질, 소 혈청 알부민, 및/또는 IgG)와 함께 인큐베이션하고, 이후에, 파지 라이브러리를 조혈 줄기 세포의 집단과 함께 인큐베이션함으로써 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117) 항원과 함께 인큐베이션될 수 있다. 파지 라이브러리는 CD117-특이적 항체, 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, GNNK+ CD117-특이적 항체, 또는 이의 항원-결합 단편)이 세포-표면 CD117(예를 들어, 세포-표면 GNNK+ CD117) 항원을 결합시키고 후속하여 암 세포, 자가면역 세포, 또는 조혈 줄기 세포에 의해 내재화되게 하는데 충분한 시간 동안 인큐베이션될 수 있다(예를 들어, 4°C에서 30분 내지 6시간, 예를 들어, 4°C에서 1시간). 암 세포, 자가면역 세포, 또는 조혈 줄기 세포에 결합 및 이에 의한 내재화를 가능하게 하기 위해 이러한 항원들 중 하나 이상에 대한 충분한 친화력을 나타내지 않는, 항체, 또는 이의 단편을 함유한 파지는 후속하여 세포를 예를 들어, pH 2.8의 차가운(4°C) 0.1 M 글리신 완충제로 세척함으로써 제거될 수 있다. 항체, 또는 이의 단편에 결합되거나 암 세포, 자가면역 세포, 또는 조혈 줄기 세포에 의해 내재화된 파지는 예를 들어, 세포를 용해시키고 세포 배양 배지로부터 내재화된 파지를 회수함으로써 식별될 수 있다. 이후에, 파지는 예를

들어, 박테리아 세포를 당해 분야에 공지된 방법을 이용하여 2xYT 배지에서 회수된 파지와 함께 인큐베이션시킴으로써, 박테리아 세포에서 증폭될 수 있다. 이후에, 이러한 배지로부터 회수된 파지는 예를 들어, 파지 게놈 내에 삽입된, 항체 또는 이의 단편을 암호화하는 유전자(들)의 핵산 서열을 결정함으로써 특징화될 수 있다. 암호화된 항체, 또는 이의 단편은 후속하여, 새로이 화학적 합성(예를 들어, 항체 단편, 예를 들어, scFv 단편의)에 의해 또는 제조합 발현(예를 들어, 전장 항체의)에 의해 제조될 수 있다.

[0540] 제조된 항체, 또는 이의 단편의 내재화 능력은 옐르 들어, 당해 분야에 공지된 방사성 핵종 내재화 검정을 이용하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술되거나 당해 분야에 공지된 시험관내 디스플레이 기술을 이용하여 식별된 항체, 또는 이의 단편은 방사성 동위원소, 예를 들어, <sup>18</sup>F, <sup>75</sup>Br, <sup>77</sup>Br, <sup>122</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>129</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>211</sup>At, <sup>67</sup>Ga, <sup>111</sup>In, <sup>99</sup>Tc, <sup>169</sup>Yb, <sup>186</sup>Re, <sup>64</sup>Cu, <sup>67</sup>Cu, <sup>177</sup>Lu, <sup>77</sup>As, <sup>72</sup>As, <sup>86</sup>Y, <sup>90</sup>Y, <sup>89</sup>Zr, <sup>212</sup>Bi, <sup>213</sup>Bi, 또는 <sup>225</sup>Ac의 도입에 의해 작용화될 수 있다. 예를 들어, 방사성활성 할로젠, 예를 들어, <sup>18</sup>F, <sup>75</sup>Br, <sup>77</sup>Br, <sup>122</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>129</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>211</sup>At는 친전자체 할로젠 시약을 함유한, 비드, 예를 들어, 폴리스티렌 비드(예를 들어, 요오드화 비드, Thermo Fisher Scientific, Inc., Cambridge, MA)를 사용하여 항체, 또는 이의 단편 내에 도입될 수 있다. 방사성표지된 항체, 또는 이의 단편은 암 세포, 자가면역 세포, 또는 조혈 줄기 세포와 함께, 내재화를 가능하게 하기에 충분한 시간 동안(예를 들어, 4°C에서 30분 내지 6시간, 예를 들어, 4°C에서 1시간) 인큐베이션될 수 있다. 이후에, 세포는 비-내재화된 항체, 또는 이의 단편을 제거하기 위해 제거될 수 있다(예를 들어, pH 2.8의 차가운(4°C) 0.1 M 글리신 완충제를 사용함). 내재화된 항체, 또는 이의 단편은 회수된 세척 완충제의 방출된 방사선(예를 들어,  $\gamma$ -방사선)과 비교하여 얻어진 암 세포, 자가면역 세포, 또는 조혈 줄기 세포의 방출된 방사선(예를 들어,  $\gamma$ -방사선)을 검출함으로써 식별될 수 있다.

[0541] **항체 약물 컨쥬게이트(ADC)**

[0542] 세포 독소

[0543] 본원에 기술된 항-CD117 항체, 및 이의 항원-결합 단편은 세포 독소에 컨쥬게이션(연결)될 수 있다. 일부 구체예에서, 세포독성 분자는, 항체 또는 이의 단편의 세포 섭취 후에, 세포 독소가 이의 세포내 표적에 접근하고 조혈 세포 사멸을 매개할 수 있도록 본원에 개시된 바와 같이 세포 내재화 항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 컨쥬게이팅된다. 임의의 수, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 세포 독소는 항-CD117 항체에 컨쥬게이팅될 수 있다.

[0544] 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 사용하기에 적합한 세포 독소는 당해 분야에 공지된 다른 것들 중에서, DNA-인터칼레이팅체(예를 들어, 안트라사이클린), 유사분열 방추 기관을 분열시킬 수 있는 제제(예를 들어, 빈카 알칼로이드, 메이탄신, 마이탄시노이드, 및 이의 유도체), RNA 폴리머라아제 억제제(예를 들어, 아마톡신, 예를 들어,  $\alpha$ -아마니틴, 및 이의 유도체), 및 단백질 생합성을 파괴할 수 있는 제제(예를 들어, rRNA N-글리코시다아제 활성을 나타내는 제제, 예를 들어, 사포린 및 리신 A-사슬)를 포함한다.

[0545] 일부 구체예에서, 세포 독소는 미세소관-결합체(예를 들어, 메이탄신 또는 마이탄시노이드), 아마톡신, 슈도모나스 외독소 A, 데보가닌, 디프테리아 독소, 사포린, 오리스타틴, 안트라사이클린, 칼리키아미신, 이리노테칸, SN-38, 듀오카마이신, 피롤로벤조디아제핀, 피롤로벤조디아제핀 다이머, 인돌리노벤조디아제핀, 인돌리노벤조디아제핀 다이머, 또는 이의 변형체, 또는 본원에 기술되거나 당해 분야에 공지된 다른 세포독성 화합물이다.

[0546] 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 사용하기에 적합한 추가적인 세포 독소는 비제한적으로, 특히, 5-에티닐우라실, 아비라테론, 아실플벤, 아데시페놀, 아도젤레신, 알데슬류킨, 알트레타민, 암바무스틴, 아미독스, 아미포스틴, 아미노레블린산, 암루비신, 암사크린, 아나그렐라이드, 아나스트로졸, 안드로그라폴라이드, 혈관형성 억제제, 안타렐릭스, 항-등쪽결정화 형태형성 단백질-1, 항안드로젠, 전립선 암종, 항에스트로젠, 안티네오플라스톤, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 아피디콜린 글리시네이트, 아포토시스 유전자 조절제, 아포토시스 조절제, 아푸린산, 아술라크린, 아타메스탄, 아트리무스틴, 악시나스타틴 1, 악시나스타틴 2, 악시나스타틴 3, 아자세트론, 아자톡신, 아자티로신, 박카틴 III 유도체, 발라놀, 바티마스타트, BCR/ABL 길항제, 벤조클로린, 벤조일스타우로스포린, 베타 락탐 유도체, 베타-알레틴, 베타클라마이신 B, 베타를린산, bFGF 억제제, 비칼루타미드, 비산트렌, 비스아지리디닐스페르민, 비스나피드, 비스트라텐 A, 비젤레신, 브레플레이트, 블레오마이신 A2, 블레오마이신 B2, 브로피리민, 부도티탄, 부티오닌 설폭시민, 칼시포트리올, 칼포스틴 C, 캄토테신 유도체(예를 들어, 10-하이드록시-캄토테신), 카페시타빈, 카복사미드-아미노-트리아졸, 카복시아미도트리아졸, 카르젤레신, 카제인 키나아제 억제제, 카스타노스페르민, 세크로핀 B, 세트로렐릭스, 클로린, 클로로퀴녹살린 설포아미드, 시카



프로스트, 시스-포르피린, 클라드리빈, 클로미펜 및 이의 유사체, 클로트리마졸, 콜리스마이신 A, 콜리스마이신 B, 콤프레타스타틴 A4, 콤프레타스타틴 유사체, 코나게닌, 크람베시딘 816, 크리스나톨, 크립토펜 8, 크립토펜 A 유도체, 쿠라신 A, 사이클로펜트안트라퀴논, 사이클로플라탐, 시페마이신, 시타라빈 옥스포스페이트, 세포질 인자, 시토스타틴, 다클릭시맵, 데시타빈, 데하이드로디렘닌 B, 2'-데옥시코포르마이신(DCF), 데슬로렐린, 텍시포스파미드, 텍스라죽산, 텍스베라과밀, 디아지쿠온, 디렘닌 B, 디독스, 디에틸노르스페르민, 디하이드로-5-아자시티딘, 디하이드로탁솔, 디옥사마이신, 디페닐 스피로무스틴, 디스코데르몰라이드, 도코사놀, 둘라세트론, 독시플루리딘, 드롤록시펜, 드로나비놀, 듀오카마이신 SA, 엠셀렌, 에코무스틴, 에텔포신, 에드레콜로맵, 에플로르니틴, 엘레멘, 에미테푸르, 에포티올론, 에피틸론, 에프리스테리드, 에스트라무스틴 및 이의 유사체, 에토포사이드, 에토포사이드 4'-포스페이트(또한 에토포포스로서 지칭됨), 엑세메스탄, 파드로졸, 파자라빈, 펜레티나이드, 필그라스티뮴, 피나스테리드, 플라보피리돌, 플레젤라스틴, 플루아스테론, 플루다라빈, 플루오로다우노루비신 하이드로클로라이드, 포르페니백스, 포르메스탄, 포스트리에신, 포테무스틴, 가돌리늄 텍사피린, 갈륨니트레이트, 갈로시타빈, 가니렐릭스, 겔라티나아제 억제제, 겐시타빈, 글루타티온 억제제, 헵실팜, 호모헤팅토닌(HHT), 하이퍼리신, 이반드론산, 이독시펜, 이드라만톤, 일모포신, 일로마스타트, 이미다조아크리돈, 이미퀴모드, 면역자극제 켈티드, 이오벤구안, 요오도독스루비신, 이포메아놀, 이리노테칸, 이로플라트, 이르소글라딘, 이소벤가졸, 자스플라키놀라이드, 카할라라이드 F, 라멜라린-N 트리아세테이트, 란레오타이드, 레이나마이신, 레노그라스티뮴, 렌티난 설페이트, 램플스타틴, 레트로졸, 친지성 백금 화합물, 리소클린아미드 7, 로바플라틴, 로메트렉솔, 로니다민, 로속산트론, 록소리빈, 루르토테칸, 루테튬 텍사피린, 리소필린, 마소프로콜, 마스핀, 기질 금속단백질분해효소 억제제, 메노가릴, 르네르바론, 메테렐린, 메티오나아제, 메토클로프라미드, MIF 억제제, 이페프리스톤, 미테포신, 미리모스틴, 미트라신, 미토구아존, 미톨락톨, 미토마이신 및 이의 유사체, 미토나피드, 미톡산트론, 모파로텐, 몰그라모스틴, 미카페록사이드 B, 미리아포론, N-아세틸디날린, N-치환된 벤즈아미드, 나파렐린, 나그레스티뮴, 나파빈, 나프테르핀, 나르토그라스티뮴, 네다플라틴, 네도루비신, 네리드론산, 닐루타미드, 니사마이신, 니트룰린, 옥트레오티드, 옥키세논, 오나프리스톤, 온단세트론, 오라신, 아르마플라틴, 옥살리플라틴, 옥사우노마이신, 파클리탁셀 및 이의 유사체, 팔라우아민, 팔미토일리족신, 파미드론산, 파나시트리올, 파노미펜, 파라박틴, 파젤립틴, 페가스파르가아스, 펠데신, 펜토산 폴리설페이트 나트륨, 펜토스타틴, 펜트로졸, 페르플루브론, 페르포스파미드, 페나지노마이신, 피시바닐, 피라루비신, 피리트렉심, 포도필로톡신, 포르피로마이신, 퓨린 뉴클레오시드 포스포틸라아제 억제제, 탈티트렉시드, 리족신, 로글레티미드, 로히투킨, 루비기논 B1, 루복실, 사핀골, 사인토펜, 사르코피톨 A, 사르그라모스틴, 소부죽산, 소네르민, 스파르포스산, 스피카마이신 D, 스피로무스틴, 스티피아미드, 술피노신, 탈리무스틴, 테그푸르, 테모졸로마이드, 테니포사이드, 탈리블라스틴, 티오코랄린, 티라과자민, 토포테칸, 토프센틴, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, 베라민, 비노렐빈, 빈살틴, 보로졸, 제니플라틴, 및 질라스코르브를 포함한다.

[0547] 본원에 기술된, 항-CD117 항체, 및 이의 항원-결합 단편은 미세소관 결합제인 세포 독소에 컨쥬게이팅될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "미세소관-결합제"는 세포에서 유사분열 및 간기 세포 기능에 필수적인 미세소관 네트워크를 분열시킴으로써 작용하는 화합물을 지칭한다. 미세소관-결합제의 예는 마이타신, 마이탄시노이드, 및 이의 유도체, 예를 들어, 본원에 기술되거나 당해 분야에 공지된 것, 빈카 알칼로이드, 예를 들어, 빈블라스틴, 빈블라스틴 설페이트, 빈크리스틴, 빈크리스틴 설페이트, 빈데신, 및 비노렐빈, 탁산, 예를 들어, 도세탁셀 및 파클리탁셀, 마크롤라이드, 예를 들어, 디스코데르몰라이드, 콜히친, 및 에포틸론, 및 이의 유도체, 예를 들어, 에포틸론 B 또는 이의 유도체를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0548] *마이탄시노이드*

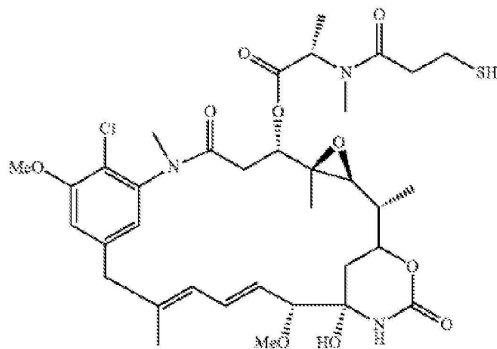
[0549] 일부 구체예에서, 미세소관 결합제는 메이탄신, 마이탄시노이드 또는 마이탄시노이드 유사체이다. 마이탄시노이드는 미세소관을 결합시키고 튜블린 중합을 억제함으로써 작용하는 유사분열 억제제이다. 메이탄신은 동아프리카 관목 마이테누스 세라타(east African shrub Maytenus serrata)로부터 최초로 단리되었다(미국특허 제 3,896,111호). 후속하여, 특정 미생물이 또한 마이탄시노이드, 예를 들어, 마이탄시놀 및 C-3 마이탄시놀 에스테르를 생성시킨다는 것을 발견하였다(미국특허 제4,151,042호). 합성 마이탄시놀 및 이의 유도체 및 유사체는 예를 들어, 미국특허 제4,137,230호; 제4,248,870호; 제4,256,746호; 제4,260,608호; 제4,265,814호; 제4,294,757호; 제4,307,016호; 제4,308,268호; 제4,308,269호; 제4,309,428호; 제4,313,946호; 제4,315,929호; 제4,317,821호; 제4,322,348호; 제4,331,598호; 제4,361,650호; 제4,364,866호; 제4,424,219호; 제4,450,254호; 제4,362,663호; 및 제4,371,533호에 개시되어 있다. 마이탄시노이드 약물 모이어티는, 이러한 것이 (i) 발효 또는 화학적 개질, 발효 산물의 유도체화에 의해 제조하기 위해 비교적 접근 가능하고, (ii) 비-디설파이드 링커를 통한 항체에 컨쥬게이션하기에 적합한 작용기로서의 유도체화를 가능하게 하고, (iii) 혈장에서 안정하고, (iv) 다양한 종양 세포에 대해 효과적이기 때문에, 항체 약물 컨쥬게이트에서 매력적인 약물 모이

어티이다.

[0550] 적합한 마이탄시노이드의 예는 마이탄시놀, 합성 마이탄시놀, 및 마이탄시놀 유사체 및 유도체의 에스테르를 포함한다. 본원에는 마이탄시노이드, 마이탄시놀, 및 마이탄시놀 유사체, 및 유도체와 같이, 미세소관 형성을 억제하고 포유류 세포에 대해 매우 독성인 임의의 세포 독소가 포함된다.

[0551] 적합한 마이탄시놀 에스테르의 예는 개질된 방향족 고리를 갖는 것 및 다른 위치에서 개질을 갖는 것을 포함한다. 이러한 적합한 마이탄시노이드는 미국특허 제4,137,230호; 제4,151,042호; 제4,248,870호; 제4,256,746호; 제4,260,608호; 제4,265,814호; 제4,294,757호; 제4,307,016호; 제4,308,268호; 제4,308,269호; 제4,309,428호; 제4,313,946호; 제4,315,929호; 제4,317,821호; 제4,322,348호; 제4,331,598호; 제4,361,650호; 제4,362,663호; 제4,364,866호; 제4,424,219호; 제4,450,254호; 제4,322,348호; 제4,362,663호; 제4,371,533호; 제5,208,020호; 제5,416,064호; 제5,475,092호; 제5,585,499호; 제5,846,545호; 제6,333,410호; 제7,276,497호; 및 제7,473,796호에 개시되어 있으며, 이러한 문헌 각각의 개시는 본원에 이러한 것이 마이탄시노이드 및 이의 유도체에 관한 것으로서 참고로 포함된다.

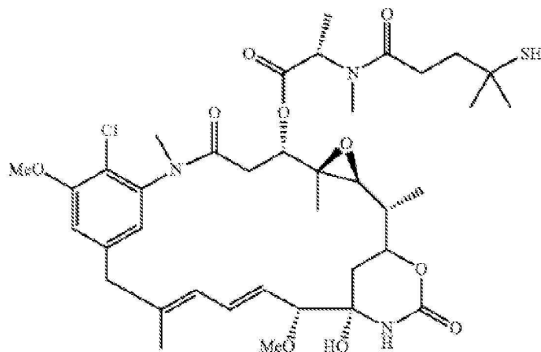
[0552] 일부 구체예에서, 본 발명의 면역컨쥬게이트는 세포독성제로서 공식적으로 N<sup>2</sup>'-데아세틸-N<sup>2</sup>'-(3-머캅토-1-옥소프로필)-메이탄신으로 명명되는 티올-함유 마이탄시노이드(DM1)를 사용한다. DM1은 하기 구조식 (VII)로 표현된다:



(VII)

[0553]

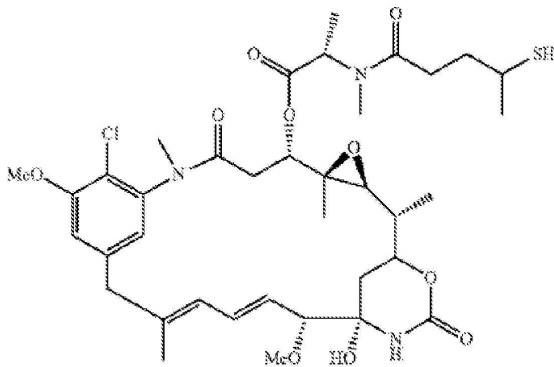
[0554] 다른 구체예에서, 본 발명의 컨쥬게이트는 세포독성제로서 티올-함유 마이탄시노이드 N<sup>2</sup>'-데아세틸-N<sup>2</sup>'-(4-메틸-4-머캅토-1-옥소펜틸)-메이탄신(예를 들어, DM4)을 사용한다. DM4는 하기 구조식 (V)로 표현된다:



(V)

[0555]

[0556] 입체적으로 방해된 티올 결합을 함유한 측쇄를 포함하는 다른 마이탄시노이드는 하기 구조식 (VI)으로 표현되는 N<sup>2</sup>'-데아세틸-N<sup>2</sup>'-(4-머캅토-1-옥소펜틸)-메이탄신(DM3으로 불리워짐)이다:



(VI)

[0557]

[0558]

미국특허 제5,208,020호 및 제7,276,497호에 교시된 각 마이탄시노이드는 또한, 본 발명의 컨쥬게이트에서 사용될 수 있다. 이와 관련하여, 미국특허 제5,208,020호 및 제7,276,697호의 전체 개시는 본원에 참고로 포함된다.

[0559]

마이탄시노이드 상의 다수의 위치는 연결 모이어티를 화학적으로 연결시키기 위한 위치로서 역할을 할 수 있다. 예를 들어, 하이드록실 기를 갖는 C-3 위치, 하이드록시메틸로 개질된 C-14 위치, 하이드록시로 개질된 C-15 위치, 및 하이드록시 기를 갖는 C-20 위치 모두는 유용할 것으로 예상된다. 일부 구체예에서, C-3 위치는 연결 모이어티를 화학적으로 연결시키기 위한 위치로서 역할을 하며, 일부 특정 구체예에서, 마이탄시놀의 C-3 위치는 연결 모이어티를 화학적으로 연결시키기 위한 위치로서 역할을 한다. 예를 들어, 미국특허 제5,208,020호, 제6,441,163호, 및 유럽특허 제0425235 B1호; 문헌[Chari et al., Cancer Research 52:127-131 (1992)]; 및 U.S. 2005/0169933 A1호에 개시된 것을 포함하는, 항체-마이탄시노이드 컨쥬게이트를 제조하기 위해 당해 분야에 공지된 다수의 연결기가 존재하며, 이러한 문헌의 개시는 본원에 참고로 명확하게 포함된다. 추가적인 연결기는 본원에 기술되고 예시된다.

[0560]

본 개시는 또한, 마이탄시노이드 및 컨쥬게이트의 다양한 이성질체 및 혼합물을 포함한다. 본 발명의 특정 화합물 및 컨쥬게이트는 다양한 입체이성질체 거울상 이성질체, 및 부분입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 이러한 항체-마이탄시노이드 컨쥬게이트를 제조하기 위한 여러 설명은 미국특허 제5,208,020호, 제5,416,064호, 제6,333,410호, 제6,441,163호, 제6,716,821호, 및 제7,368,565호에 제공되며, 이러한 문헌 각각은 전문이 본원에 포함된다.

[0561]

형체 분자 당 결합된 마이탄시노이드 분자의 치료학적으로 유효한 수는 252 nm 및 280 nm에서 흡광도의 비율을 분광학적으로 측정함으로써 결정될 수 있다. 항체 분자 당 평균 3 내지 4개의 컨쥬게이팅된 마이탄시노이드 분자는 항체의 기능 또는 용해도에 악영향을 미치지 않으면서 표적 세포의 세포독성을 향상시킬 수 있지만, 독소/항체의 하나의 분자는 항체 단독에 비해 세포독성을 향상시킬 수 있다. 마이탄시노이드 분자/항체 또는 이의 항원-결합 단편의 평균 수는 예를 들어, 1 내지 10, 또는 2 내지 5일 수 있다.

[0562]

안트라사이클린

[0563]

다른 구체예에서, 본원에 기술된 항체 및 이의 항원-결합 단편은 안트라사이클린 분자인 세포 독서에 컨쥬게이팅될 수 있다. 안트라사이클린은 세포독성 활성을 나타내는 항생제 화합물이다. 연구에서는 안트라사이클린이 1) 세포의 DNA 내에 약물 분자를 인터칼레이션시켜 DNA-의존적 핵산 합성을 억제시킴; 2) 세포에 손상을 야기시키기 위해 세포 거대분자와 이후에 반응하는 자유 라디칼의 약물에 의한 생성; 또는 3) 세포막과 약물 분자의 상호작용을 포함하는 다수의 상이한 메커니즘에 의해 세포를 사멸시키도록 작동할 수 있다는 것을 나타내었다 [예를 들어, 문헌[C. Peterson et al., "Transport And Storage Of Anthracycline In Experimental Systems And Human Leukemia" in Anthracycline Antibiotics In Cancer Therapy; N.R. Bachur, "Free Radical Damage" id. at pp.97-102] 참조]. 이의 세포독성 가능성으로 인해, 안트라사이클린이 백혈병, 유방 암종, 폐 암종, 난소 선암 및 육종의 치료에서 사용되고 있다[예를 들어, 문헌[P.H. Wiernik, in Anthracycline: Current Status And New Developments p 11] 참조]. 일반적으로 사용되는 안트라사이클린은 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 다우노마이신을 포함한다.

[0564]

안트라사이클린 유사체, 독소루비신(ADRIAMYCINO)은 인터칼레이션 및 전사를 위해 DNA를 풀어주는 효소 토포이소머라아제 II의 진행의 억제에 의해 DNA와 상호작용한다는 것으로 여겨진다. 독소루비신은 복제를 위해 DNA 사슬을 파괴한 후에 토포이소머라아제 II 복합물을 안정화시켜, DNA 이중 나선이 재시일링되는 것을 방지하고 이에 의해 복제 과정을 중지시킨다. 독소루비신 및 다우노루비신(DAUNOMYCIN)은 프로토타입 세포독성 천연 산물

안트라사이클린 화학치료제이다[Sessa et al., (2007) Cardiovasc. Toxicol. 7:75-79].

[0565] 피롤로벤조디아제핀(PBD)

[0566] 다른 구체예에서, 본원에 기술된 항-CD117 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 피롤로벤조디아제핀(PBD)인 세포 독소 또는 PBD를 포함하는 세포 독소에 컨주게이팅될 수 있다. PBD는 특정 악티노마이세트에 의해 생성된 천연 산물이고, 서열 선택적 DNA 알킬화 화합물인 것으로 나타났다. PBD 세포 독소는 안트라미이신, 다이머 PBD, 및 예를 들어, 문헌[Hartley, J.A. (2011). "The development of pyrrolobenzodiazepines as antitumour agents." Expert Opin. Inv. Drug, 20(6), 733-744; 및 Antonow, D.; Thurston, D.E. (2011) "Synthesis of DNA-interactive pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines (PBDs)." Chem. Rev. 111: 2815-2864]에 개시된 것을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0567] 칼리키아미신

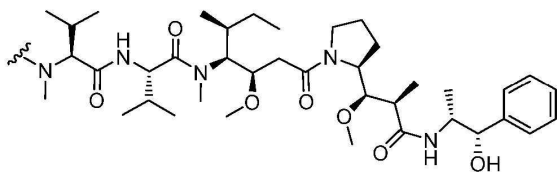
[0568] 다른 구체예에서, 본원에 기술된 항체 및 이의 항원-결합 단편은 칼리키아미신인 세포 독소에 컨주게이팅될 수 있다. 항생제의 칼리키아미신 패밀리는 피코몰 미만의 농도에서 이중-가닥 DNA 절단을 생성시킬 수 있다. 칼리키아미신 패밀리의 컨주게이트의 제조를 위해, 미국특허 제5,712,374호; 제5,714,586호; 제5,739,116호; 제5,767,285호; 제5,770,701호; 제5,770,710호; 제5,773,001호; 및 제5,877,296호(모두 American Cyanamid Company)가 참조된다. 사용될 수 있는 칼리키아미신의 구조적 유사체는 예를 들어, 문헌[Hinman et al., Cancer Research 53:3336-3342 (1993), Lode et al., Cancer Research 58:2925-2928 (1998)] 및 American Cyanamid의 상술된 미국특허에 개시된 것을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0569] 오리스타틴

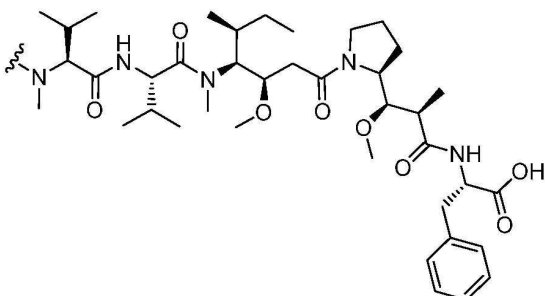
[0570] 본원에 기술된 항-CD117 항체, 및 이의 항원-결합 단편은 오리스타틴인 세포 독소에 컨주게이팅될 수 있다(미국 특허 제5,635,483호; 제5,780,588호). 오리스타틴은 미세소관 역학, GTP 가수분해 및 핵 및 세포 분열을 방해하는 항-유사분열제이고[Woyke et al (2001) Antimicrob. Agents and Chemother. 45(12):3580-3584] 항암(미국 특허 제5,663,149호) 및 항진균 활성[Pettit et al (1998) Antimicrob. Agents Chemother. 42:2961-2965]을 갖는다(미국 특허 제5,635,483호; 제5,780,588호). 오리스타틴 약물 모이어티는 펩티드 약물 모이어티의 N-(아미노) 말단 또는 C-(카복실) 말단을 통해 항체에 부착될 수 있다(WO 02/088172호).

[0571] 예시적인 오리스타틴 구체예는 문헌[Senter et al, Proceedings of the American Association for Cancer Research, Volume 45, Abstract Number 623, presented Mar. 28, 2004]에 개시된, N-말단 연결된 모노메틸오리스타틴 약물 모이어티 DE 및 DF를 포함하며, 이러한 문헌의 개시는 전문이 본원에 참고로 명확하게 포함된다.

[0572] 예시적인 오리스타틴 구체예는 MMAE이며, 여기서, 물결선은 항체-링커 컨주게이트(-L-Z-Ab, 본원에 기술된 바와 같음)의 링커에 대한 공유 결합 포인트를 지시한다.



[0573] 다른 예시적인 오리스타틴 구체예는 MMAF이며, 여기서, 물결선은 US 2005/0238649호에 개시된 바와 같이, 항체-링커 컨주게이트(-L-Z-Ab, 본원에 기술된 바와 같음)의 링커에 대한 공유 결합 포인트를 지시한다:



[0575] 오리스타틴은 미국특허 제5,635,483호; 미국특허 제5,780,588호; 문헌[Pettit et al (1989) J. Am. Chem. Soc.



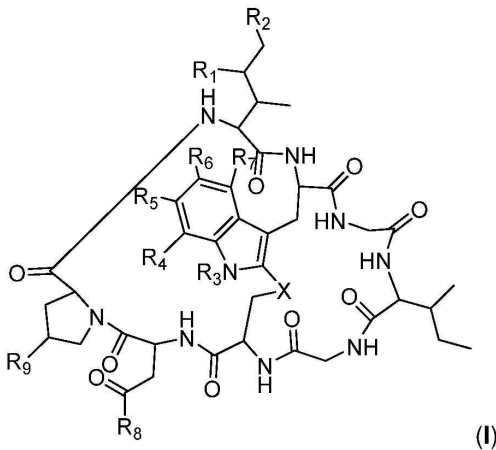
111:5463-5465; Pettit et al (1998) *Anti-Cancer Drug Design* 13:243-277; Pettit, G. R., et al. *Synthesis*, 1996, 719-725; Pettit et al (1996) *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 15:859-863; 및 Doronina (2003) *Nat. Biotechnol.* 21(7):778-784]의 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0577] *아마톡신*

[0578] 일부 구체예에서, 항체-약물 컨쥬게이트의 세포 독소는 RNA 폴리머라아제 억제제이다. 일부 구체예에서, RNA 폴리머라아제 억제제는 아마톡신 또는 이의 유도체이다.

[0579] 일부 구체예에서, 세포 독소는 아마톡신 또는 이의 유도체, 예를 들어,  $\alpha$ -아마니틴,  $\beta$ -아마니틴,  $\gamma$ -아마니틴,  $\epsilon$ -아마니틴, 아마닌, 아마닌아미드, 아마놀린, 아마놀린산, 및 프로아마놀린이다. 다양한 천연 발생 아마톡신의 구조는 화학식 III으로 표현되고, 예를 들어, 문헌[Zanotti et al., *Int. J. Peptide Protein Res.* 30, 1987, 450-459]에 개시되어 있다.

[0580] 일 구체예에서, 세포 독소는 아마니틴이다. 예를 들어, 본원에 기술된 항체, 또는 항원-결합 단편은 화학식 Ab-Z-L-Am으로 표현된 컨쥬게이트를 형성하기 위해 아마톡신에 결합될 수 있으며, 상기 식에서, Ab는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편이며, L은 링커이며, Z는 화학적 모이어티이며, Am은 아마톡신이다. 아마톡신 또는 이의 유도체 상의 다수의 위치는 연결 모이어티 L, 및 이에 따라, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 공유 결합시키기 위한 위치로서 역할을 할 수 있다. 일부 구체예에서, Am-L-Z는 하기 화학식 (I)로 표현된다:



[0581] *상기 식에서, R<sub>1</sub>은 H, OH, OR<sub>A</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;*

[0583] *R<sub>2</sub>는 H, OH, OR<sub>B</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;*

[0584] *R<sub>4</sub> 및 R<sub>8</sub>는, 존재할 때, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 임의적으로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하기 위해 결합되며;*

[0585] *R<sub>3</sub>은 H, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;*

[0586] *R<sub>4</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;*

[0587] *R<sub>5</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;*

[0588] *R<sub>6</sub>은 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;*

[0589] *R<sub>7</sub>은 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;*

[0590] *R<sub>8</sub>은 OH, NH<sub>2</sub>, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, NHR<sub>C</sub>, 또는 NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>이며;*

[0591] *R<sub>9</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, 또는 OR<sub>D</sub>이며;*

[0592] *X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이며;*

[0593] R<sub>C</sub>는 -L-Z이며;

[0594] R<sub>D</sub>는 임의적으로 치환된 알킬(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 임의적으로 치환된 헤테로알킬(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬), 임의적으로 치환된 알케닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐), 임의적으로 치환된 헤테로알케닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐), 임의적으로 치환된 알키닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐), 임의적으로 치환된 헤테로알키닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐), 임의적으로 치환된 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이며;

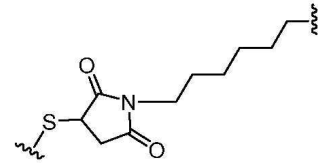
[0595] L은 링커, 예를 들어, 임의적으로 치환된 알킬렌(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌), 임의적으로 치환된 헤테로알킬렌(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬렌), 임의적으로 치환된 알케닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐렌), 임의적으로 치환된 헤테로알케닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐렌), 임의적으로 치환된 알키닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐렌), 임의적으로 치환된 헤테로알키닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐렌), 임의적으로 치환된 사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 아릴렌, 임의적으로 치환된 헤테로아릴렌,

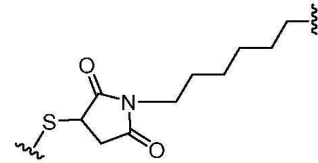
[0596] 디펩티드, -(C=O)-, 펩티드, 또는 이들의 조합이며;

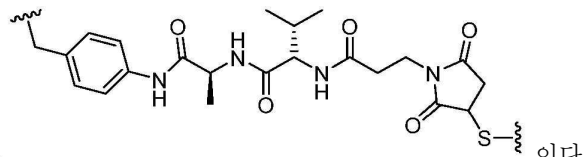
[0597] Z는 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)을 결합시키는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체와 L 상에 존재하는 반응성 치환체 간의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티이다.

[0598] 일부 구체예에서, Am은 정확하게 하나의 R<sub>C</sub> 치환체를 함유한다.

[0599] 일부 구체예에서, 링커는 -(CH)<sub>2n</sub>- 단위를 포함하며, 여기서, n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커

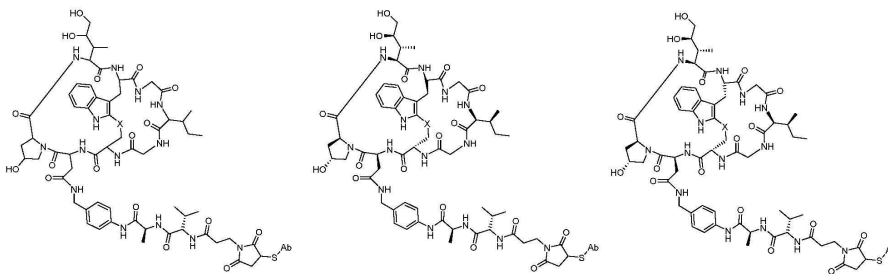


는 -((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>)을 포함하며, 여기서, n은 6이다. 일부 구체예에서, L-Z는 이며, 여기서, S는 CD117을 결합시키는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체를 나타내는 황 원자이다(예를 들어, 시스테인 잔기의 -SH 기로부터).



[0600] 일부 구체예에서, L-Z는 이다.

[0601] 일부 구체예에서, Am-L-Z-Ab는 하기 중 하나이다:



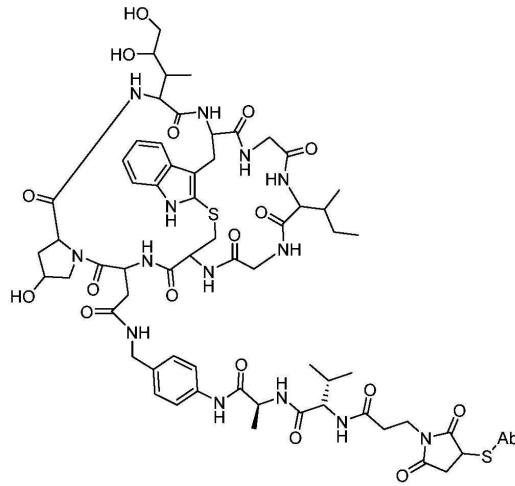
(IV)

(IVA)

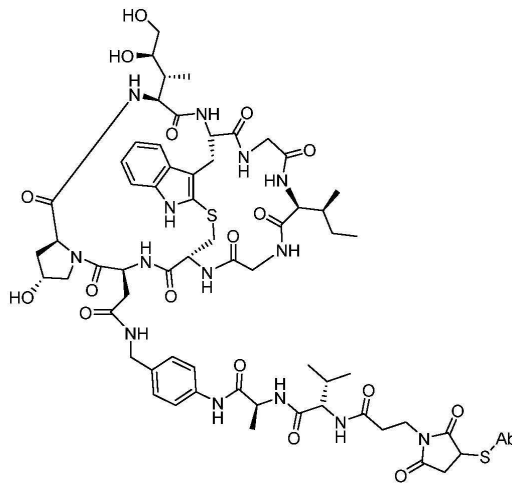
(IVB)

[0602]

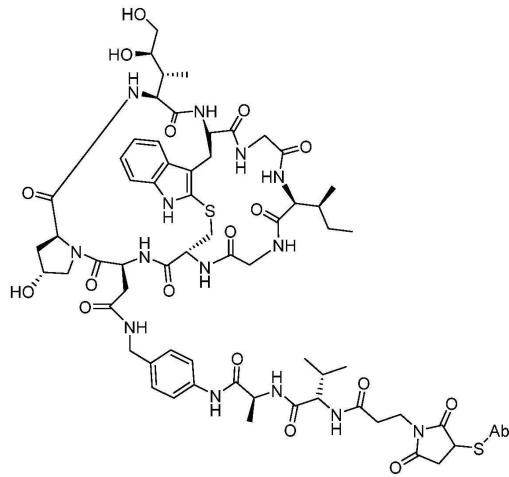
[0603] 상기 식에서, X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이다.



[0604] 일부 구체예에서, Am-L-Z-Ab는 이다.

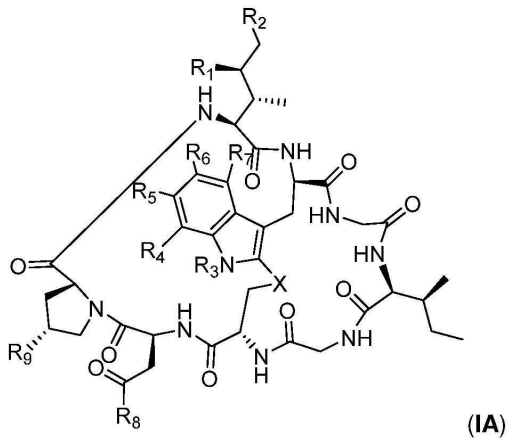


[0605] 일부 구체예에서, Am-L-Z-Ab는 이다.



[0606] 일부 구체예에서, Am-L-Z-Ab는 이다.

[0607] 일부 구체예에서, Am은 하기 화학식 (IA)로 표현되며, 여기서, Am은 정확하게 하나의 R<sub>C</sub> 치환체를 함유한다:



[0608]

[0609] 상기 식에서, R<sub>1</sub>은 H, OH, OR<sub>A</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;

[0610] R<sub>2</sub>는 H, OH, OR<sub>B</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;

[0611] R<sub>A</sub> 및 R<sub>B</sub>는, 존재할 때, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 임의적으로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하기 위해 결합되며;

[0612] R<sub>3</sub>은 H, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

[0613] R<sub>4</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

[0614] R<sub>5</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

[0615] R<sub>6</sub>은 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

[0616] R<sub>7</sub>은 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

[0617] R<sub>8</sub>은 OH, NH<sub>2</sub>, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, NHR<sub>C</sub>, 또는 NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>이며;

[0618] R<sub>9</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, 또는 OR<sub>D</sub>이며;

[0619] X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이며;

[0620] R<sub>C</sub>는 -L-Z이며;

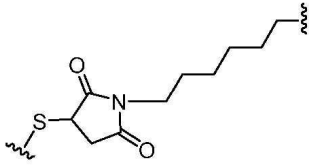
[0621] R<sub>D</sub>는 임의적으로 치환된 알킬(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 임의적으로 치환된 헤테로알킬(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬), 임의적으로 치환된 알케닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐), 임의적으로 치환된 헤테로알케닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐), 임의적으로 치환된 알키닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐), 임의적으로 치환된 헤테로알키닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐), 임의적으로 치환된 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이며;

[0622] L은 링커, 예를 들어, 임의적으로 치환된 알킬렌(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌), 임의적으로 치환된 헤테로알킬렌(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬렌), 임의적으로 치환된 알케닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐렌), 임의적으로 치환된 헤테로알케닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐렌), 임의적으로 치환된 알키닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐렌), 임의적으로 치환된 헤테로알키닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐렌), 임의적으로 치환된 사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 아릴렌, 임의적으로 치환된 헤테로아릴렌, 디펩티드, -(C=O)-, 펩티드, 또는 이들의 조합이며;

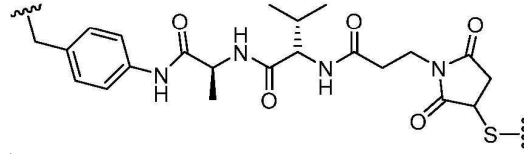
[0623] Z는 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)을 결합시키는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환

체와 L 상에 존재하는 반응성 치환체 간의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티이다.

[0624] 일부 구체예에서, 링커는  $-(CH_2)_n$ 을 포함하며, 여기서, n은 6이다. 일부 구체예에서, L-Z는

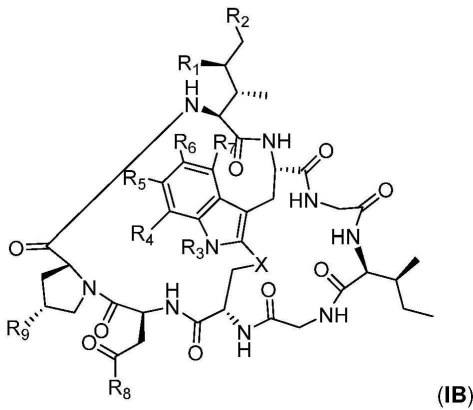


이다.



[0625] 일부 구체예에서, L-Z는 이다.

[0626] 일부 구체예에서, Am-L-Z는 하기 화학식 (IB)로 표현되며, 여기서, Am은 정확하게 하나의 R<sub>C</sub> 치환체를 함유한다:



[0627] 상기 식에서, R<sub>1</sub>은 H, OH, OR<sub>A</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;

[0629] R<sub>2</sub>는 H, OH, OR<sub>B</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;

[0630] R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는, 존재할 때, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 임의적으로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬 기를 형성하기 위해 결합되며;

[0631] R<sub>3</sub>은 H, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

[0632] R<sub>4</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

[0633] R<sub>5</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

[0634] R<sub>6</sub>은 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

[0635] R<sub>7</sub>은 H, OH, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, R<sub>C</sub>, 또는 R<sub>D</sub>이며;

[0636] R<sub>8</sub>은 OH, NH<sub>2</sub>, OR<sub>C</sub>, OR<sub>D</sub>, NHR<sub>C</sub>, 또는 NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>이며;

[0637] R<sub>9</sub>는 H, OH, OR<sub>C</sub>, 또는 OR<sub>D</sub>이며;

[0638] X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이며;

[0639] R<sub>C</sub>는 -L-Z이며;

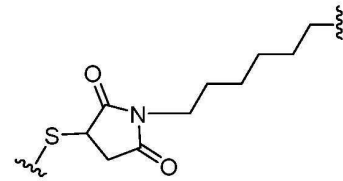
[0640] R<sub>D</sub>는 임의적으로 치환된 알킬(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 임의적으로 치환된 헤테로알킬(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알

킬), 임의적으로 치환된 알케닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐), 임의적으로 치환된 헤테로알케닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐), 임의적으로 치환된 알키닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐), 임의적으로 치환된 헤테로알키닐(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐), 임의적으로 치환된 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이며;

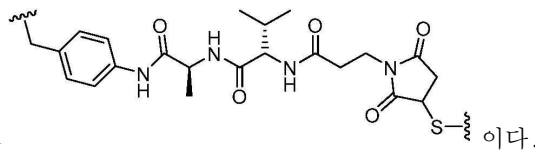
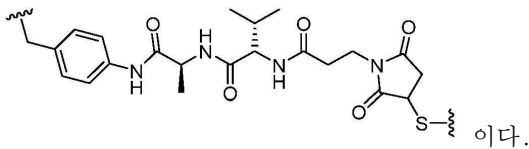
[0641] L은 링커, 예를 들어, 임의적으로 치환된 알킬렌(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌), 임의적으로 치환된 헤테로알킬렌(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬렌), 임의적으로 치환된 알케닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐렌), 임의적으로 치환된 헤테로알케닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐렌), 임의적으로 치환된 알키닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐렌), 임의적으로 치환된 헤테로알키닐렌(예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐렌), 임의적으로 치환된 사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬렌, 임의적으로 치환된 아릴렌, 임의적으로 치환된 헤테로아릴렌,

[0642] 디펩티드, -(C=O)-, 펩티드, 또는 이들의 조합이며;

[0643] Z는 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)을 결합시키는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체와 L 상에 존재하는 반응성 치환체 간의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티이다.

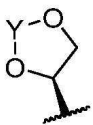


[0644] 일부 구체예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취하여, 또는



[0645] 일부 구체예에서, L-Z는

[0646] 일부 구체예에서, R<sub>A</sub> 및 R<sub>B</sub>는, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 결합하여 하기 화학식의 5원 헤테로사이클로알킬 기를 형성한다:



[0647] 상기 식에서, Y는 -(C=O)-, -(C=S)-, -(C=NR<sub>E</sub>)-, 또는 -(CR<sub>E</sub>RE')-이며;

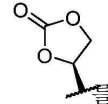
[0649] R<sub>E</sub> 및 R<sub>E'</sub>는 각각 독립적으로 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌-R<sub>C</sub>, 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬렌-R<sub>C</sub>, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐렌-R<sub>C</sub>, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐렌-R<sub>C</sub>, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐렌-R<sub>C</sub>, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐렌-R<sub>C</sub>, 임의적으로 치환된 사이클로알킬렌-R<sub>C</sub>, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬렌-R<sub>C</sub>, 임의적으로 치환된 아릴렌-R<sub>C</sub>, 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴렌-R<sub>C</sub>이다.

[0650] 일부 구체예에서, Am-L-Z는

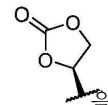
[0651] R<sub>1</sub>은 H, OH, OR<sub>A</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;

[0652] R<sub>2</sub>는 H, OH, OR<sub>B</sub>, 또는 OR<sub>C</sub>이며;

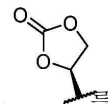




- [0653]  $R_A$  및  $R_B$ 는, 존재할 때, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 결합하여 를 형성하며;
- [0654]  $R_3$ 은 H 또는  $R_C$ 이며;
- [0655]  $R_4$ 는 H, OH,  $OR_C$ ,  $OR_D$ ,  $R_C$ , 또는  $R_D$ 이며;
- [0656]  $R_5$ 는 H, OH,  $OR_C$ ,  $OR_D$ ,  $R_C$ , 또는  $R_D$ 이며;
- [0657]  $R_6$ 은 H, OH,  $OR_C$ ,  $OR_D$ ,  $R_C$ , 또는  $R_D$ 이며;
- [0658]  $R_7$ 은 H, OH,  $OR_C$ ,  $OR_D$ ,  $R_C$ , 또는  $R_D$ 이며;
- [0659]  $R_8$ 은 OH,  $NH_2$ ,  $OR_C$ , 또는  $NHR_C$ 이며;
- [0660]  $R_9$ 는 H 또는 OH이며;
- [0661] X는  $-S-$ ,  $-S(O)-$ , 또는  $-SO_2-$ 이며;
- [0662] 여기서,  $R_C$  및  $R_D$  각각은 상기에서 규정된 바와 같은, 화학식 (IA) 또는 화학식 (IB)로 표현된다.
- [0663] 일부 구체예에서, Am-L-Z는
- [0664]  $R_1$ 은 H, OH,  $OR_A$ , 또는  $OR_C$ 이며;
- [0665]  $R_2$ 는 H, OH,  $OR_B$ , 또는  $OR_C$ 이며;



- [0666]  $R_A$  및  $R_B$ 는, 존재할 때, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 결합하여 를 형성하며;
- [0667]  $R_3$ 은 H 또는  $R_C$ 이며;
- [0668]  $R_4$  및  $R_5$ 는 각각 독립적으로 H, OH,  $OR_C$ ,  $R_C$ , 또는  $OR_D$ 이며;
- [0669]  $R_6$  및  $R_7$  각각은 H이며;
- [0670]  $R_8$ 은 OH,  $NH_2$ ,  $OR_C$ , 또는  $NHR_C$ 이며;
- [0671]  $R_9$ 는 H 또는 OH이며;
- [0672] X는  $-S-$ ,  $-S(O)-$ , 또는  $-SO_2-$ 이며;
- [0673] 여기서,  $R_C$ 는 상기에서 규정된 바와 같은, 화학식 (IA) 또는 화학식 (IB)로 표현된다.
- [0674] 일부 구체예에서, Am-L-Z는
- [0675]  $R_1$ 은 H, OH, 또는  $OR_A$ 이며;
- [0676]  $R_2$ 는 H, OH, 또는  $OR_B$ 이며;



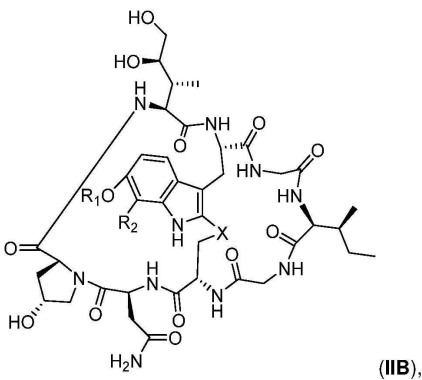
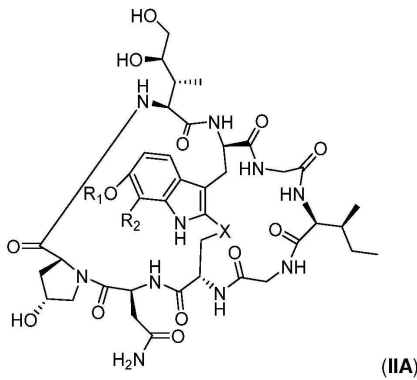
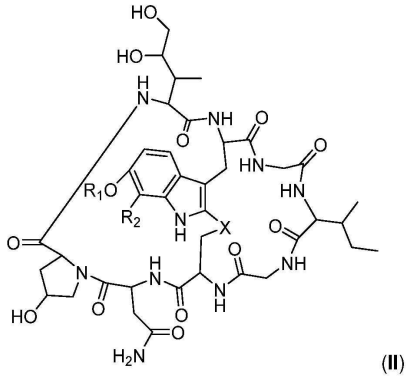
- [0677]  $R_A$  및  $R_B$ 는, 존재할 때, 이러한 것들이 결합된 산소 원자와 함께, 결합하여 를 형성하며;
- [0678]  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ , 및  $R_7$  각각은 H이며;

- [0679] R<sub>5</sub>는 OR<sub>C</sub>이며;
- [0680] R<sub>8</sub>은 OH 또는 NH<sub>2</sub>이며;
- [0681] R<sub>9</sub>는 H 또는 OH이며;
- [0682] X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이며;
- [0683] 여기서, R<sub>C</sub>는 상기에서 규정된 바와 같은, 화학식 (IA) 또는 화학식 (IB)로 표현된다. 이러한 아파톡신 킨쥬게이트는 예를 들어, US 특허출원공개 제2016/0002298호에 기술되어 있으며, 이러한 문헌의 개시는 전문이 본원에 참고로 포함된다.
- [0684] 일부 구체예에서, Am-L-Z는
- [0685] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 H 또는 OH이며;
- [0686] R<sub>3</sub>은 R<sub>C</sub>이며;
- [0687] R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, 및 R<sub>7</sub> 각각은 H이며;
- [0688] R<sub>5</sub>는 H, OH, 또는 OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며;
- [0689] R<sub>8</sub>은 OH 또는 NH<sub>2</sub>이며;
- [0690] R<sub>9</sub>는 H 또는 OH이며;
- [0691] 여기서, R<sub>C</sub>는 상기에서 규정된 바와 같은, 화학식 (IA) 또는 화학식 (IB)로 표현된다. 이러한 아파톡신 킨쥬게이트는 예를 들어, US 특허출원공개 제2014/0294865호에 기술되어 있으며, 이러한 문헌의 개시는 전문이 본원에 참고로 포함된다.
- [0692] 일부 구체예에서, Am-L-Z는
- [0693] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 H 또는 OH이며;
- [0694] R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, 및 R<sub>7</sub>은 각각 H이며;
- [0695] R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 H, OH, OR<sub>C</sub>, 또는 R<sub>C</sub>이며;
- [0696] R<sub>8</sub>은 OH 또는 NH<sub>2</sub>이며;
- [0697] R<sub>9</sub>는 H 또는 OH이며;
- [0698] 여기서, R<sub>C</sub>는 상기에서 규정된 바와 같은, 화학식 (IA) 또는 화학식 (IB)로 표현된다. 이러한 아파톡신 킨쥬게이트는 예를 들어, US 특허출원공개 제2015/0218220호에 기술되어 있으며, 이러한 문헌의 개시는 전문이 본원에 참고로 포함된다.
- [0699] 일부 구체예에서, Am-L-Z는
- [0700] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 H 또는 OH이며;
- [0701] R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, 및 R<sub>7</sub>은 각각 H이며;
- [0702] R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 H 또는 OH이며;
- [0703] R<sub>8</sub>은 OH, NH<sub>2</sub>, OR<sub>C</sub>, 또는 NHR<sub>C</sub>이며;
- [0704] R<sub>9</sub>는 H 또는 OH이며;
- [0705] 여기서, R<sub>C</sub>는 상기에서 규정된 바와 같은, 화학식 (IA) 또는 화학식 (IB)로 표현된다. 이러한 아파톡신 킨쥬게이트는 예를 들어, US 특허출원공개 제2015/0218220호에 기술되어 있으며, 이러한 문헌의 개시는 전문이 본원에 참고로 포함된다.

이트는 예를 들어, 미국특허 제9,233,173호 및 제9,399,681호뿐만 아니라 US 2016/0089450호에 기술되어 있으며, 이러한 문헌 각각의 개시는 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0706] 본원에 기술된 조성물 및 방법에 따라, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 컨쥬게이션시키기 위해 사용될 수 있는 추가적인 아마톡신은 예를 들어, WO 2016/142049호; WO 2016/071856호; 및 WO 2017/046658호에 기술되어 있으며, 이러한 문헌 각각의 개시는 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0707] 일부 구체예에서, Am-L-Z는 하기 화학식 (II), 화학식 IIA, 또는 화학식 IIB로 표현된다:

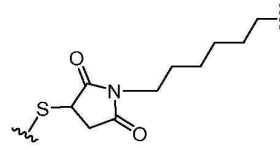


[0708]

[0709] 상기 식에서, X는 S, SO, 또는 SO<sub>2</sub>이며; R<sub>1</sub>은 H, 또는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체와 링커 상에 존재하는 반응성 치환체 간의 커플링 반응으로부터 형성된, 화학적 모이어티 Z를 통해 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 공유 결합된 링커이며; R<sub>2</sub>는 H, 또는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체와 링커 상에 존재하는 반응성 치환체 간의 커플링 반응으로부터 형성된, 화학적 모이어티 Z를 통해 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 공유 결합된 링커이며; 여기서, R<sub>1</sub>이 H일 때 R<sub>2</sub>는 링커이며, R<sub>2</sub>가 H일 때 R<sub>1</sub>은 링커이다.

[0710] 일부 구체예에서, 링커는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 단위를 포함하며, 여기서, n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, R<sub>1</sub>은

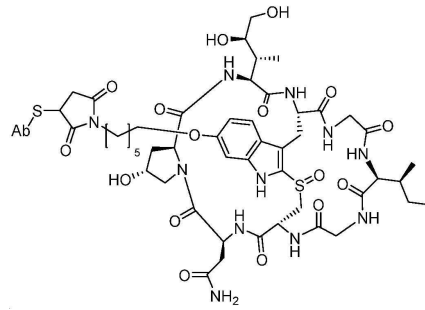
링커이며, R<sub>2</sub>는 H이며, 링커 및 화학적 모이어티는 L-Z로서 함께,



이다.

[0711]

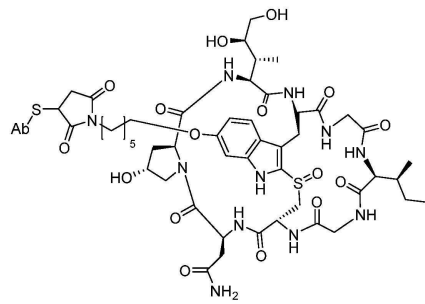
일부 구체예에서, Am-L-Z-Ab는



이다.

[0712]

일부 구체예에서, Am-L-Z-Ab는



이다.

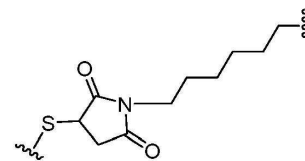
[0713]

일부 구체예에서, 세포 독소는 α-아마니틴이다. 일부 구체예에서, α-아마니틴은 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서, 화학식 III의 α-아마니틴은 링커 L을 통해 항-CD117 항체에 부착된다. 링커 L은 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, IV, IVA 또는 IVB의 α-아마니틴-링커 컨주게이트를 제공하기 위해 수 개의 가능한 위치 중 어느 하나(예를 들어, 임의의 R<sup>1</sup> 내지 R<sup>9</sup>)에서 화학식 III의 α-아마니틴에 부착될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>1</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>2</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>3</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>4</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>5</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>6</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>7</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>8</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>9</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 하이드라진, 디실 파이드, 티오에테르 또는 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디 펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 파라-아미노벤질 기(PAB)를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 -((C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 단위를 포함하며, 여기서, n은 1 내지 6의 정수이다.

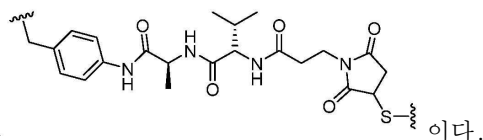
[0714]

일부 구체예에서, 링커는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 단위를 포함하며, 여기서, n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커는 -PAB-Cit-Val-((C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-이다. 일부 구체예에서, 링커는 -PAB-Ala-Val-((C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-이다. 일부 구체예에

서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취하여,



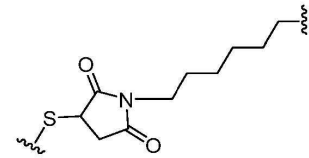
또는



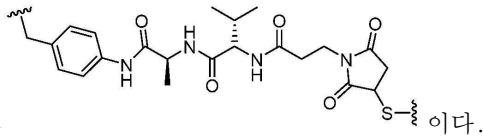
이다.

[0715] 일부 구체예에서, 세포 독소는  $\beta$ -아마니틴이다. 일부 구체예에서,  $\beta$ -아마니틴은 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서,  $\alpha$ -아마니틴은 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서, 화학식 III의  $\beta$ -아마니틴은 링커 L을 통해 항-CD117 항체에 부착된다. 링커 L은 화학식 I, IA, IB, II, IIA, 또는 IIB의  $\beta$ -아마니틴-링커 컨쥬게이트를 제공하기 위해 수 개의 가능한 위치 중 어느 하나(예를 들어, 임의의  $R^1$  내지  $R^9$ )에서 화학식 III의  $\beta$ -아마니틴에 부착될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^1$ 에서 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^2$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^3$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^4$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^5$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^6$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^7$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^8$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^9$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 파라-아미노벤질 기(PAB)를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는  $-((C=O)(CH_2)_n-$  단위를 포함하며, 여기서, n은 1 내지 6의 정수이다.

[0716] 일부 구체예에서, 링커는  $-(CH_2)_n-$  단위를 포함하며, 여기서, n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커는  $-PAB-Cit-Val-((C=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구체예에서, 링커는  $-PAB-Ala-Val-((C=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구체예에서,

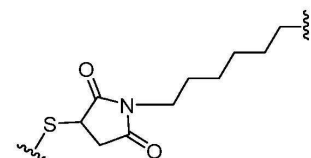


서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취하여, 또는

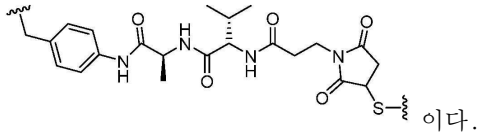


[0717] 일부 구체예에서, 세포 독소는  $\gamma$ -아마니틴이다. 일부 구체예에서,  $\gamma$ -아마니틴은 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서, 화학식 III의  $\gamma$ -아마니틴은 링커 L을 통해 항-CD117에 부착된다. 링커 L은 화학식 I, IA, IB, II, IIA, 또는 IIB의  $\gamma$ -아마니틴-링커 컨쥬게이트를 제공하기 위해 수 개의 가능한 위치 중 어느 하나(예를 들어, 임의의  $R^1$  내지  $R^9$ )에서 화학식 III의  $\gamma$ -아마니틴에 부착될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^1$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^2$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^3$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^4$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^5$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^6$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^7$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^8$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^9$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 파라-아미노벤질 기(PAB)를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는  $-((C=O)(CH_2)_n-$  단위를 포함하며, 여기서, n은 1 내지 6의 정수이다.

[0718] 일부 구체예에서, 링커는  $-(CH_2)_n-$  단위를 포함하며, 여기서, n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커는  $-PAB-Cit-Val-((C=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구체예에서, 링커는  $-PAB-Ala-Val-((C=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구체예에서,

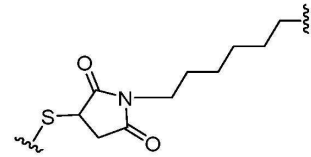


서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취하여, 또는

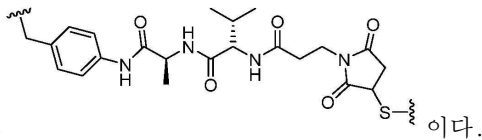


[0719] 일부 구체예에서, 세포 독소는  $\epsilon$ -아마니틴이다. 일부 구체예에서,  $\epsilon$ -아마니틴은 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서, 화학식 III의  $\epsilon$ -아마니틴은 링커 L을 통해 항-CD117에 부착된다. 링커 L은 화학식 I, IA, IB, II, IIA, 또는 IIB의  $\epsilon$ -아마니틴-링커 컨쥬게이트를 제공하기 위해 수 개의 가능한 위치 중 어느 하나(예를 들어, 임의의  $R^1$  내지  $R^9$ )에서 화학식 III의  $\epsilon$ -아마니틴에 부착될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^1$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^2$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^3$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^4$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^5$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^6$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^7$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^8$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^9$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 파라-아미노벤질 기(PAB)를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는  $-((C=O)(CH_2)_n-$  단위를 포함하며, 여기서, n은 1 내지 6의 정수이다.

[0720] 일부 구체예에서, 링커는  $-(CH_2)_n-$  단위를 포함하며, 여기서, n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커는  $-PAB-Cit-Val-((C=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구체예에서, 링커는  $-PAB-Ala-Val-((C=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구체예에서,



서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취하여, 또는

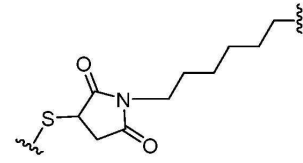


[0721] 일부 구체예에서, 세포 독소는 아마닌이다. 일부 구체예에서, 아마닌은 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서, 화학식 III의 아마닌은 링커 L을 통해 항-CD117에 부착된다. 링커 L은 화학식 I, IA, IB, II, IIA, 또는 IIB의 아마닌-링커 컨쥬게이트를 제공하기 위해 수 개의 가능한 위치 중 어느 하나(예를 들어, 임의의  $R^1$  내지  $R^9$ )에서 화학식 III의 아마닌에 부착될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^1$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^2$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^3$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^4$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^5$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^6$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^7$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^8$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^9$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 파라-아미노벤질 기(PAB)를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는  $-((C=O)(CH_2)_n-$  단위를 포함하며, 여기서, n은 1 내지 6의 정수이다.

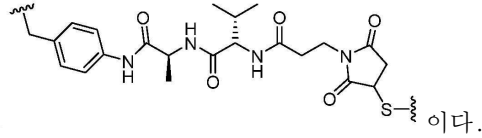
[0722] 일부 구체예에서, 링커는  $-(CH_2)_n-$  단위를 포함하며, 여기서, n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커는  $-PAB-Cit-Val-((C=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구체예에서, 링커는  $-PAB-Ala-Val-((C=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구체예에서,



서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취하여,

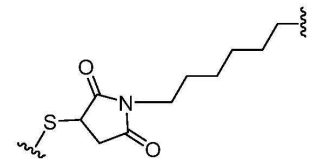


또는



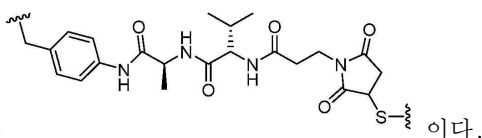
[0723] 일부 구체예에서, 세포 독소는 아마닌아미드이다. 일부 구체예에서, 아마닌아미드는 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서, 화학식 III의 아마닌아미드는 링커 L을 통해 항-CD117에 부착된다. 링커 L은 화학식 I, IA, IB, II, IIA, 또는 IIB의 아마닌아미드-링커 컨주게이트를 제공하기 위해 수 개의 가능한 위치 중 어느 하나(예를 들어, 임의의 R<sup>1</sup> 내지 R<sup>9</sup>)에서 화학식 III의 아마닌아미드에 부착될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>1</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>2</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>3</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>4</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>5</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>6</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>7</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>8</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>9</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 파라-아미노벤질 기(PAB)를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는  $-(C=O)(CH_2)_n-$  단위를 포함하며, 여기서, n은 1 내지 6의 정수이다.

[0724] 일부 구체예에서, 링커는  $-(CH_2)_n-$  단위를 포함하며, 여기서, n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커는  $-PAB-Cit-Val-(C=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구체예에서, 링커는  $-PAB-Ala-Val-(C=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구체예에서,



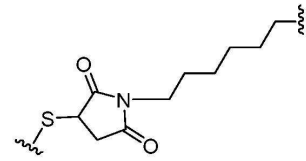
서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취하여,

또는

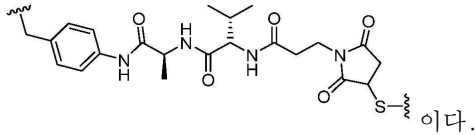


[0725] 일부 구체예에서, 세포 독소는 아마놀린이다. 일부 구체예에서, 아마놀린 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서, 화학식 III의 아마놀린은 링커 L을 통해 항-CD117에 부착된다. 링커 L은 화학식 I, IA, IB, II, IIA, 또는 IIB의 아마놀린-링커 컨주게이트를 제공하기 위해 수 개의 가능한 위치 중 어느 하나(예를 들어, 임의의 R<sup>1</sup> 내지 R<sup>9</sup>)에서 화학식 III의 아마놀린에 부착될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>1</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>2</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>3</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>4</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>5</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>6</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>7</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>8</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치 R<sup>9</sup>에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 파라-아미노벤질 기(PAB)를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는  $-(C=O)(CH_2)_n-$  단위를 포함하며, 여기서, n은 1 내지 6의 정수이다.

[0726] 일부 구체예에서, 링커는  $-(CH_2)_n-$  단위를 포함하며, 여기서,  $n$ 은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커는  $-PAB-Cit-Val-((C=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구체예에서, 링커는  $-PAB-Ala-Val-((C=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구체예에



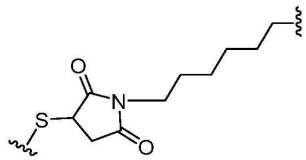
서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취하여, 또는



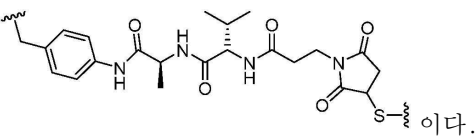
이다.

[0727] 일부 구체예에서, 세포 독소는 아마놀린산이다. 일부 구체예에서, 아마놀린산은 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서, 화학식 III의 아마놀린산은 링커 L을 통해 항-CD117에 부착된다. 링커 L은 화학식 I, IA, IB, II, IIA, 또는 IIB의 아마놀린산-링커 컨주게이트를 제공하기 위해 수 개의 가능한 위치 중 어느 하나(예를 들어, 임의의  $R^1$  내지  $R^9$ )에서 화학식 III의 아마놀린산에 부착될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^1$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^2$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^3$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^4$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^5$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^6$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^7$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^8$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^9$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 파라-아미노벤질 기(PAB)를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는  $-(C=O)(CH_2)_n-$  단위를 포함하며, 여기서,  $n$ 은 1 내지 6의 정수이다.

[0728] 일부 구체예에서, 링커는  $-(CH_2)_n-$  단위를 포함하며, 여기서,  $n$ 은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커는  $-PAB-Cit-Val-((C=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구체예에서, 링커는  $-PAB-Ala-Val-((C=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구체예에



서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취하여, 또는

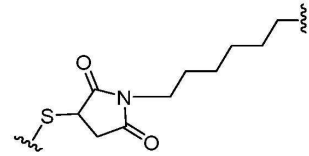


이다.

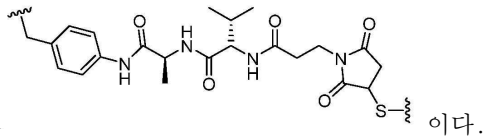
[0729] 일부 구체예에서, 세포 독소는 프로아마놀린이다. 일부 구체예에서, 프로아마놀린은 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서, 화학식 III의 프로아마놀린은 링커 L을 통해 항-CD117에 부착된다. 링커 L은 화학식 I, IA, IB, II, IIA, 또는 IIB의 프로아마놀린-링커 컨주게이트를 제공하기 위해 수 개의 가능한 위치 중 어느 하나(예를 들어, 임의의  $R^1$  내지  $R^9$ )에서 화학식 III의 프로아마놀린에 부착될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^1$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^2$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^3$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^4$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^5$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^6$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^7$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^8$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 위치  $R^9$ 에 부착된다. 일부 구체예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 파라-아미노벤질 기(PAB)를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-

Cit-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는  $-(C=O)(CH_2)_n-$  단위를 포함하며, 여기서, n은 1 내지 6의 정수이다.

[0730] 일부 구체예에서, 링커는  $-(CH_2)_n-$  단위를 포함하며, 여기서, n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커는 -PAB-Cit-Val- $-(C=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구체예에서, 링커는 -PAB-Ala-Val- $-(C=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구체예에



서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취하여, 또는



[0731] 아마톡신을 제조하는 합성 방법은 미국특허 제9,676,702호에 기술되어 있으며, 이러한 문헌은 본원에 참고로 포함된다.

[0732] 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 사용하기 위한, 항체, 또는 항원-결합 단편은 당해 분야에 공지되거나 본원에 기술된 컨주게이션 기술을 이용하여, 아마톡신, 예를 들어,  $\alpha$ -아마니틴 또는 이의 변형체에 컨주게이팅될 수 있다. 예를 들어, CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)을 인식하고 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 US 2015/0218220호에 기술된 바와 같이, 아마톡신, 예를 들어,  $\alpha$ -아마니틴 또는 이의 변형체에 컨주게이팅될 수 있으며, 이러한 문헌의 개시는 아마톡신, 예를 들어,  $\alpha$ -아마니틴 및 이의 변형체뿐만 아니라 공유 컨주게이션을 위해 사용될 수 있는 공유 링커와 관련한 것으로서 본원에 참고로 포함된다.

[0733] 본원에 기술된 방법과 함께 유용한 예시적인 항체-약물 컨주게이트는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편과, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상의 반응성 잔기와의 반응을 위해 적합한 치환체를 함유한 링커에 컨주게이팅된 아마톡신과의 반응에 의해 형성될 수 있다. 본원에 기술된, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상의 반응성 잔기와의 반응을 위해 적합한 치환체를 함유한 링커에 컨주게이팅된 아마톡신은 비제한적으로, 7'C-(4-(6-(말레이미도)헥사노일)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(6-(말레이미도)헥사노일)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(6-(6-(말레이미도)헥사노일)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)헥사노일)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(말레이미도)헥사노일)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(6-(말레이미도)헥사노일)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(3-카복시프로판아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(2-브로모아세트아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(3-(pyridin-2-일)디설파닐)프로판아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(4-(말레이미도)부탄아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(말레이미도)아세틸)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(3-(말레이미도)프로파노일)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(4-(말레이미도)부타노일)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)헥사노일)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(3-((6-(말레이미도)헥사노일)메틸)피롤리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(3-((6-(6-(말레이미도)헥사노일)에틸)피롤리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(3-((4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)메틸)피롤리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(3-((6-((4-(말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)헥사노일)메틸)피롤리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(2-(아미노옥시)아세트아미도)헥사노일)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(4-(2-(아미노옥시)아세트아미도)부탄아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(4-(2-(아미노옥시)아세트아미도)부타노일)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(6-(2-(아미노옥시)아세트아미도)헥사노일)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-((4-(6-(말레이미도)헥사노일)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(6-(말레이미도)헥사노일)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(6-(말레이미도)헥사노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; (R)-7'C-((3-((6-(말레이미도)헥사노일)메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; (S)-7'C-((3-((6-(말레이미도)헥사노일)메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(6-(6-(말레이

미도)헥산아미도)헥산아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)헥산아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신;

7'C-((4-(2-(6-(말레이미도)헥산아미도)에틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥산아미도)에틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)에틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)헥산아미도)에틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((3-((6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥산아미도)-S-메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((3-((6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥산아미도)-R-메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((3-((4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)-S-메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((3-((4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)-R-메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((3-((6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)헥산아미도)메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(3-카복시프로판아미도)에틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥사노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)헥사노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(말레이미도)아세틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(3-(말레이미도)프로판노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(4-(말레이미도)부타노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(2-(말레이미도)아세트아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(4-(말레이미도)부탄아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)헥산아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((3-((6-(말레이미도)헥산아미도)메틸)아제티딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((3-(2-(6-(말레이미도)헥산아미도)에틸)아제티딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((3-((4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)메틸)아제티딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((3-(2-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)에틸)아제티딘-1y1)메틸)-아마톡신; 7'C-((3-(2-(6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)헥산아미도)에틸)아제티딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((2-(6-(말레이미도)-N-메틸헥산아미도)에틸)(메틸)아미노)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(6-(말레이미도)-N-메틸헥산아미도)부틸(메틸)아미노)메틸)-아마톡신; 7'C-((2-(2-(6-(말레이미도)헥산아미도)에틸)아지리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((2-(2-(6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)헥산아미도)에틸)아지리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(6-(6-(2-(아미노옥시)아세트아미도)헥산아미도)헥사노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(1-(아미노옥시)-2-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데칸-17-오일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(2-(아미노옥시)아세트아미도)아세틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(3-(2-(아미노옥시)아세트아미도)프로판노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(4-(2-(아미노옥시)아세트아미도)부타노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(6-(2-(아미노옥시)아세트아미도)헥산아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(2-(2-(아미노옥시)아세트아미도)아세트아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(4-(2-(아미노옥시)아세트아미도)부탄아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(20-(아미노옥시)-4,19-디옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3,18-디아자이코실)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((2-(6-(2-(아미노옥시)아세트아미도)-N-메틸헥산아미도)에틸)(메틸)아미노)메틸)-아마톡신;

7'C-(((4-(6-(2-(아미노옥시)아세트아미도)-N-메틸헥산아미도)부틸)(메틸)아미노)메틸)-아마톡신; 7'C-((3-((6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)헥산아미도)메틸)피롤리딘-1-일)-S-메틸)-아마톡신; 7'C-((3-((6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)헥산아미도)-R-메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(2-브로모아세트아미도)에틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(2-브로모아세트아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(3-(피리딘-2-일디설퍼닐)프로판아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 6'0-(6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥실)-아마톡신; 6'0-(5-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)헥실)-아마톡신; 6'0-(2-((6-(말레이미도)헥실)옥시)-2-옥소에틸)-아마톡신; 6'0-((6-(말레이미도)헥실)카바모일)-아마톡신; 6'0-((6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카복사미도)헥실)카바모일)-아마톡신; 6'0-(6-(2-브로모아세트아미도)헥실)-아마톡신; 7'C-(4-(6-(아지도)헥산아미도)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(헥스-5-이노일아미노)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(말레이미도)헥산아미도)에틸)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥산아미도)에틸)피페라진-1-일)-아마톡신; 6'0-(6-(6-(11,12-디데하이드로-5,6-디하이드로-디벤즈[b,f]아조신-5-일)-6-옥소헥산아미도)헥실)-아마톡신; 6'0-(6-(헥스-5-이노일아미노)헥실)-아마톡신; 6'0-(6-(2-(아미노옥시)아세트아미도)헥실)-아마톡신; 6'0-((6-아미노옥시)헥실)-아마톡신; 및 6'0-(6-(2-요오도아세트아미도)헥실)-아마톡신을 포함한다. 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 유용한 다른 것들 중에서 상기 링커는 예를 들어, 미국특허출원공개 제2015/0218220호에 기술되어 있으며, 이러한 문헌의 개시는 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0734]

암, 자가면역 질환을 직접적으로 치료하는 데 사용하기 위하여나 조혈 줄기 세포 이식 치료법을 위한 준비에서 환자(예를 들어, 인간 환자)를 컨디셔닝하기 위해 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)을 인식하고 결합하는 항원, 또는 이의 항원-결합 단편에 컨쥬게이팅될 수 있는 추가적인 세포 독소는 비제한적으로, 특히, 5-에티닐우라실, 아비라테론, 아실플벤, 아데시페놀, 아도젤레신, 알데슬류킨, 알트레타민, 암바무스틴, 아미독스, 아미포스틴, 아미노레블린산, 암루비신, 암사크린, 아나그렐라이드, 아나스트로졸, 안드로그라폴라이드, 혈관형성 억제제, 안타렐릭스, 항-등쪽결정화 형태형성 단백질-1, 항안드로겐, 진립선 암종, 항에스트로겐, 안티네오플라스톤, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 아피디콜린 글리시네이트, 아포토시스 유전자 조절제, 아포토시스 조절제, 아프린산, 아슬라크린, 아타메스탄, 아트리무스틴, 악시나스타틴 1, 악시나스타틴 2, 악시나스타틴 3, 아자세트론, 아자톡신, 아자티로신, 박카틴 III 유도체, 발라놀, 바티마스타트, BCR/ABL 길항제, 벤조클로린, 벤조일스타우로스포린, 베타 락탐 유도체, 베타-알레틴, 베타클라마이신 B, 베틀린산, bFGF 억제제, 비칼루타미드, 비산트렌, 비스아지리디닐스페르민, 비스나피드, 비스트라텐 A, 비젤레신, 브레플레이트, 블레오마이신 A2, 블레오마이신 B2, 브로피리민, 부도타탄, 부티오닌 설폭시민, 칼시포트리올, 칼포스틴 C, 캄토테신 유도체(예를 들어, 10-하이드록시-캄토테신), 카페시타빈, 카복사미드-아미노-트리아졸, 카복시아미도트리아졸, 카르젤레신, 카제인 키나아제 억제제, 카스타노스페르민, 세크로핀 B, 세트로렐릭스, 클로린, 클로로퀴놀산린 설폰아미드, 시카프로스트, 시스-포르피린, 클라드리빈, 클로미펜 및 이의 유사체, 클로트리마졸, 콜리스마이신 A, 콜리스마이신 B, 콤브레타스타틴 A4, 콤브레타스타틴 유사체, 코나게닌, 크람베시딘 816, 크리스나톨, 크립토펜신 8, 크립토펜신 A 유도체, 쿠라신 A, 사이클로펜트안트라퀴논, 사이클로플라탐, 시페마이신, 시타라빈 옥스포스페이트, 세포질 인자, 시토스타틴, 다클릭시맵, 데시타빈, 데하이드로디렘닌 B, 2' 데옥시코포르마이신(DCF), 데슬로렐린, 텍시포스파미드, 텍스라족산, 텍스베라파밀, 디아지쿠온, 디렘닌 B, 디독스, 디에틸노르스페르민, 디하이드로-5-아자시티딘, 디하이드로탁솔, 디옥사마이신, 디페닐 스피로무스틴, 디스코데르몰라이드, 도코사놀, 돌라세트론, 독시플루리딘, 드롤록시펜, 드로나비롤, 듀오카마이신 SA, 엠셀렌, 에코무스틴, 에텔포신, 에드레콜로맘, 에플로르니틴, 엘레멘, 에미테푸르, 에포티올론, 에피틸론, 에프리스테리드, 에스트라무스틴 및 이의 유사체, 에토포사이드, 에토포사이드 4'-포스페이트(또한 에토포포로서 지칭됨), 엑세메스탄, 파드로졸, 파자라빈, 펜레티나이드, 필그라스티م, 피나스테리드, 플라보피리돌, 플레젤라스틴, 플루아스테론, 플루다라빈, 플루오로다우노루비신 하이드로클로라이드, 포르페니멕스, 포르메스탄, 포스트리에신, 포테무스틴, 가돌리늄 텍사피린, 갈륨 니트레이트, 갈로시타빈, 가니렐릭스, 겔라티나아제 억제제, 겐시타빈, 글루타티온 억제제, 헵실팜, 호모해링토닌(HHT), 하이퍼리신, 이반드론산, 이독시펜, 이드라만톤, 일모포신, 일로마스타트, 이미다조아크리돈, 이미퀴모드, 면역자극제 펩티드, 이오벤구안, 요오도독소루비신, 이포메아놀, 이리노테칸, 이로플라트, 이르소글라딘, 이소벤가졸, 자스플라키놀라이드, 카할라라이드 F, 라멜라린-N 트리아세테이트, 란레오타이드, 레이나마이신, 레노그라스티م, 렌티난 설페이트, 램플스타틴, 레트로졸, 친지성 백금 화합물, 리소클린아미드 7, 로바플라틴, 로메트렉솔, 로니다민, 로속산트론, 록소리빈, 루르토테칸, 루테튬 텍사피린, 리소필린, 마소프로폴, 마스핀, 기질 금속단백질분해효소 억제제, 메노가틸, 르네르바론, 메테렐린, 메티오니나아제, 메토클로프라미드, MIF 억제제, 이페프리스톤, 미테포신, 미리모스틴, 미트라신, 미토구아존, 미톨락톨, 미토마이신 및 이의 유사체, 미토나피드, 미톡산트론, 모파로텐, 몰그라모스틴, 미카페록사이드 B, 미리아포론, N-아세틸디날린, N-치환된 벤즈아미드, 나파렐린, 나그레스티م, 나파빈, 나프테르핀, 나르토그라스티م, 네다플라틴, 네모루비신, 네리드론산, 닐루타미드, 니사마이신, 니트롤린, 옥트레오타이드, 옥키세논, 오나프리스톤, 온단세트론, 오라신, 아르마플라틴, 옥살리플라틴, 옥사우노마이신, 파클리탁셀 및 이의 유사체, 팔라우아민, 팔미토일리족신, 파미드론산, 파낙시트리올, 파노미펜, 파라박틴, 파젤립틴, 페가스파르가아스, 펠데신, 펜토산 폴리설페이트 나트륨, 펜토스타틴, 펜트로졸, 페르플루브론, 페르포스파미드, 페나지노마이신, 피시바닐, 피라루비신, 피리트렉심, 포도필로톡신, 포르피로마이신, 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라아제 억제제, 랄티트렉시드, 리족신, 로글레티미드, 로히투킨, 루비기논 B1, 루복실, 사핀골, 사인토펜, 사르코피톨 A, 사르그라모스틴, 소부족산, 소네르민, 스파르포스산, 스피카마이신 D, 스피로무스틴, 스티피아미드, 숄피노신, 탈리무스틴, 테그푸르, 테모졸로마이드, 테니포사이드, 탈리블라스틴, 티오코랄린, 티라파자민, 토포데칸, 토프센틴, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, 베라민, 비노렐빈, 빈살틴, 보로졸, 제니플라틴, 및 질라스코르브를 포함한다.

[0735]

화학적 컨쥬게이션을 위한 링커

[0736]

다양한 링커는 본원에 기술된 바와 같은 항체, 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 세포독성 분자와 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)을 인식하고 결합시키는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편)에 컨쥬게이션하기 위해 사용될 수 있다.

[0737]

본원에서 사용되는 용어 "링커"는 본 개시의 항체-약물 컨쥬게이트(ADC; Ab-Z-L-D, 여기서, D는 세포 독소임)를



형성하기 위해 약물 모이어티(D)에 항체 또는 이의 단편(Ab)을 공유 결합시키는 공유 결합 또는 원자의 사슬을 포함하는 이가 화학적 모이어티를 의미한다. 적합한 링커는 2개의 반응성 말단을 가지며, 하나는 항체에 컨주게이션하기 위한 것이며, 다른 하나는 세포 독소에 컨주게이션하기 위한 것이다. 링커의 항체 컨주게이션 반응성 말단(반응성 모이어티, Z)은 통상적으로, 항체 상에서 시스테인 티올 또는 라이신 아민 기를 통해 항체에 컨주게이션시킬 수 있는 사이트이고, 이에 따라, 통상적으로, 티올-반응성 기, 예를 들어, 이중 결합(말레이미드에 서와 같이) 또는 이탈기, 예를 들어, 클로로, 브로모, 요오도, 또는 R-설파닐 기, 또는 아민-반응성 기, 예를 들어, 카복실 기이며, 링커의 항체 컨주게이션 반응성 말단은 통상적으로 세포 독소 상에서 염기성 아민 또는 카복실 기와 아미드 결합의 형성을 통해 세포 독소에 컨주게이션시킬 수 있는 사이트이고, 이에 따라, 통상적으로, 카복실 또는 염기성 아민 기이다. 용어 "링커"가 컨주게이팅된 형태의 링커를 기술하는 데 사용될 때, 반응성 말단 중 하나 또는 둘 모두는 존재하지 않거나(예를 들어, 화학적 모이어티 Z로 전환된, 반응성 모이어티 Z), 불완전할 것인데(예를 들어, 카복실산의 단지 카보닐일) 왜냐하면, 링커 및/또는 세포 독소 간, 및 링커 및/또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 간에 결합이 형성되기 때문이다. 이러한 컨주게이션 반응은 하기에 추가로 기술된다.

[0738] 일부 구체예에서, 링커는 링커의 절단이 세포내 환경에서 항체로부터 약물 단위를 방출하도록, 세포내 조건 하에서 절단 가능하다. 또 다른 구체예에서, 링커 단위는 절단 가능하지 않으며, 약물은 예를 들어, 항체 분해에 의해 방출된다. 본 ADC를 위해 유용한 링커는 바람직하게 세포외에서 안정하고, ADC 분자의 응집을 방지하고, 수성 배지에서 그리고 모노머 상태에서 ADC를 자유롭게 가용성 있게 유지한다. 세포 내로의 수송 또는 전달 전에, ADC는 바람직하게 안정하고, 무손상으로 유지되며, 즉, 항체는 약물 모이어티에 연결되어 있다. 링커는 표적 세포 밖에서 안정하고, 세포 내측에서 일부 효과적인 속도로 절단될 수 있다. 효과적인 링커는 (i) 항체의 특정 결합 성질을 유지하고; (ii) 컨주게이트 또는 약물 모이어티의 세포내 전달을 가능하게 하고; (iii) 컨주게이트가 이의 표적화된 사이트로 전달되거나 수송될 때까지, 안정하고 무손상으로 유지되고, 즉, 절단되지 않고; (iv) 세포독성 모이어티의 세포독성, 세포-사멸 효과 또는 정균 효과를 유지시킬 것이다. ADC의 안정성은 표준 분석 기술, 예를 들어, 질량 분광법, HPLC, 및 분리/분석 기술 LC/MS에 의해 측정될 수 있다. 항체 및 약물 모이어티의 공유 부착은 링커가 2개의 반응성 작용기, 즉, 반응성 센스에서 2가를 갖도록 요구한다. 2개 이상의 작용성 또는 생물학적 활성 모이어티, 예를 들어, 펩티드, 핵산, 약물, 독소, 항체, 합텐, 및 리포터 기를 부착시키는 데 유용한 2가 링커 시약은 공지되어 있으며, 방법은 이러한 얻어진 컨주게이트로 기술되었다 [Hermanson, G. T. (1996) *Bioconjugate Techniques*; Academic Press: New York, p. 234-242].

[0739] 링커는 예를 들어, 효소 가수분해, 광분해, 산성 조건 하에서의 가수분해, 염기성 조건 하에서의 가수분해, 산화, 디설파이드 환원, 친핵성 절단, 또는 유기금속성 절단에 의해 절단될 수 있다[예를 들어, Leriche et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 20:571-582, 2012 참조, 이러한 문헌의 개시는 공유 컨주게이션을 위해 적합한 링커에 관한 것으로서 본원에 참고로 포함됨].

[0740] 산성 조건 하에서 가수분해 가능한 링커는 예를 들어, 하이드라존, 세미카바존, 티오세미카바존, 시스-아코닉 아미드, 오르쏘에스테르, 아세탈, 케탈, 등을 포함한다[예를 들어, 미국특허 제5,122,368호; 제5,824,805호; 제5,622,929호; Dubowchik and Walker, 1999, *Pharm. Therapeutics* 83:67-123; Neville et al., 1989, *Biol. Chem.* 264:14653-14661 참조, 이러한 문헌 각각의 개시는 전문이 공유 컨주게이션을 위해 적합한 링커에 관한 것으로서 본원에 참고로 포함됨]. 이러한 링커는 중성 pH 조건, 예를 들어, 혈액에서의 pH 조건 하에서 비교적 안정하지만, 리소좀의 pH에 가까운 pH 5.5 또는 5.0 미만에서 불안정하다.

[0741] 환원 조건 하에서 절단 가능한 링커는 예를 들어, 디설파이드를 포함한다. 예를 들어, SATA(N-숙신이미딜-S-아세틸티오아세테이트), SPDP(N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트), SPDB(N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)부티레이트) 및 SMPT(N-숙신이미딜-옥시카보닐-알파-메틸-알파-(2-피리딜-디티오)톨루엔), SPDB 및 SMPT를 사용하여 형성될 수 있는 것을 포함하는 다양한 디설파이드 링커가 당해 분야에 공지되어 있으며[예를 들어, Thorpe et al., 1987, *Cancer Res.* 47:5924-5931; Wawrzynczak et al., In *Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimager and Therapy of Cancer* (C. W. Vogel ed., Oxford U. Press, 1987. 또한, 미국특허 제4,880,935호 참조], 이러한 문헌 각각의 개시는 전문이 공유 컨주게이션을 위해 적합한 링커에 관한 것으로서 본원에 참고로 포함된다.

[0742] 본원에 기술된 바와 같은 약물-항체 컨주게이트 컨주게이트의 합성을 위해 적합한 추가적인 링커는 1,6-제거 공정에 의해 세포 독소를 방출시킬 수 있는 것("자가-희생" 기), 예를 들어, p-아미노벤질 알코올(PABC), p-아미노벤질(PAB), 6-말레이미도핵산산, pH-민감성 카보네이트 및 문헌[Jain et al., *Pharm. Res.* 32:3526-3540,



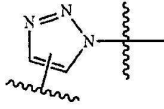
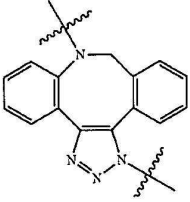
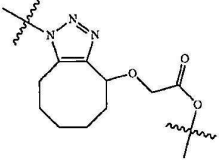
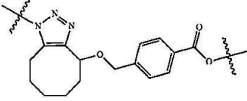
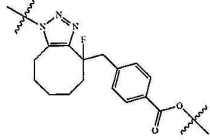
2015]에 기술된 다른 시약을 포함하며, 이러한 문헌의 개시는 전문이 본원에 참고로 포함된다.

- [0743] 일부 구체예에서, 링커는 자가-희생 기, 예를 들어, 상기 언급된 PAB 또는 PABC(파라-아미노벤질옥시카보닐)을 포함하며, 이는 예를 들어, 문헌[Carl et al., J. Med. Chem. (1981) 24:479-480; Chakravarty et al (1983) J. Med. Chem. 26:638-644]; US 6214345호; US20030130189호; US20030096743호; US6759509호; US20040052793호; US6218519호; US6835807호; US6268488호; US20040018194호; W098/13059호; US20040052793호; US6677435호; US5621002호; US20040121940호; W02004/032828호에 개시되어 있다. 이러한 공정을 가능하게 하는 다른 이러한 화학적 모이어티("자가-희생 링커")는 메틸렌 카바메이트 및 헤테로아릴 기, 예를 들어, 아미노티아졸, 아미노이미다졸, 아미노피리미딘, 등을 포함한다. 이러한 헤테로시클릭 자가-희생 기를 함유한 링커는 예를 들어, 미국특허공개 제20160303254호 및 제20150079114호, 및 미국특허 제7,754,681호; 문헌[Hay et al. (1999) Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237]; US 2005/0256030호; 문헌[de Groot et al (2001) J. Org. Chem. 66:8815-8830]; 및 US 7223837호에 개시되어 있다.
- [0744] 효소 가수분해에 민감한 링커는 예를 들어, 리소솜 또는 엔도솜 프로테아제를 포함하지만, 이로 제한되지 않는 세포내 펩티다아제 또는 프로테아제 효소에 의해 절단되는 펩티드-함유 링커일 수 있다. 치료제의 세포내 단백질 분해 방출을 이용하는 하나의 장점은 통상적으로 컨주게이팅될 때 약화되며, 컨주게이트의 혈청 안정성은 통상적으로 높다. 일부 구체예에서, 펩티드 링커는 적어도 2개의 아미노산 길이 또는 적어도 3개의 아미노산 길이를 갖는다. 예시적인 아미노산 링커는 디펩티드, 트리펩티드, 테트라펩티드 또는 펜타펩티드를 포함한다. 적합한 펩티드의 예는 발린, 알라닌, 시트룰린(Cit), 페닐알라닌, 라이신, 류신, 및 글리신과 같은 아미노산을 함유한 것을 포함한다. 아미노산 링커 성분을 포함하는 아미노산 잔기는 자연적으로 발생하는 것뿐만 아니라, 소수 아미노산 및 비천연 발생 아미노산 유사체, 예를 들어, 시트룰린을 포함한다. 예시적인 디펩티드는 발린-시트룰린(vc 또는 val-cit) 및 알라닌-페닐알라닌(af 또는 ala-phe)을 포함한다. 예시적인 트리펩티드는 글리신-발린-시트룰린(gly-val-cit) 및 글리신-글리신-글리신(gly-gly-gly)을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Cit, Ala-Val, or Phe-Lys, Val-Lys, Ala-Lys, Phe-Cit, Leu-Cit, Ile-Cit, Phe-Arg, 또는 Trp-Cit와 같은 디펩티드를 포함한다. Val-Cit 또는 Phe-Lys와 같은 디펩티드를 함유한 링커는 예를 들어, 미국특허 제6,214,345호에 개시되어 있으며, 이러한 문헌의 개시는 전문이 공유 컨주게이션을 위해 적합한 링커에 관한 것으로서 본원에 참고로 포함된다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 디펩티드는 자가-희생 링커와 조합하여 사용된다.
- [0745] 본원에서 사용하기에 적합한 링커는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐렌, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐렌, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐렌, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐렌, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌, 및 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 기를 포함할 수 있으며, 이러한 것들 각각은 임의적으로 치환될 수 있다. 이러한 기의 비제한적인 예는 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>, 및 -(C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 단위를 포함하며, 여기서, n은 1 내지 6의 정수이며, 각 경우에 대해 독립적으로 선택된다.
- [0746] 일부 구체예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르, 디펩티드, a p-아미노벤질(PAB) 기, 헤테로시클릭 자가-희생 기, 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 임의적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알케닐, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, 임의적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알키닐, 임의적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 임의적으로 치환된 헤테로아릴, 아실, -(C=O)-, 또는 -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>- 기 중 하나 이상을 포함하며, 여기서, n은 1 내지 6의 정수이다. 당업자는 나열된 기 중 하나 이상이 2가(디라디칼) 중, 예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌, 등의 형태로 존재할 수 있다는 것을 인지할 것이다.
- [0747] 일부 구체예에서, 링커는 p-아미노벤질 기(PAB)를 포함한다. 일 구체예에서, p-아미노벤질 기는 세포독성 약물과 링커에서의 프로테아제 절단 사이트 사이에 배치된다. 일 구체예에서, p-아미노벤질 기는 p-아미노벤질옥시카보닐 단위의 일부이다. 일 구체예에서, p-아미노벤질 기는 p-아미노벤질아미도 단위의 일부이다.
- [0748] 일부 구체예에서, 링커는 PAB, Val-Cit-PAB, Val-Ala-PAB, Val-Lys(Ac)-PAB, Phe-Lys-PAB, Phe-Lys(Ac)-PAB, D-Val-Leu-Lys, Gly-Gly-Arg, Ala-Ala-Asn-PAB, 또는 Ala-PAB를 포함한다.
- [0749] 일부 구체예에서, 링커는 펩티드, 올리고사카라이드, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-, PAB, Val-Cit-PAB, Val-Ala-PAB, Val-Lys(Ac)-PAB, Phe-Lys-PAB, Phe-Lys(Ac)-PAB, D-Val-Leu-Lys, Gly-Gly-Arg, Ala-Ala-Asn-PAB, 또는 Ala-

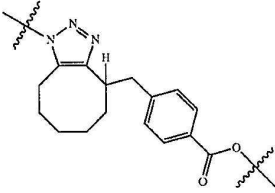
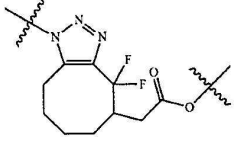
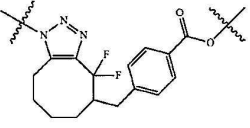
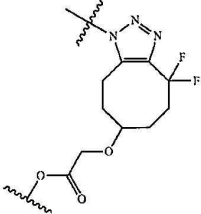
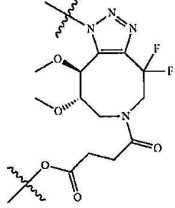
PAB 중 하나 이상의 조합을 포함한다.

- [0750] 일부 구체예에서, 링커는  $-(C=O)(CH_2)_n-$  단위를 포함하며, 여기서,  $n$ 은 1 내지 6의 정수이다.
- [0751] 일부 구체예에서, 링커는  $-(CH_2)_n-$  단위를 포함하며, 여기서,  $n$ 은 2 내지 6의 정수이다.
- [0752] 세포독성제에 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 컨쥬게이션하기 위해 사용될 수 있는 링커는 링커의 한 단부 상에 세포독성제에 공유 결합되고 링커의 다른 단부 상에, CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)을 결합시키는, 항원, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체와 링커 상에 존재하는 반응성 치환체 간의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티를 함유하는 것을 포함한다. CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)을 결합시키는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재할 수 있는 반응성 치환체는 비제한적으로, 세린, 트레오닌, 및 티로신 잔기의 하이드록실 모이어티; 라이신 잔기의 아미노 모이어티; 아스파르트산 및 글루탐산 잔기의 카복실 모이어티; 및 시스테인 잔기의 티올 모이어티뿐만 아니라, 비-천연 발생 아미노산의 프로파르길, 아지도, 할로아릴(예를 들어, 플루오로아릴), 할로헤테로아릴(예를 들어, 플루오로헤테로아릴), 할로알킬, 및 할로헤테로알킬 모이어티를 포함한다.
- [0753] 약물-항체 컨쥬게이트 컨쥬게이트의 합성을 위해 유용한 링커의 예는 아민 및 티올 모이어티와 같은, 항체 또는 항원-결합 단편 내에 존재하는 친핵성 치환체와의 반응을 위해 적합한, 특히 친전자체, 예를 들어, 마이클 수용체(예를 들어, 말레이미드), 활성화된 에스테르, 전자-결핍 카보닐 화합물, 및 알데하이드를 함유한 것을 포함한다. 예를 들어, 약물-항체 컨쥬게이트의 합성을 위해 적합한 링커는 비제한적으로, 예를 들어, 문헌[Liu et al., 18:690-697, 1979]에 기술된 다른 것들 중에서, 숙신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-L-카복실레이트(SMCC), N-숙신이미딜 요오도아세테이트(SIA), 설폰-SMCC, m-말레이미도벤조일-N-하이드록시숙신이미딜 에스테르(MBS), 설폰-MBS, 및 숙신이미딜 요오도아세테이트를 포함하며, 이러한 문헌의 개시는 화학적 컨쥬게이션을 위한 링커에 관한 것으로서 본원에 참고로 포함된다. 추가적인 링커는 비-절단 가능한 말레이미도카프로일 링커를 포함하며, 이는 오리스타틴과 같은 미세소관-붕괴제의 컨쥬게이션을 위해 특히 유용하고, 이는 문헌[Doronina et al., Bioconjugate Chem. 17:14-24, 2006]에 기술되어 있으며, 이러한 문헌의 개시는 화학적 컨쥬게이션을 위한 링커에 관한 것으로서 본원에 참고로 포함된다.
- [0754] 당업자에 의해, 본원에 개시된 화학적 기, 모이어티 및 특징 중 임의의 하나 이상이 본원에 개시된 바와 같이 항체 및 세포 독소의 컨쥬게이션을 위해 유용한 링커를 형성하기 위해 여러 방식으로 조합될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 유용한 추가 링커는 예를 들어, 미국특허출원공개 제 2015/0218220호에 기술되어 있으며, 이러한 문헌의 개시는 전문이 본원에 참고로 포함된다.
- [0755] 본원에 기술된 항체-약물과 함께 유용한 링커는 비제한적으로, 하기 표 3에 도시된 바와 같은 커플링 반응에 의해 형성된 화학적 모이어티를 함유한 링커를 포함한다. 곡선은 각각 항체, 또는 항원-결합 단편, 및 세포독성 분자에 대한 부착점을 나타내는 것이다.

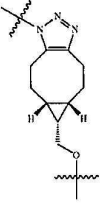
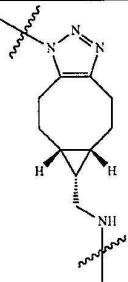
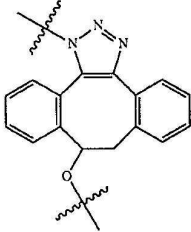
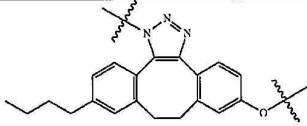
[0756] 표 3. 항체-약물의 형성에서 커플링 반응에 의해 형성된 예시적인 화학적 모이어티 Z

예시적인 커플링 반응	커플링 반응에 의해 형성된 화학적 모이어티 Z
[3+2] 고리화첨가	
[3+2] 고리화첨가	
[3+2] 고리화첨가, 에스테르화	
[3+2] 고리화첨가, 에스테르화	
[3+2] 고리화첨가, 에스테르화	

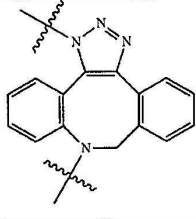
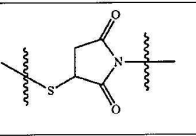
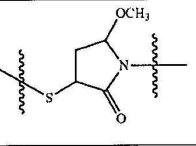
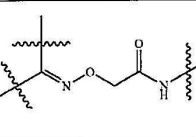
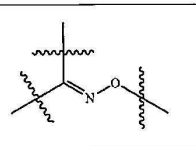
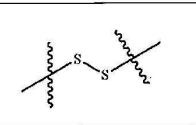
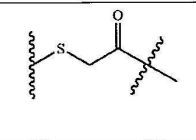
[0757]

<p>[3+2] 고리화첨가, 에스테르화</p>	
<p>[3+2] 고리화첨가, 에스테르화</p>	
<p>[3+2] 고리화첨가, 에스테르화</p>	
<p>[3+2] 고리화첨가, 에스테르화</p>	
<p>[3+2] 고리화첨가, 에스테르화</p>	

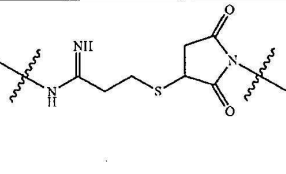
[0758]

<p>[3+2] 고리화첨가, 에스테르화</p>	
<p>[3+2] 고리화첨가, 에스테르화</p>	
<p>[3+2] 고리화첨가, 에스테르화</p>	
<p>[3+2] 고리화첨가, 에테르화</p>	

[0759]

<p>[3+2] 고리화첨가</p>	
<p>마이클 첨가</p>	
<p>마이클 첨가</p>	
<p>이민 축합, 아미드화</p>	
<p>이민 축합</p>	
<p>디설파이드 형성</p>	
<p>티올 알킬화</p>	

[0760]

<p>축합, 마이클 첨가</p>	
-----------------------	---

[0761]

[0762]

당업자는 링커에 부착된 반응성 치환체 Z와 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상의 반응성 치환체는 화학적 모이 어터 Z를 생성하기 위해 공유 커플링 반응에서 결합되고, 반응성 치환체 Z를 인식할 것이라는 것일 인식할 것이 다. 이에 따라, 본원에 기술된 방법과 함께 유용한 항체-약물 컨쥬게이트는 화학적 모이 어터 Z를 형성하기 위해 항체, 또는 이의 항원-결합 단편과, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 상에서의 반응성 치환체와의 반응을 위해 적합한, 반응성 치환체 Z를 포함하는 링커 또는 세포 독소-링커 컨쥬게이트의 반응에 의해 형성될 수 있다.

[0763]

표 3에 도시된 바와 같이, 링커 및 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상의 적합하게 반응성 치환체의 예는 친핵체 /친전자체 쌍(예를 들어, 티올/할로알킬 쌍, 아민/카보닐 쌍, 또는 티올/ $\alpha, \beta$ -불포화된 카보닐 쌍, 등), 디엔/ 디에노필 쌍(예를 들어, 특히 아지드/알킨 쌍, 또는 디엔/ $\alpha, \beta$ -불포화된 카보닐 쌍), 등을 포함한다. 화학적 모이 어터 Z를 형성하기 위한 반응성 치환체들 간의 커플링 반응은 비제한적으로, 티올 알킬화, 하이드록실 알킬 화, 아민 알킬화, 아민 또는 하이드록실아민 축합, 하이드라진 형성, 아미드화, 에스테르화, 디설파이드 형성, 고리화첨가(예를 들어, 특히 [4+2] 디엘스-알더 고리화첨가, [3+2] 휴이스겐 고리화첨가), 친핵성 방향족 치환, 친전자성 방향족 치환, 및 당해 분야에 공지되거나 본원에 기술된 다른 반응성 방식을 포함한다. 바람직하게, 링커는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 상의 친핵성 작용기와와의 반응을 위해 친전자성 작용기를 함유한다.

[0764]

본원에 개시된 바와 같은, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재할 수 있는 반응성 치환체는 비제한적으로, 친핵성 기, 예를 들어, (i) N-말단 아민 기, (ii) 측쇄 아민 기, 예를 들어, 라이신, (iii) 측쇄



티올 기, 예를 들어, 시스테인, 및 (iv) 항체가 글리코실화되는 경우에 당 하이드록실 또는 아미노 기를 포함한다. 본원에 개시된 바와 같은, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재할 수 있는 반응성 치환체는 비제한적으로, 세린, 트레오닌, 및 티로신 잔기의 하이드록실 모이어티; 라이신 잔기의 아미노 모이어티; 아스파르트산 및 글루탐산 잔기의 카복실 모이어티; 및 시스테인 잔기의 티올 모이어티뿐만 아니라 비천연 아미노산의 프로파르길, 아지도, 할로아릴(예를 들어, 플루오로아릴), 할로헤테로아릴(예를 들어, 플루오로헤테로아릴), 할로알킬, 및 할로헤테로알킬 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 바와 같은 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체는 아민 또는 티올 모이어티이다. 특정 항체는 환원성 사슬간 디설파이드, 시스테인 브릿지를 갖는다. 항체는 환원제, 예를 들어, DTT(디티오프레이톨)로의 처리에 의해 링커 시약과의 컨쥬게이션을 위해 반응성을 나타낼 수 있다. 이에 따라, 이론적으로, 각 시스테인 브릿지는 2개의 반응성 티올 친핵체를 형성할 것이다. 추가적인 친핵성 기는 라이신과 2-이미노티올란(트라우트 시약(Traut's reagent))의 반응을 통해 항체 내에 도입되어, 아민의 티올로의 전환을 야기시킬 수 있다. 반응성 티올 기는 1, 2, 3, 4, 또는 그 이상의 시스테인 잔기를 도입함으로써(예를 들어, 하나 이상의 비천연 시스테인 아미노산 잔기를 포함하는 돌연변이 항체를 제조함으로써) 항체(또는 이의 단편) 내에 도입될 수 있다. 미국특허 제 7,521,541호에는 반응성 시스테인 아미노산의 도입에 의해 항체를 조작하는 것이 교시되어 있다.

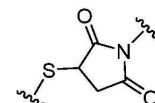
[0765] 일부 구체예에서, 링커에 부착된 반응성 모이어티 Z는 항체 상에 존재하는 친전자성 기와 반응성인 친핵성 기이다. 항체 상의 유용한 친전자성 기는 알데하이드 및 케톤 카보닐 기를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 친핵성 기의 헤테로원자는 항체 상의 친전자성 기와 반응하고 항체에 대한 공유 결합을 형성할 수 있다. 유용한 친핵성 기는 하이드라지드, 옥심, 아미노, 하이드록실, 하이드라진, 티오세미카바존, 하이드라진 카복실레이트, 및 아릴하이드라지드를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

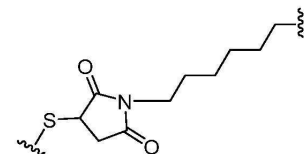
[0766] 일부 구체예에서, Z는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 친핵성 치환체, 예를 들어, 아민 및 티올 모이어티와, 반응성 친전자성 치환체 Z 간의 반응의 산물이다. 예를 들어, Z는 특히, 마이클 수용체(예를 들어, 말레이미드), 활성화된 에스테르, 전자-결핍 카보닐 화합물, 또는 알데하이드일 수 있다.

[0767] 일부 구체예에서, ADC는 링커 및 화학적 모이어티 Z를 통해 본원에 개시된 바와 같은 임의의 화학식 I, IA, IB, II, IIA, 또는 IIB의 아마크신에 컨쥬게이션된 항-CD117 항체를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 파라-아미노벤질 기(PAB)를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는  $-(C=O)(CH_2)_n-$  단위를 포함하며, 여기서, n은 1 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커는  $-PAB-Cit-Val-(C=O)(CH_2)_n-$ 이다.

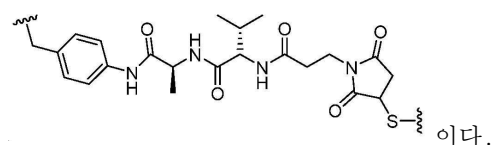
[0768] 일부 구체예에서, 링커는  $-(CH_2)_n-$  단위를 포함하며, 여기서, n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커는  $-PAB-Cit-Val-(C=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구체예에서, 링커는  $-PAB-Ala-Val-(C=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구체예에서, 링커는  $-(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구체예에서, 링커는  $-(CH_2)_n-$ 이며, 여기서, n은 6이다.

[0769] 일부 구체예에서, 화학적 모이어티 Z는 표 3으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 화학적 모이어티 Z는

 이며, 여기서, S는 CD117을 결합시키는(예를 들어, 시스테인 잔기의 -SH 기로부터), 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체를 나타내는 황 원자이다.



[0770] 일부 구체예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취하여, 또는



- [0771] 당업자는 링커-반응성 치환체 기 구조가 항체 또는 이의 항원-결합 단편과의 컨주게이션 이전에 기 Z로서 말레이미드를 포함한다는 것을 인지할 것이다. 특히 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 유용한 상기 링커 모이어티 및 아마톡신-링커 컨주게이트는 예를 들어, 미국특허출원공개 제2015/0218220호 및 특허출원공개 제W02017/149077호에 기술되며, 이러한 문헌 각각의 개시는 전문이 본원에 참고로 포함된다.
- [0772] 항체-약물 컨주게이트의 제조
- [0773] 본원에 개시된 바와 같은 화학식 I의 ADC에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 본원에 개시된 바와 같이 링커 L 및 화학적 모이어티 Z를 통해, 하나 이상의 세포독성 약물 모이어티(D), 예를 들어, 항체 당 약 1 내지 약 20 개의 약물 모이어티에 컨주게이팅된다. 본 개시의 ADC는 (1) 상기에 기술된 바와 같은 Ab-Z-L을 형성하기 위해 2가 링커 시약과 반응성 치환체 of 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 반응 이후 약물 모이어티 D와의 반응; 또는 (2) D-L-Z를 형성하기 위해 2가 링커 시약과 약물 모이어티의 반응성 치환체의 반응, 이후 화학식 D-L-Z-Ab, 예를 들어, Am-Z-L-Ab의 ADC를 형성하기 위해 상기에 기술된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 반응성 치환체와의 반응을 포함하는, 당업자에게 공지된 유기 화학 반응, 조건, 및 시약을 이용하는, 수 개의 경로에 의해 제조될 수 있다. ADC를 제조하는 추가적인 방법은 본원에 기술되어 있다.
- [0774] 다른 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하나 이상의 설피히드릴 기를 도입하기 위해 화학적으로 개질될 수 있는 하나 이상의 라이신 잔기를 갖는다. ADC는 이후에, 상기에 기술된 바와 같이 설피히드릴 기의 항원자를 통한 컨주게이션에 의해 형성된다. 라이신을 개질시키기 위해 사용될 수 있는 시약은 N-숙신이미딜 S-아세틸티오아세테이트(SATA) 및 2-이미노티올란 하이드로클로라이드(타루오트 시약)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0775] 다른 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하나 이상의 설피히드릴 기를 갖도록 화학적으로 개질될 수 있는 하나 이상의 탄수화물 기를 가질 수 있다. ADC는 이후에, 상기에 기술된 바와 같은 설피히드릴 기의 항원자를 통한 컨주게이션에 의해 형성된다.
- [0776] 또 다른 양태에서, 항체는 알데하이드(-CHO) 기를 제공하기 위해 산화될 수 있는 하나 이상의 탄수화물 기를 가질 수 있다[예를 들어, Laguzza, et al., J. Med. Chem. 1989, 32(3), 548-55 참조]. ADC는 이후에 상기에 기술된 바와 같이 상응하는 알데하이드를 통한 컨주게이션에 의해 형성된다. 세포 독소의 부착 또는 연합을 위해 단백질의 개질을 위한 다른 프로토콜은 문헌[Coligan et al., Current Protocols in Protein Science, vol. 2, John Wiley & Sons (2002)]에 기술되어 있으며, 이러한 문헌은 본원에 참고로 포함된다.
- [0777] 세포-표적화된 단백질, 예를 들어, 항체, 면역글로불린 또는 이의 단편에 링커-약물 모이어티의 컨주게이션을 위한 방법은 예를 들어, 미국특허 제5,208,020호; 미국특허 제6,441,163호; W02005037992호; W02005081711호; 및 W02006/034488호에서 발견되며, 이러한 문헌 모두는 전문이 본원에 참고로 명확하게 포함된다.
- [0778] 대안적으로, 항체 및 세포독성제를 포함하는 융합 단백질은 예를 들어, 재조합 기술 또는 펩티드 합성에 의해 제조될 수 있다. DNA의 길이는 서로 인접하거나 컨주게이트의 요망되는 성질을 파괴하지 않는 링커 펩티드를 암호화하는 영역에 의해 분리된, 컨주게이트의 2개의 부분을 암호화하는 개개 영역을 포함할 수 있다.
- [0779] 치료 방법
- [0780] 본원에 기술된 바와 같이, 조혈 줄기 세포 이식 치료법은 하나 이상의 혈액 세포 타입을 집단화하거나 재집단화하기 위해 치료를 필요로 하는 대상체에 투여될 수 있다. 조혈 줄기 세포는 일반적으로, 다분화능을 나타내고, 이에 따라, 과립구 (예를 들어, 전골수구, 호중구, 호산구, 호염기구), 적혈구 (예를 들어, 망상 적혈구, 적혈구), 혈전구 (예를 들어, 거핵아구, 혈소판 생성 거핵구, 혈소판), 단핵구 (예를 들어, 단핵구, 대식세포), 수지상 세포, 미세아교세포, 파골세포, 및 림프구 (예를 들어, NK 세포, B-세포 및 T-세포)를 포함하지만 이로 제한되지 않는 다수의 상이한 혈액 계통으로 분화할 수 있다. 조혈 줄기 세포는 추가적으로 자기-재생 가능하고, 이에 따라, 모 세포와 균등한 가능성을 갖는 딸 세포를 생성시키고, 또한, 조혈 줄기 세포 니치에 안착하고 생산적이고 지속적인 조혈을 재확립시키는 이식 수용자 내에 재도입되는 용량을 특징으로 할 수 있다.
- [0781] 이에 따라, 조혈 줄기 세포는 생체내에서 세포의 결함을 나타내거나 결핍을 나타내는 집단을 재구성하여 내인성 혈액 세포 집단에서 결함 또는 고갈과 관련된 병인을 치료하기 위해 조혈 계통의 하나 이상의 세포 타입이 결함을 나타내거나 결핍된 환자에게 투여될 수 있다. 이에 따라 본원에 기술된 조성물 및 방법은 비-악성 혈액소병증(예를 들어, 겸상 적혈구 빈혈, 지중해 빈혈, 판코니 빈혈, 무형성 빈혈, 및 위스콧트-알드리치 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택된 혈액소병증)을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 본원

에 기술된 조성물 및 방법은 선천성 면역결핍과 같은 면역결핍증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 후천성 면역결핍증(예를 들어, HIV 및 AIDS로 이루어진 군으로부터 선택된 후천성 면역결핍증)을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법은 대사 장애(예를 들어, 글리코겐 축적병, 뮤코다당증, 고세병, 혈러병, 스프링고리피드증, 및 이염색백색질 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 대사 장애)를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0782] 추가적으로 또는 대안적으로, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 악성 또는 증식성 장애, 예를 들어, 혈액암, 골수증식 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 암 치료의 경우에, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 조혈 줄기 세포 이식 치료법 이전에 내인성 조혈 줄기 세포의 집단을 고갈하기 위해 환자에게 투여될 수 있으며, 이러한 경우에, 이식된 세포는 내인성 세포 고갈 단계에 의해 생성된 니치에 안착하고 생산적 조혈을 확립시킬 수 있다. 이는 또한, 암 세포 근절 동안, 예를 들어, 전신 화학치료법 동안 고갈된 세포의 집단을 재-구성할 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법을 이용하여 치료될 수 있는 예시적인 혈액암은 비제한적으로, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 다발성 골수종, 광범위 큰 B-세포 림프종, 및 비-호지킨 림프종뿐만 아니라, 신경아세포종을 포함하는 다른 암성 질환을 포함한다.

[0783] 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 치료될 수 있는 추가적인 질병은 비제한적으로, 아데노신 데아미나아제 결손증 및 중증 복합형 면역결핍증, 고면역글로불린 M 증후군, 체디악-히가시 질병, 유전성 림프조직구증, 골석 화증, 골형성 부전증, 축적병, 중증성 지중해 빈혈, 전신성 경화증, 전신 홍반성 루프스, 다발성 경화증, 및 소아 류마티스성 관절염을 포함한다.

[0784] 본원에 기술된 항체, 이의 항원-결합 단편, 및 컨주게이트는 고형 장기 이식 내성을 유도하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 표적 조직으로부터 세포의 집단을 고갈시키거나 절제하기 위해(예를 들어, 골수 줄기 세포 니치로부터 조혈 줄기 세포를 고갈시키기 위해) 사용될 수 있다. 표적 조직으로부터 세포의 이러한 고갈 후에, 장기 공여자로부터의 줄기 또는 전구 세포의 집단(예를 들어, 장기 공여자로부터의 조혈 줄기 세포)은 이식체 수용자에 투여될 수 있으며, 이러한 줄기 또는 전구 세포의 생착 후에, 일시적 또는 안정한 혼합 키메라즘이 달성될 수 있으며, 이에 의해, 추가의 면역억제제를 필요로 하지 않으면서 장기 이식체 장기 내성을 가능하게 한다. 예를 들어, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 고형 장기 이식체 수용자(예를 들어, 특히 신장 이식체, 폐 이식체, 간 이식체, 및 심장 이식체)에서 이식체 내성을 유도하기 위해 사용될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법은 예를 들어, 낮은 백분율의 일시적 또는 안정한 공여자 생착이 이식된 장기의 장기 내성을 유도하는 데 충분하기 때문에, 고형 장기 이식체 내성의 도입과 관련하여 사용하는 데 매우 적합하다.

[0785] 또한, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 CD117+인 세포에 의해 특징된 암과 같은 암을 직접적으로 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 특히 CD117+ 백혈병 세포를 나타내는 환자에서 백혈병을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 백혈병 세포와 같은 CD117+ 암성 세포를 고갈시킴으로써, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 다양한 암을 직접적으로 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 방식으로 치료될 수 있는 예시적인 암은 혈액암, 예를 들어, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 다발성 골수종, 광범위 큰 B-세포 림프종, 및 비-호지킨 림프종을 포함한다.

[0786] 급성 골수성 백혈병(AML)은 골수에서 축적되고 정상 혈액 세포의 생산을 방해하는 비정상적인 백혈구의 빠른 성장에 의해 특징되는, 혈액 세포의 골수성 라인의 암이다. AML은 성인에 영향을 미치는 가장 일반적인 급성 백혈병으로서, 이의 발병률은 연령에 따라 증가한다. AML의 증상은 정상 골수를 백혈병 세포로의 대체에 의해 야기되며, 이는 적혈구, 혈소판, 및 정상 백혈구에서 감소한다. 급성 백혈병으로서, AML은 빠르게 진행하고, 치료되지 않은 경우에 수 주 내지 수 개월 내에 치명적일 수 있다. 일 구체예에서, 본원에 기술된 항-CD117 ADC는 이를 필요로 하는 인간 환자에서 AML을 치료하기 위해 사용된다. 특정 구체예에서, 항-CD117 ADC 치료는 치료된 대상체에서 AML 세포를 고갈시킨다. 일부 구체예에서, AML 세포의 50% 이상이 고갈된다. 다른 구체예에서, AML 세포의 60% 이상은 고갈되거나, AML 세포의 70% 이상은 고갈되거나, AML 세포의 80% 이상 또는 90% 이상, 또는 95% 이상은 고갈된다. 특정 구체예에서, 항-CD117 ADC 치료는 단일 용량 치료이다. 특정 구체예에서, 단일 용량 항-CD117 ADC 치료는 AML 세포의 60%, 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상을 고갈시킨다.

[0787] 또한, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 자가면역 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 예를 들어, CD117+ 면역 세포를 사멸시키기 위해 자가면역 장애로 고통받는 인간 환자와 같은, 대상체에 투여될 수 있다. CD117+ 면역 세포는 자가반응 림프구, 예를 들어, 자기 항원을 특이적으로 결합시키고 이에 대한 면역 반응을 마운팅하는 T-세포 수용자를 발현시키는 T-세포일 수 있다. 자가-반응성의

CD117+ 세포를 고갈시킴으로써, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 자가면역 병인, 예를 들어, 하기에 기술된 것을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 조혈 줄기 세포 이식 치료법 이전에 내인성 조혈 줄기 세포의 집단을 고갈시킴으로써 자가면역 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있으며, 이러한 경우에, 이식된 세포는 내인성 세포 고갈 단계에 의해 생성된 니치에 안정하고 생산적 조혈을 확립시킬 수 있다. 이는 또한, 자가면역 세포 근절 동안 고갈된 세포의 집단을 재구성할 수 있다.

[0788] 본원에 기술된 조성물 및 방법을 이용하여 치료될 수 있는 자가면역 질병은 비제한적으로, 건선, 건선성 관절염, 제1형 진성 당뇨병(제1형 당뇨병), 류머티스성 관절염(RA), 인간 전신 루푸스(SLE), 다발성 경화증(MS), 염증성 장질환(IBD), 림프구성 장염, 급성 산재성 뇌척수염(ADEM), 에디슨병, 전신 탈모증, 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군(APS), 무형성 빈혈, 자가면역 용혈 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 내이 질환(AIED), 자가면역 림프세포증식 증후군(ALPS), 자가면역 난소염, 발로병, 베체트병, 수포성류천포창, 심근증, 샤가스병, 만성 피로 면역 기능이상 증후군(CFIDS), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증, 크론병, 반흔성 유사천포창, 실리악 스프루-포진상 피부염, 저온응집병, 크레스트 증후군, 디고스병, 원판성 루푸스, 자율신경 기능이상, 자궁 내막증, 본태성 혼합 한랭 글리블린혈증, 섬유근통-섬유근염, 굿파스튜어 증후군, 그레이브병, 길랭-바레 증후군(GBS), 하시모토 갑상선염, 화농성 한선염, 특발성 및/또는 급성 혈소판감소성 자반병, 특발성 폐섬유증, IgA 신경증, 간질성 방광염, 소아 관절염, 가와사키병, 편평태선, 라임병, 메니에르병, 혼합결합조직병(MCTD), 중증 근무력증, 신경근긴장증, 안구간대경련-근간대경련 증후군(OMS), 시신경염, 오드 갑상선염, 심상성 천포창, 악성 빈혈, 다발연골염, 다발성 근염 및 피부근염, 원발 췌관 간경화증, 결절성 다발성 동맥염, 다분비선 증후군, 류머티스성 다발근통, 원발성 무감마글로블린혈증, 레이노 현상, 라이터 증후군, 류머티스성 열, 사르코이드증, 피부경화증, 쇼그렌 증후군, 강직인간 증후군, 타카야수 동맥염, 관자 동맥염(또한, "거대세포 동맥염"으로서 공지됨), 췌양성 대장염, 콜라겐성 결장염, 포도막염, 맥관염, 백반, 외음부 통증("외음부 전정염"), 및 베게너 육아종증을 포함한다.

[0789] **투여 경로 및 투약**

[0790] 본원에 기술된 ADC, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 다양한 투약 형태로, 환자(예를 들어, 암, 자가면역 질환으로 고통 받거나 조혈 줄기 세포 이식 치료법을 필요로 하는 인간 환자)에 투여될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 암, 자가면역 질환으로 고통받거나 조혈 줄기 세포 이식 치료법을 필요로 하는 환자에게, 수용액, 예를 들어, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 수용액의 형태로 투여될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 사용하기 위한 약제학적으로 허용되는 부형제는 점도-조절제를 포함한다. 수용액은 당해 분야에 공지된 기술을 이용하여 멸균될 수 있다.

[0791] 본원에 기술된 바와 같은 항-CD117 ADC 또는 항체를 포함하는 약제학적 제형은 이러한 ADC 또는 항-CD117 항체를 하나 이상의 임의적 약제학적으로 허용되는 담체(Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980))와 혼합함으로써, 동결건조된 제형 또는 수용액의 형태로 제조된다. 약제학적으로 허용되는 담체는 일반적으로, 사용되는 투여량 및 농도로 수용자에 대해 비독성이고, 완충제, 예를 들어, 포스페이트, 시트레이트, 또는 다른 유기산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제(예를 들어, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드; 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸, 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤, 예를 들어, 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레소르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예를 들어, 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로블린; 친수성 폴리머, 예를 들어, 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예를 들어, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티인, 아르기닌, 또는 라이신; 글루코오스, 만노오스, 또는 데스트린을 포함하는 단당류, 이당류, 및 다른 탄수화물; 킬레이트제, 예를 들어, EDTA; 당, 예를 들어, 수크로오스, 만니톨, 트레할로오스, 또는 소르비톨; 염-형성 반대 이온, 예를 들어, 소듐; 금속 착물(예를 들어, Zn-단백질 착물); 및/또는 비이온성 계면활성제, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0792] 본원에 기술된 ADC, 항체, 또는 항원-결합 단편은 다양한 경로에 의해, 예를 들어, 경구로, 경피로, 피하로, 비강내로, 정맥내로, 근육내로, 안구내로, 또는 비경구내로 투여될 수 있다. 임의의 제공된 경우에 투여를 위한 가장 적합한 경로는 투여되는 특정 항체, 또는 항원-결합 단편, 환자, 약제학적 제형 방법, 투여 방법(예를 들어, 투여 시간 및 투여 경로), 환자의 연령, 체중, 성별, 치료되는 질병의 중증도, 환자의 식사, 및 환자의 배설물에 따를 것이다.

[0793] 본원에 기술된 ADC, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편의 유효 용량은 단일(예를 들어, 볼루스) 투여, 다중 투여, 또는 연속 투여 당, 또는 항체, 이의 항원-결합 단편의 최적 혈청 농도(예를 들어, 0.0001 내지 5000 µg/mL의



혈청 농도)를 달성하기 위해 약 0.001 내지 약 100 mg/kg 체중의 범위일 수 있다. 용량은 암, 자가면역 질환으로 고통 받거나 조혈 줄기 세포 이식의 수용자를 위한 준비에서 컨디셔닝 치료법이 수행된 대상체(예를 들어, 인간)에 일, 주, 또는 개월 당 1회 이상(예를 들어, 2 내지 10회) 투여될 수 있다. 조혈 줄기 세포 이식 이전의 컨디셔닝 절차의 경우에, ADC, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 예를 들어, 외인성 조혈 줄기 세포 이식의 투여 전에 1시간 내지 1주(예를 들어, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 24시간, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 7일) 또는 그 이상의, 외인성 조혈 줄기 세포의 생착을 최적으로 증진시키는 시간에 환자에게 투여될 수 있다.

[0794] **실시예**

[0795] 본원에 개시된 도 1, 도 22 및 도 23에 제공된 데이터는 표 1 및 표 2에 개시된 서열을 포함하는, 본원에 기술된 조성물 및 방법을 기초로 한 데이터를 나타내고, 순전히 본 발명을 예시하는 것으로 의도되고, 본 발명자가 이의 발명으로 간주하는 범위를 제한하도록 의도되지 않는다.

[0796] 실시예 1 내지 실시예 3(도 2 내지 도 4에 제공된 데이터를 포함함)에서, CD117-ADC는 CK6, 사이클링 및 비-사이클링 세포를 고갈시킬 수 있는 독소에 컨쥬게이팅된 CD117에 대해 특이적인 완전 인간 길항 항체이다. 아이소형 제어 ADC는 CD117-ADC와 동일한 독소에 컨쥬게이팅된 비-표적화된 단일클론 인간 IgG 항체이다. 실시예 1 내지 실시예 3에 기술된 실험에서, 대조군 네이키드 CD117 항체는 CD117-ADC에서 사용되는 동일한 CK6 항체이다.

[0797] **실시예 1. 시험관내 세포 사멸 검정을 이용한 항-CD117-ADC의 시험관내 분석**

[0798] 하기 실시예에서 ADC에서 사용되는 항-CD117 항체는 아마톡신에 컨쥬게이팅된 항-CD117 항체 CK6이다. Kasumi-1 세포를 사용한 시험관내 사멸 검정을 위해, Kasumi-1 세포를 ATCC 가이드라인에 따라 성장시켰다. 더욱 상세하게, Kasumi-1 세포를 CD117-ADC 또는 대조군의 존재 하에서 3일 동안 배양하였다. 세포 생존력을 Celltiter Glo에 의해 측정하였다. 인간 HSC(즉, 단리된 1차 인간 CD34+ 선택 골수 세포(BMC))를 사용한 시험관내 사멸 검정을 위해, 인간 CD34+ BMC를, SCF와 함께 또는 이의 없이, IL-6, TPO, 및 FLT-3 리간드의 존재 하에서 CD117-ADC 또는 대조군과 5일 동안 배양하였다. 살아있는 세포 카운트를 유세포 분석에 의해 결정하였다. 배양물에서 전체 유핵 세포의 사멸은 도 4에 도시된 결과를 반영하였다.

[0799] 도 2a 및 도 2b의 결과는 CD117-ADC가 시험관내에서 CD117 발현 세포주(예를 들어, Kasumi-1 세포) 또는 1차 인간 CD34+ 세포를 사멸시키는 데 매우 효과적임을 나타내는데, 이는 백혈병 세포주 Kasumi-1의 90% 보다 큰 사멸(도 2a; IC<sub>50</sub> = 1.6 pM), 동일하게 시험관내 배양 동안 1차 인간 CD34+ 골수 세포의 효과적인 사멸(도 2b; IC<sub>50</sub> = 21 pM)을 을 입증하는 것이다. 이에 따라, CD117-ADC는 CD117 발현 세포주 및 1차 인간 CD34+ 세포를 사멸시키는 데 매우 효과적이다.

[0800] **실시예 2. 항-CD117-ADC를 사용한 생체내 HSC 고갈 검정**

[0801] 하기 실시예에서 ADC에서 사용되는 항-CD117 항체는 아마톡신에 컨쥬게이팅된 항체 CK6이다. 생체내 HSC 고갈 검정을 인간화된 마우스(Jackson Laboratories로부터 구입함)를 사용하여 수행하였다. 도 3a에 도시적으로 도시된 바와 같이, CD117-ADC(0.3 mg/kg CD117-ADC의 단일 주사) 또는 대조군을 0일에 인간화된 NSG 마우스에 단일 용량으로 투여하였다. PBMC를 7일, 14일 및 21일에 수집하고, 유세포 분석에 의해 시험하였다. (주사후) 21일에, 골수 중에 인간 CD34+ 세포의 존재 또는 부재를 정량화하였다. CD117-ADC 또는 대조군 치료된 마우스의 말초 혈액(비-CD117 결합 아이소형 매칭된 항체)에 존재하는 인간 골수의 퍼센트(도 3b) 또는 T 세포의 백분율(도 3c)을 측정하고, 치료 전 세포 집단의 퍼센트(기준선에 대해 정규화됨)로서 나타내었다. 항체 약물 컨쥬게이트의 단일 투여 후 21일에 CD117-ADC 또는 대조군 치료된 마우스의 골수에서의 CD34+ 세포의 절대 수는 도 3d에 도시되어 있다.

[0802] 결과는, CD117-ADC로 치료된 인간화된 NSG 마우스가 ADC의 단일 투여 후 21일에, 골수에서 인간 HSPC의 90%보다 큰 고갈을 가짐을 나타낸다. 유사한 결과는 CD34+ CD90+ 및 CD34+, CD90+, CD117+ 세포에 대해 획득되었다(데이터는 미도시됨). HSPC에 대한 CD117-ADC의 특이성을 안정한 말초 인간 림프구 집단의 존재, 및 인간 골수 세포의 부재에 의해 확인하였는데, 이는 이러한 단명 세포(short-lived cell)를 보충할 수 있는 줄기 및 전구 세포의 부족을 나타낸다. 이에 따라, 이러한 데이터는 CD117-ADC가 인간화된 NSG 마우스의 골수에서 인간 CD34+ 세포를 고갈시킴을 나타낸다.

[0803] **실시예 3. 항-CD117-ADC를 사용한 생체내 종양 연구**

- [0804] 하기 실시예에서 사용되는 ADC 및 네이키드 항체에서 사용되는 항-CD117 항체는 CK6이다. 본 실시예에서 CK6 항체에 컨쥬게이팅된 약물은 아마톡신이다. 5백만 개의 Kasumi-1 세포를 나이브 NSG 마우스(naive NSG mice) 내에 IV 주사하였다. 7일(도 4c) 및 42일(도 4d)에, 마우스를 CD117-ADC(0.3 mg/kg) 또는 대조군(CD117-항체 그룹에 대해 0.3 mg/kg 또는 1.0 mg/kg)으로 치료하였다. 마우스의 골수를 안락사 후 Kasumi-1 세포의 존재에 대해 분석하였다. 도 4a는 배양물에서 Kasumi-1 세포의 표현형 분석을 도시한 것이다. 도 4b는 안락사 시에 종양 보유 마우스의 골수로부터의 Kasumi-1 세포의 표현형 분석을 도시한 것이다. 도 4c는 CD117-ADC 또는 대조군으로 치료된 마우스의 생존 곡선을 그래프로 도시한 것이다. 도 4d는 CD117-ADC 또는 대조군으로 치료된 마우스의 생존 곡선을 그래프로 도시한 것이다(도 4c에서 치료된 것보다 더 큰 종양 부담을 가짐). 치료되지 않은 CD117-항체, 및 CD117-ADC 그룹에서 적어도 5마리의 마우스가 존재한다.
- [0805] 도 4c에 나타낸 바와 같이, 단일 용량의 항-CD117-ADC로 치료된 동물은 심지어 주사후 150일에도 100% 생존을 나타내는 반면, 대조군이 투여된 동물은 주사후 110일에 생존율의 상당한 감소를 나타낸다. 도 4d에 나타낸 바와 같이, 단일 용량의 항-CD117-ADC로 치료된 동물은 심지어 주사후 130일에도 100% 생존을 나타내는 반면, 대조군이 투여된 동물은 주사후 100일에 생존율의 상당한 감소를 나타낸다. 이러한 결과는 또한, CD117-ADC가 제공된 용량에서 잘 견디고, 치료된 마우스의 완전한 생존을 가능하게 함을 나타낸다.
- [0806] **실시예 4. 항-CD117-ADC를 사용한 생체내 HSC 고갈/생착 검정**
- [0807] 하기 실시예에서 ADC에서 사용된 항-CD117 항체는 2B8이다.
- [0808] 생체내 HSC 고갈 검정을 B6 마우스(Jackson Laboratories로부터 구매함)를 사용하여 수행하였다. 도 5a에 도식적으로 도시한 바와 같이, 항-CD117-ADC(1.0 mg/kg i.v. 항-CD117-ADC의 단일 주사) 또는 대조군을 0일에 B6 마우스에 단일 용량으로 투여하였다. 항-CD117 ADC의 단일 투여 후 4일에,  $1 \times 10^7$ 개의 공여자 CD45.1+ 공여자 세포를 주입하였다. 혈액을 4, 8, 16, 20주에 수집하고, 골수를 20주에 수집하고, 유세포 분석에 의해 시험하였다. 이식 후에, 골수에서 Kit+SCA+CD150+CD48+ 세포의 존재 또는 부재를 항-CD117-ADC 또는 대조군으로 치료된 B6 마우스로부터 정량화하였다(도 5b). 항-CD117-ADC 또는 대조군으로 치료된 B6 마우스에서 공여체 키메리즘의 백분율은 도 5c에 도시되어 있다.
- [0809] 결과는 항-CD117-ADC(즉, CD117-사포린)로 치료된 B6 마우스가 ADC의 단일 투여 후, Kit+SCA+CD150+CD48+ 세포의 95%보다 큰 고갈을 가짐을 나타낸다. 또한, 결과는, 항-CD117-ADC(즉, CD117-사포린)로 치료된 B6 마우스가 치료 후 70%보다 큰 공여체 키메리즘을 가짐을 나타내는데, 이는 항-CD117-ADC(즉, CD117-사포린)로의 치료가 강력한 공여자 생착을 가능하게 함을 나타내는 것이다.
- [0810] **실시예 5. 비-인간 영장류 약동학의 분석**
- [0811] (투여후) 시간에 따른 더 짧은 반감기를 지니게 하기 위해 Fc-변형 CK6 변종 항체(즉, H435A Fc 돌연변이; 변형체는 Fc 변형을 지칭함)와 비교하여 아이소형 대조군 항체(즉, "야생형 항체")의 농도 변화(ng/mL)를 측정하기 위해 비-인간 영장류 약동학적 검정을 수행하였다. 도 6에서의 결과는, CK6 변종 항체가 비-인간 영장류에서 유의하게 더 짧은 반감기에 의해 특징됨을 나타낸다.
- [0812] **실시예 6. 항-CD117-ADC를 사용한 생체내 HSC 고갈 검정**
- [0813] 실시예 5로부터의 Fc-변형 CK6 변종 항체(즉, H435A Fc 돌연변이; 본 실시예에서 변형체는 Fc 변형을 지칭함)를 야생형 항-CD117 ADC(아마톡신에 컨쥬게이팅된 CD6 항체를 함유함)와 비교하기 위해 실험을 수행하였다. 생체내 HSC 고갈 검정을 인간화된 마우스(Jackson Laboratories로부터 구매함)를 사용하여 수행하였다. 실시예 5로부터의 Fc-변형 CK6 변종 항체(즉, H435A Fc 돌연변이)를 인간화된 마우스 모델에 1 mg/kg CD117-ADC, 0.3 mg/kg CD117-ADC, 0.1 mg/kg CD117-ADC, 또는 0.03 mg/kg CD117-ADC의 단일 주사로서 투여하였다. 또한, 야생형 항-CD117 ADC를 0일에 인간화된 마우스에 1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.1 mg/kg, 또는 0.03 mg/kg의 단일 주사로서 유사하게 투여하였다. 골수를 21일에 수집하고, 유세포 분석에 의해 시험하였다(도 7a). 치료 요법의 단일 투여 후 21일에 치료된 또는 대조군 치료된 마우스의 골수에서 CD34+ 세포의 절대 수는 도 7b에 도시되어 있다.
- [0814] 결과는, Fc-변형 CK6 변종 항체 및 야생형(변형되지 않은 Fc 영역) 항-CD117 ADC 둘 모두로 치료된 인간화된 NSG 마우스가 대조군과 비교할 때 ADC의 단일 투여 후 21일에, 골수에서 인간 HSPC의 상당한 고갈을 나타내었음을 나타낸다(도 7b). 또한, 도 7a에서의 유세포 분석 데이터는, 야생형 항-CD117-ADC가 대조군(즉, 아이소형 ADC(1 mg/kg) 및 항-CD117 항체(CK6)(1 mg/kg))과 비교하여 인간화된 NSG 마우스의 골수에서 인간 CD34+ 세포를 상당히 고갈시킴을 나타내었다.



[0815] 실시예 7. 항-CD117-ADC를 사용한 생체내 HSC 고갈 검정

[0816] 실시예 5로부터의 Fc-변형 CK6 변종 항체(즉, H435A Fc 돌연변이; 본 실시예에서 변형체는 Fc 영역을 지칭함)를 야생형 항-CD117 ADC(아마톡신에 컨주게이팅된 비치환된 Fc 영역을 갖는 CK6 항체)와 비교하기 위해 추가적인 실험을 수행하였다. 생체내 HSC 고갈 검정을 인간화된 마우스(Jackson Laboratories로부터 구매함)를 사용하여 수행하였다. 실시예 5로부터의 Fc-변형 CK6 변종 항체(즉, H435A Fc 돌연변이)를 인간화된 마우스 모델에 1 mg/kg CD117-ADC, 0.3 mg/kg CD117-ADC, 0.1 mg/kg CD117-ADC, 또는 0.03 mg/kg CD117-ADC의 단일 주사로서 투여하였다. 또한, 야생형 항-CD117 ADC를 0일에 인간화된 마우스에 1 mg/kg CD117-ADC, 0.3 mg/kg CD117-ADC, 0.1 mg/kg CD117-ADC, 또는 0.03 mg/kg CD117-ADC의 단일 주사로서 유사하게 투여하였다. 혈액을 21일에 수집하고, 유세포 분석에 의해 시험하였다. 기준선에 비해 21일에 치료된 또는 대조군 치료된 마우스의 인간 CD33+ (도 8a), 인간 CD3+ (도 8b), 및 인간 CD19+ (도 8c)의 백분율이 도시된다.

[0817] 결과는, Fc-변형 CK6 변종 항체 및 야생형 항-CD117 ADC로 치료된 인간화된 NSG 마우스가 치료 요법의 단일 투여 후 21일에, 기준선에 대해 인간 CD33+ 골수 세포의 상당한 고갈을 보였음을 나타내고(도 8a), 초기 전구 세포의 고갈의 결과로서 항-CD117 Fc-변형 CK6 ADC 및 야생형 항-CD117 CK6 ADC 둘 모두가 골수 세포를 고갈시켰음을 나타낸다. 또한, 결과는 항-CD117 Fc-변형 CK6 ADC 및 야생형 항-CD117 CK6 ADC 둘 모두가 치료 요법의 단일 투여 후 21일에 인간 말초 림프구, 예를 들어, T 세포(인간 CD3+ 세포로서 모델링됨) 및 B 세포(CD19+ 세포로서 모델링됨)를 상당히 고갈시키지 않음을 나타낸다.

[0818] 실시예 8. 신규한 항-CD117 항체의 식별

[0819] CK6의 기능적 길항 및 내재화 특징을 유지시키면서 CK6보다 더 양호한 친화력 성질을 갖는 개선된 항-CD117 항체를 식별하기 위해 인간 Fab 파지 디스플레이 라이브러리를 인간 CK6 항체의 유도체(즉, HC-1/LC-1 (Ab1)를 기초로 하여 생성하였다. 스크린을 위한 베이스로서 사용되는 CK6 유도체는 Ab1이었으며, 이는 경쇄 및 중쇄 가변 영역 내에 보존적 아미노산 치환을 함유한 CK6의 변형체이다. 라이브러리가 확립된 직후에, 스크리닝 과정을 당해 분야에 공지된 표준 파지 디스플레이 친화력 돌연변이 방법에 따라 수행하였다. 간단하게, HC-1을 인간 카파 경쇄의 혼합된 공여자-유래 풀과 조합하였다. 후속하여, 반복 라운드의 패닝(panning) 후 개선된 오프-레이트(off-rate)를 갖는 클론을 선택적으로 식별하기 위해 파지 디스플레이 선택을 수행하였다. 이후에, 내재화를 포함하는, CK6 항체의 동력학 특징을 유지하면서, 인간 CD117에 대한 변경된 친화력, 예를 들어, 항체의 개선된 오프 레이트를 갖는 신규한 항-CD117 항체를 식별하기 위해 항체를 스크리닝하였다.

[0820] 요망되는 표적에 대한 결합을 확인하기 위해, 정제된 항체를 바이오-층 간섭법(BLI)에 의해 정제된 재조합 인간 CD117 엑토도메인에 대한 결합에 대해 분석하였다. 파지 디스플레이 캠페인(phage display campaigns)으로부터 식별된 항체의 결합 분석은 HC-1/LC-1과 비교하여 개선된 오프-레이트 동력학을 갖는 다수의 유도체를 나타내었다(도 1). 겔보기 동력학 값은 표 4에 제공되는데, 이는 BLI에 의해 측정된 경우 정제된 인간 CD117 엑토도메인(R&D Systems #332-SR)에 대한 명시된 정제된 IgG의 겔보기 일가 친화력( $K_D$ ), 겔보기 결합 속도( $k_{on}$ ), 및 겔보기 해리 속도( $k_{dis}$ )를 나열한 것이다.

[0821] 표 4

	$K_D(M)$	$k_{on}(1/Ms)$	$K_{ds}(1/s)$
001 (Ab1)	2.81E-09	3.02E+05	8.48E-04
002 (Ab2)	7.29E-10	3.70E+05	2.70E-04
003 (Ab3)	1.02E-09	3.46E+05	3.52E-04
004 (Ab4)	1.18E-09	3.45E+05	4.05E-04
005 (Ab5)	1.21E-09	3.80E+05	4.61E-04
006 (Ab6)	3.72E-09	3.15E+05	1.17E-03
007 (Ab7)	9.90E-10	2.75E+05	2.72E-04
008 (Ab8)	9.08E-10	2.90E+05	2.64E-04
009 (Ab9)	1.51E-09	2.83E+05	4.27E-04
010 (Ab10)	1.68E-09	3.48E+05	5.85E-04
011 (Ab11)	1.41E-09	3.36E+05	4.74E-04
012 (Ab12)	9.11E-10	2.94E+05	2.68E-04
013 (Ab13)	1.55E-09	3.14E+05	4.88E-04
014 (Ab14)	2.03E-09	2.84E+05	5.77E-04
015 (Ab15)	9.79E-10	2.65E+05	2.60E-04
016 (Ab16)	2.93E-09	3.24E+05	9.49E-04
017 (Ab17)	6.72E-10	4.56E+05	3.06E-04
018 (Ab18)	2.22E-08	2.21E+05	4.91E-03
019 (Ab19)	2.35E-09	2.05E+05	4.81E-04
020 (Ab20)	2.54E-10	7.94E+05	2.02E-04
021 (Ab21)	7.15E-10	6.12E+05	4.37E-04
022 (Ab22)	9.64E-11	2.29E+06	2.21E-04
023 (Ab23)	1.49E-09	4.78E+05	7.13E-04
024 (Ab24)	9.86E-10	1.11E+05	1.10E-04
025 (Ab25)	5.20E-10	2.94E+06	1.53E-03
027 (Ab27)	5.30E-10	7.12E+05	3.78E-04
028 (Ab28)	4.03E-10	9.14E+05	3.68E-04

[0822]

[0823]

이러한 항체의 서브셋을 조작하여 파지 디스플레이 캠페인에서 샘플링되지 않은 친화력 변형 치환의 조합을 조사하였고, 이는 협동 서열 변이(cooperative sequence variation)로서 친화력 혜택을 제공할 수 있다. 항체 77, 79, 및 81(각각 Ab77, Ab79, 및 Ab81)은 자회사 파생상품의 대표적인 예이고, 하기에 더욱 상세히 기술된다.

[0824]

항체 77(HC-77/LC-77을 가짐)

[0825]

항체 77(Ab77)의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 하기에 SEQ ID NO: 7로서 제공된다. Ab77의 VH CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: TYWIG (VH CDR1; SEQ ID NO: 163); IYYPGDS DTRYSPSFQG (VH CDR2; SEQ ID NO: 2); 및 HGRGYNGYEGAFDI (VH CDR3; SEQ ID NO: 3).

[0826]

Ab77 VH 서열

[0827]

QVQLVQSGA AVKPKGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMI IYPGDS DTRYSPSFQGVTI SAGKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRG YNGYEGAFDIWGQGMVTVSS (SEQ ID NO: 7)

[0828]

Ab77의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 하기에 SEQ ID NO 91로서 제공된다. Ab77의 VL CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: RASQGVISALA (VL CDR1; SEQ ID NO: 164); DASILES (VL CDR2; SEQ ID NO: 165); 및 QQFNSYPLT (VL CDR3; SEQ ID NO: 166).

[0829]

Ab77 VL 서열

[0830]

DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGVISALAWYQQKPKAPKLLIYDASILESGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGT KVEIK (SEQ ID NO: 91)

[0831]

항체 79(HC79/LC79를 가짐)

[0832]

Ab79의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 하기에 SEQ ID NO: 7로서 제공된다. Ab79의 VH CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: TYWIG (VH CDR1; SEQ ID NO: 163); IYYPGDS DTRYSPSFQG (VH CDR2; SEQ ID NO: 2); 및 HGRGYNGYEGAFDI (VH CDR3; SEQ ID NO: 3).

[0833]

Ab79 VH 서열

- [0834] QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMIYYPGSDTRYSPSFQGVVTISAGKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRG YNGYEGAFDIWGQGMVTVSS (SEQ ID NO: 7)
- [0835] Ab79의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 93으로서 제공된다. Ab79의 VL CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: RASQVGSALA (VL CDR1; SEQ ID NO: 167); DASILES (VL CDR2; SEQ ID NO: 165); 및 QQFNSYPLT (VL CDR3; SEQ ID NO: 166).
- [0836] Ab79 VL 서열
- [0837] DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQVGSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASILESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGT KVEIK (SEQ ID NO: 93)
- [0838] 항체 81(HC-81/LC-81을 가짐)
- [0839] Ab81의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 7로서 제공된다. Ab81의 VH CDR 아미노산 서열은 Ab81 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: TYWIG (VH CDR1; SEQ ID NO: 163); IYPGSDTRYSPSFQ (VH CDR2; SEQ ID NO: 2); 및 HGRGYNGYEGAFDI (VH CDR3; SEQ ID NO: 3).
- [0840] Ab81 VH 서열
- [0841] QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMIYYPGSDTRYSPSFQGVVTISAGKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRG YNGYEGAFDIWGQGMVTVSS (SEQ ID NO: 7)
- [0842] Ab81의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO 95로서 제공된다. Ab81의 VL CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: RASQGVISALA (VL CDR1; SEQ ID NO: 164); DASTLES (VL CDR2; SEQ ID NO: 168); 및 QQFNSYPLT (VL CDR3; SEQ ID NO: 166).
- [0843] Ab81 VL 서열
- [0844] DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGVISALAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGT KVEIK (SEQ ID NO: 95)
- [0845] 경쇄의 CDR1 및 CDR2에서 라이브러리 생산 반복으로 이루어진 이러한 클론의 하위세트는 후속 시험관내 결합 검증에서 협동 치환의 분석을 가능하게 하였다.
- [0846] **실시예 9. 시험관내 항체 결합 연구**
- [0847] 실시예 8에서 식별된 항체를 결합에 대해 시험하였다. 항체 결합 연구를 25°C에서 바이오층 간섭법(BLI)을 이용하여 Pall ForteBio Octet Red96과 함께 0.1% w/v 소혈청 알부민이 보충된 1× PBS에서 수행하였다. 명시된 정제된 인간 항체(IgG1으로서)를 항-인간 Fc 바이오센서(AHC; Pall ForteBio 18-5063) 상에 고정시키고, 33.3 nM 및 11 nM CD117 엑토도메인(R&D Systems #332-SR)과 함께 인큐베이션하였다.
- [0848] 결합 및 해리 곡선을 나타낸, 얻어진 결합 간격은 도 9에 도시되었다. 겔보기 일가 친화력( $K_D$ ), 겔보기 결합 속도( $k_{on}$ ), 및 겔보기 해리 속도( $k_{dis}$ )는 정제된 인간 CD117 엑토도메인(R&D Systems #332-SR)에 대한 명시된 정제된 IgG(즉, HC-77/LC-106 IgG; HC-109/LC-110 IgG; 및 HC-113/LC-114 IgG)의 Fortebio 데이터 분석 소프트웨어 버전 10에 의해 계산한 경우 1:1 결합 모드로의 로컬 풀 피팅(local full fitting)에 의해 측정하였으며, 이는 표 5에 도시되어 있다. 표 5는 정제된 인간 CD117 엑토도메인(R&D Systems #332-SR)에 대한 명시된 정제된 IgG의 겔보기 일가 친화력( $K_D$ ), 겔보기 결합 속도( $k_{on}$ ), 및 겔보기 해리 속도( $k_{off}$ )를 나열한 것이다. 결과는 정제된 IgG(즉, HC-77/LC-77 IgG; HC-79/LC-79 IgG; 및 HC-81/LC-81 IgG)가 정제된 인간 CD117 엑토도메인에 높은 친화력으로 결합하고 HC-1 / LC-1 정제된 IgG와 비교할 때 상당한 더 느린  $k_{dis}$ (1/s)에 의해 특징됨을 나타낸다.

[0849] 표 5

항체	$K_D$ (M)	$k_{on}(1/Ms)$	$K_{dis}(1/s)$
HC-1 / LC-1 (Ab1) (대조군)	$3.10 \times 10^{-9}$	$4.20 \times 10^5$	$1.30 \times 10^{-3}$
HC-77 / LC-77 (Ab77)	$6.84 \times 10^{-10}$	$3.15 \times 10^5$	$2.15 \times 10^{-4}$
HC-79 / LC-79 (Ab79)	$1.52 \times 10^{-9}$	$3.16 \times 10^5$	$4.78 \times 10^{-4}$
HC-81 / LC-81 (Ab 81)	$8.77 \times 10^{-10}$	$2.88 \times 10^5$	$2.52 \times 10^{-4}$

[0850]

[0851]

표 5에 기술된 바와 같이, 항체 Ab77, Ab79, 및 Ab81 각각은 부모 항체 Ab1과 비교하여 개선된 결합( $K_D$ )을 갖는다. 놀랍게도, 해리 속도를 개선시키면서, 높은 수준의 친화력이 유지되었다.

[0852]

**실시예 10. 항-CD117 항체 85(Ab85), 항-CD117 항체 86(Ab86), 항-CD117 항체 87(Ab87), 항-CD117 항체 88(Ab88), 및 항-CD117 항체 89(Ab89)의 식별**

[0853]

실시예 8 및 실시예 9에 기술된 스크린 이외에, 항체 CK6을 기초로 한 제2 스크린을 또한 수행하였다. scFv 파지 디스플레이 라이브러리를 인간 CK6 항체의 유도체르르 기초로 하여 생성시켰다(실시예 8에서와 같이, CK6 변형체는 Ab1임). 간단하게, 잠재적인 탈아미드화 사이트(NG)를 제거하기 위해 CDRH3 변형체의 작은 합성 라이브러리를 생성시키고, IGHV5-51 또는 IGHV1-46 인간 프레임워크 중 어느 하나의 큰 다양성 라이브러리(large diversity library) 내에 도입하였다. 이러한 스크린은 중쇄의 CDR3 영역에서 아미노산의 위치를 고려하여 도전이었다. 합성 라이브러리를 IGKV1-39 경쇄 인간 프레임워크의 큰 다양성 라이브러리와 결합시켰다. 이후에, 반복 라운드의 패닝 후에 개선된 오프-레이트를 갖는 클론을 선택적으로 희별하기 위해 파지 디스플레이 선택을 수행하였다. 이후에, 인간 CD117에 대한 개선된 친화력을 갖는 신규한 항-CD117 항체를 식별하기 위해 항체를 스크리닝하였다. 하기에서 식별되는 항체를 포함하는, 특정의 항체를 스크린을 이용하여 식별하였다.

[0854]

항체 85(Ab85), 86(Ab86), 87(Ab87), 88(Ab88), 및 89(Ab89)를 스크린에서 신규한 치료 인간 항-CD117 항체로서 식별하였다. Ab85, Ab86, Ab87, Ab88, 및 Ab89(CDR 도메인을 포함함)의 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 하기에서 표 6에 기술되어 있다.

[0855] 표 6

항체명	골격	아미노산 서열
HC-85	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWV RQMPGKGLEWMAIINPRDSDTRYRPSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYEGYEGAFDI WGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 143)
LC-85	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRSSQGIRSDLGWYQQ KPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYCQQANGFPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 144)
HC-86	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWV RQMPGKGLEWMAIINPRDSDTRYRPSFQGQVTISADK TSTAYLQWNSLKPSDTAMYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 151)
LC-86	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGIGDSLAWYQQ KPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYCQLNGYPITFGQGTVEIK (SEQ ID NO: 152)
HC-87	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWV RQMPGKGLEWMAIINPRDSDTRYRPSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYEGYEGAFDI WGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 143)
LC-87	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGI RNDLGWYQQ KPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYCQLNGYPITFGQGTVEIK (SEQ ID NO: 156)
HC-88	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWV RQMPGKGLEWMAIINPRDSDTRYRPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 158)
LC-88	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGI RNDLGWYQQ KPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYCQLNGYPITFGQGTVEIK (SEQ ID NO: 156)
HC-89	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWV RQMPGKGLEWMAIINPRDSDTRYRPSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 160)
LC-89	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGI RNDLGWYQQ KPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYCQLNGYPITFGQGTVEIK (SEQ ID NO: 152)

[0856]

[0857] 항체 HC-85/LC-85(Ab 85)

[0858] Ab85의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 143으로서 제공된다. Ab85의 VH CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: NYWIG (VH CDR1; SEQ ID NO: 145); IINPRDSDTRYRPSFQG (VH CDR2; SEQ ID NO: 146); 및 HGRGYEGYEGAFDI (VH CDR3; SEQ ID NO: 147).

[0859] Ab85 VH 서열

[0860] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWV RQMPGKGLEWMAI INPRDSDTRYRPSFQGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYEGYEGAFDIWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 143)

[0861] Ab85의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO 144로서 제공된다. Ab85의 VL CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: RSSQGIRSDLG (VL CDR1; SEQ ID NO: 148); DASNLET (VL CDR2; SEQ ID NO: 149); 및 QQANGFPLT (VL CDR3; SEQ ID NO: 150).

[0862] Ab85 VL 서열

[0863] DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRSSQGIRSDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYCQQANGFPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 144)

[0864] 항체 HC-86/LC-86(Ab86)

[0865] Ab86의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 151로서 제공된다. Ab86의 VH CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: NYWIG (VH CDR1; SEQ ID NO: 145); I IYPGSDIRYSPSLQG (VH CDR2; SEQ ID NO: 153); 및 HGRGYNGYEGAFDI (VH CDR3; SEQ ID NO: 3).



- [0866] Ab86 VH 서열
- [0867] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDIRYSPSLQGVTVISVDTSTSTAYLQWNSLKPSDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 151)
- [0868] Ab86의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO 152로서 제공된다. Ab86의 VL CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: RASQIGDSL (VL CDR1; SEQ ID NO: 154); DASNLET (VL CDR2; SEQ ID NO: 149); 및 QQLNGYPIT (VL CDR3; SEQ ID NO: 155).
- [0869] Ab86 VL 서열
- [0870] DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQIGDSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 152)
- [0871] 항체 HC-87/LC-87(Ab87)
- [0872] Ab87의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 143으로서 제공된다. Ab87의 VH CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: NYWIG (VH CDR1; SEQ ID NO: 145); IINPRDSTRYRPSFQG (VH CDR2; SEQ ID NO: 146); 및 HGRGYEGYEGAFDI (VH CDR3; SEQ ID NO: 147).
- [0873] Ab87 VH 서열
- [0874] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMAIINPRDSTRYRPSFQGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEGYEGAFDIWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 143)
- [0875] Ab87의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO 156으로서 제공된다. Ab87의 VL CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: RASQIRNDLG (VL CDR1; SEQ ID NO: 157); DASSLES (VL CDR2; SEQ ID NO: 5); 및 QQLNGYPIT (VL CDR3; SEQ ID NO: 155).
- [0876] Ab87 VL 서열
- [0877] DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 156)
- [0878] 항체 HC-88/LC-88(Ab88)
- [0879] Ab88의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 158로서 제공된다. Ab88의 VH CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: NYWIG (VH CDR1; SEQ ID NO: 145); IYPGDSLTRYSPSFQG (VH CDR2; SEQ ID NO: 159); 및 HGRGYNGYEGAFDI (VH CDR3; SEQ ID NO: 3).
- [0880] Ab88 VH 서열
- [0881] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSLTRYSPSFQGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 158)
- [0882] Ab88의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 156으로서 제공된다. Ab88의 VL CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: RASQIRNDLG (VL CDR1; SEQ ID NO: 157); DASSLES (VL CDR2; SEQ ID NO: 5); 및 QQLNGYPIT (VL CDR3; SEQ ID NO: 155).
- [0883] Ab88 VL 서열
- [0884] DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 156)
- [0885] 항체 HC-89/LC-89(Ab89)
- [0886] Ab89의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 160으로서 제공된다. Ab89의 VH CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: NYWIG (VH CDR1; SEQ ID NO: 145); IYPGDSLTRYSPSFQG (VH CDR2; SEQ ID NO: 2); 및 HGRGYNGYEGAFDI (VH CDR3; SEQ ID NO: 3).
- [0887] Ab89 VH 서열
- [0888] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSTRYSPSFQGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRG



YNGYEGAFDIWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 160)

[0889] Ab89의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 152로서 제공된다. Ab89의 VL CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: RASQGIGDSL A (VL CDR1; SEQ ID NO: 154); DASNLET (VL CDR2; SEQ ID NO: 149); 및 QQLNGYPIT (VL CDR3; SEQ ID NO: 155).

[0890] Ab89 VL 서열

[0891] DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQIGDSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGT  
KVEIK (SEQ ID NO: 152).

[0892] 실시예 11. 항체 85, 항체 86, 항체 87, 항체 88, 및 항체 89의 시험관내 결합 연구

[0893] Ab85, Ab86, Ab87, Ab88, 및 Ab89를 추가로 표준 Octet 결합을 이용하여 결합 특징에 대해 연구하였다. 항체 결합 연구를 25°C에서 바이오층 간섭법(BLI)을 이용하여 Pall ForteBio Octet Red96과 함께 0.1% w/v 소혈청 알부민이 보충된 1× PBS에서 수행하였다. 명시된 정제된 인간 항체를 항-인간 Fc 바이오센서(AHC; Pall ForteBio 18-5063) 상에 고정시키고, 33.3 nM(상부 트레이스) 및 11 nM(하부 트레이스) CD117 엑토도메인(R&D Systems #332-SR)과 함께 인큐베이션하였다. 결합 및 해리 곡선을 나타낸, 얻어진 결합 간격은 도 10a(즉, HC-85/LC-85) 및 도 10b(즉, HC-1/LC-1)에 도시되어 있다. 대조군(즉, HC-1/LC-1)과 비교하여 정제된 인간 CD117 엑토도메인(R&D Systems #332-SR)에 대한 명시된 정제된 IgG (즉, HC-85/LC-85)의 결합기 일가 친화력( $K_D$ ), 결합 속도( $k_{on}$ ), 및 결합 해리 속도( $k_{dis}$ )는 표 7에 나타내었다. 결과는 정제된 IgG(즉, HC-85/LC-85 IgG)가 정제된 인간 CD117 엑토도메인에 높은 친화력으로 결합하고 부모 Ab1 항체에 비해 느린  $k_{dis}$ (1/s)에 의해 특징됨을 나타낸다. 이에 따라, HCDR3에서의 변형에도 불구하고, 결합 친화력은 개선되었고, 즉, 더 느린 해리 속도를 가지며, 탈아미드화 사이트가 제거되었다.

[0894] 표 7

	$K_D$ (M)	$k_{on}$ (1/Ms)	$K_{dis}$ (1/s)
HC-85 / LC-85 (Ab85)	$8.35 \times 10^{-10}$	$5.20 \times 10^5$	$4.34 \times 10^{-4}$
HC-1 / LC-1 (Ab1)	$4.09 \times 10^{-9}$	$5.56 \times 10^5$	$2.27 \times 10^{-3}$

[0895]

[0896] Ab85 및 Ab1의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 및 CDR의 아미노산 서열의 비교는 도 11a 및 도 11b에 기술되어 있다.

[0897] 실시예 12. 신규한 항-CD117 항체의 식별

[0898] 항-CD117 항체 CK6으로부터 유도된 개선된 항-CD117 항체의 수를 식별한 후에, 실시예 8 내지 실시예 11에서 식별된 항체로부터의 항원 결합 영역(가변 영역)의 조합을 이후에, 결합에 대해 시험하였다.

[0899] 유리한 치료 성질을 갖는 항-CD117 항체를 추가로 식별하기 위해, 본원에 개시된 중쇄 및 경쇄 서열을 혼합하고, 신규한 항-CD117 항체를 생성시키기 위해 매칭시켰다. 하기 항체를 이러한 공정으로부터 바람직한 항-CD117 항체로서 식별하였다: HC-245/LC-245 (즉, Ab245), HC-246/LC-246 (즉, Ab246), HC-247/LC-247 (즉, Ab247), HC-248/LC-248 (즉, Ab248), 및 HC-249/LC-249 (즉, Ab249).

[0900] 표 8

항체명	클래스	아미노산 서열
HC-245	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWV RQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGLGYNGYEGAFDI WGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 98)
LC-245	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWYQQ KPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTSS LQPEDFATYYCQQFNQYPLTFGQGTREIK (SEQ ID NO: 99)
HC-246	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWV RQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTISAGK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGT MVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-246	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWYQQ KPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTSS LQPEDFATYYCQQFNQYPLTFGQGTREIK (SEQ ID NO: 99)
HC-247	hIgG1	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWV RQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTISAGK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGT MVTVSS (SEQ ID NO: 7)
LC-247	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRGISDYLA WYQQ KPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTSS LQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTREIK (SEQ ID NO: 100)
HC-248	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWV RQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGLGYNGYEGAFDI WGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 98)
LC-248	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWYQQ KPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTSS LQPEDFATYYCQQLNQYPLTFGQGTREIK (SEQ ID NO: 101)
HC-249	hIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWV RQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGLGYNGYEGAFDI WGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 98)
LC-249	hKappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWYQQ KPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTSS LQPEDFATYYCQQLNQYPLTFGQGTREIK (SEQ ID NO: 102)

[0901]

[0902]

도 11c 및 도 11d는 CD6 및 Ab249의 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 정렬을 제공한 것이다.

[0903]

**실시예 13: 친화력-개선된 항-CD117 항체의 동력학 분석**

[0904]

친화력 성숙된 항-CD117 항체를 구별하기 위해, CK6 유도체 Ab1 (HC-1, LC-1)과 비교하여 바이오층 간섭법에 의해 측정하였다. HC-77/LC-77 (즉, Ab77), HC-79/LC-79 (즉, Ab79), HC-81/LC-81 (즉, Ab81), HC-85/LC-85 (즉, Ab85), HC-245/LC-245 (즉, Ab245), HC-246/LC-246 (즉, Ab246), HC-247/LC-247 (즉, Ab247), HC-248/LC-248 (즉, Ab248), 및 HC-249/LC-249 (즉, Ab249) 및 HC-1/LC-1 (즉, Ab1)을 항-인간 Fc 바이오센서 (AHC; Pall ForteBio 18-5063) 상에 고정시키고, 33 nM 및 11 nM CD117 정제된 엑토도메인(R&D Systems #332-SR)과 함께 인큐베이션하였다.

[0905]

겉보기 일가 친화력( $K_D$ ), 겉보기 결합 속도( $K_{on}$ ) 및 겉보기 해리 속도( $k_{dis}$ )를 표 9에서 표로 나타내었다. 각 항체에 대해, HC-1/LC-1(즉, Ab1)과 비교한 겉보기 해리 속도의 개선을 계산하였다. HC-249/LC-249 항체(즉, Ab249)는 가장 개선된 오프-레이트 및 가장 높은 겉보기 일가 친화력을 나타내었다. HC-85/LC-85 항체(즉, Ab85)는 Ab1과 비교하여 시험된 항체 세트들 중에서 가장 높은 겉보기 결합 속도를 가지고, 또한, 제거된 중쇄 CDR3 내에 탈아미드화 사이트를 갖는다. 결합 및 해리 곡선을 나타낸, 얻어진 센서그램은 CK6 유도체(HC-1/LC-1, 즉, Ab1), HC-85/LC-85 항체(즉, Ab85), 및 HC-249/LC-249 항체(즉, Ab249)에 대해 나타내었다(도 12a, 도 12b 및 도 12c).

[0906] 표 9

항체	$K_D$ (M)	$k_{on}$ (1/Ms)	$k_{dis}$ (1/s)	배수 개선 (오프-레이트)
Ab1	$4.09 \times 10^9$	$5.56 \times 10^5$	$2.27 \times 10^{-3}$	--
HC-77 / LC-77	$6.84 \times 10^{-10}$	$3.15 \times 10^5$	$2.15 \times 10^{-4}$	10.5
HC-79 / LC-79	$1.52 \times 10^{-9}$	$3.16 \times 10^5$	$4.78 \times 10^{-4}$	4.7
HC-81 / LC-81	$8.77 \times 10^{-10}$	$2.88 \times 10^5$	$2.52 \times 10^{-4}$	9
HC-85 / LC-85	$8.35 \times 10^{-10}$	$5.20 \times 10^5$	$4.34 \times 10^{-4}$	5.2
HC-245 / LC-245	$8.13 \times 10^{-10}$	$3.50 \times 10^5$	$2.85 \times 10^{-4}$	7.9
HC-246 / LC-246	$7.08 \times 10^{-10}$	$3.61 \times 10^5$	$2.55 \times 10^{-4}$	8.9
HC-247 / LC-247	$1.68 \times 10^{-9}$	$3.74 \times 10^5$	$6.30 \times 10^{-4}$	3.6
HC-248 / LC-248	$9.22 \times 10^{-10}$	$3.46 \times 10^5$	$3.19 \times 10^{-4}$	7.1
HC-249 / LC-249	$5.51 \times 10^{-10}$	$3.44 \times 10^5$	$1.89 \times 10^{-4}$	12

[0907]

[0908]

표 9에 기술된 바와 같이, Ab249의 오프 레이트는 부모 항체 Ab1에 비해 상당히 개선되었으며, 여기서, 이러한 레이트는 부모에 비해 약 12배 더 느린 것이다.

[0909]

**실시예 14: 항-CD117 항체의 전하 변형체의 특징분석**

[0910]

서열 분화가 항체의 생물물리학적 성질에 영향을 미치는 지의 여부를 결정하기 위해 모세관 등전 집중법 (capillary isoelectric focusing)을 친화력-개선 항-CD117 항체의 하위세트에 대해 수행하였다. 간단하게, 10 내지 40 마이크로그램의 항체를 25 내지 50°C에서 7일 및 15일 동안 인큐베이션하고, 표준 제조업체 설명서에 따라 Protein Simple에 의해 제작된 Maurice 기기를 이용하여 모세관 전기영동 방법을 통해 분석하였다. 항체 샘플은 이의 전기적 중성 pH로 이동한다. 산성 변형체의 분율을 전체 주입된 샘플에 비해 등전점 미만에서 검출되는 흡광도 피크를 기초로 하여 계산하였다.

[0911]

CK6 유도체 Ab1(HC-1/LC-1)은 검정의 개시 시에 26% 산성 종을 나타내었으며, 이러한 분율은 각각 25 및 50°C에서 7일의 인큐베이션 후에 전체 주입된 항체의 57% 및 54%까지 증가하였다. 15일 동안 인큐베이션을 연장한 경우에, CK6에 대한 산성 변형체의 분율은 각각 25 및 50°C에서 전체 주입된 항체의 68% 및 78%까지 증가하였다.

[0912]

비교하면, HC-85/LC-85 항체(즉, Ab85)는 산성 변형체의 상당히 더 낮은 출발 분율( $T_0$ 에서 6.9%) 및 25°C(7일에 16%; 15일에 18%) 및 50°C(7일에 36%; 15일에 50%)에 감소된 산성 변형체의 축적을 나타내었다.

[0913]

HC-249/LC-249 항체(즉, Ab249)는 Ab85보다 실험의 개시 시에 더 높은 산성 변형체의 분율(31%)을 나타내었지만, 이러한 분율은 25°C에서 인큐베이션 후 상당히 증가하지 않았다(7일에 35%; 15일에 23%). 50°C에서 스트레스를 받은 후에, 산성 종은 7일 및 15일 둘 모두에서 Ab249에 대해 증가하였다(각각 52% 및 65%).

[0914]

본 실시예에서 시험된 항체를 각각 SEQ ID NO: 169 및 183에 기술된 동일한 중쇄 및 경쇄 분별 영역을 갖는 IgG1 항체로서 시험하였다. 이에 따라, 시험된 바와 같은 산성 변형체의 백분율에 반영된 안정성에 있어서 관찰된 변동은 가변 영역으로 인한 것이었다.

[0915]

분석된 모든 항체들 중에서, Ab85는 도 13a 및 도 13b에 기술된 바와 같은 스트레스 조건에 따라 산성 변형체의 가장 낮은 분율 및 이러한 종의 최소 축적을 갖는다.

[0916]

**실시예 15: 항-CD117 항체의 소수성의 특징분석**

[0917]

친화력 개선된 항-CD117 항체의 하위세트를 25 또는 50°C에서 15일 동안 인큐베이션한 후 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC)에 의해 평가하였다. 간단하게, 50 마이크로그램의 명시된 항체를 Waters ARC HPLC/UPLC 시스템 상의 Tosoh TSKgel Phenyl-5PW 7.5 mm ID × 7.5 cm 10-마이크론 컬럼(Catalog # 07573) 상에 주입하였다. CK6 변형체(Ab1; HC-1/LC-1)에 대해, 25 및 50°C에서 15일 인큐베이션한 후 피크 확대(peak broadening)를 관찰하였다. 친화력 개선된 항체 HC-77/LC-77(즉, Ab 77), HC-79/LC-79(즉, Ab79), 및 HC-81/LC-81(즉, Ab 81)에 대해, 상당한 피크 확대는 온화한(25°C) 및 심각한(50°C) 조건 둘 모두에 대해 크로마토그램에서 입증되었다. Ab85는 15일 후에 25 또는 50°C에서 인큐베이션 후에 최소 피크 확대를 나타내었는데, 이는 시험된 친화력 개선

된 항-CD117 항체의 소수성의 가장 낮은 변화를 나타내고, 도 14a 내지 도 14e에 기술된 바와 같이 CK6 변형체 Ab1(HC-1/LC-1)과 비교된다. 실시예 14에 기술된 바와 같이, 항체는 동일한 불변 영역 서열을 함유하였다.

[0918] 실시예 16: 시험관내 세포 사멸 검정을 이용한 친화력 개선된 항-CD117-ADC의 시험관내 분석

[0919] ADC로서 친화력 개선된 항-CD117 항체의 효능을 평가하기 위해, Kasumi-1 세포를 3일 동안 명시된 항-CD117-ADC(아마톡신에 컨쥬게이팅된 항체) 또는 대조군 아이소형 ADC의 존재 하에서 배양하였다. 세포 생존력을 Celltiter Glo에 의해 측정하였다(도 15).

[0920] 시험관내에서 1차 세포, 인간 HSC(즉, 단리된 1차 인간 CD34+ 선택된 골수 세포(BMC)에 대한 ADC로서 친화력 개선된 항-CD117 항체의 효능을 시험하기 위해, 인간 CD34+ BMC를 5일 동안 IL-6, TPO, 및 FLT-3 리간드의 존재 하에서 명시된 항-CD117-ADC 또는 대조군 아이소형 ADC와 함께 배양하였다. CD34+ CD90+ 세포 카운트를 유세포 분석에 의해 측정하였다(도 16).

[0921] 도 15 및 도 16에 도시된 바와 같이, HC-85/LC-85 ADC(즉, Ab85) 및 HC-249/LC-249 ADC(즉, Ab249) 둘 모두는 Kasumi-1(각각  $1.76 \times 10^{-11}$  M 및  $2.5 \times 10^{-11}$  M; 표 10 참조) 및 시험관내 1차 인간 CD34+ 세포(각각  $5.74 \times 10^{-12}$  M 및  $6.67 \times 10^{-12}$  M; 표 11 참조)를 사멸시키는 데 효과적이며, 효능은 CK6와 유사하였다(Kasumi-1에서  $1.48 \times 10^{-11}$  M; 1차 인간 CD34+ CD90+ 세포에서  $9.8 \times 10^{-12}$  M)(표 10 및 표 11).

[0922] 이에 따라, 항-CD117 항체 Ab85 및 Ab249는 일가 친화력의 상당한 개선(도 12b 및 도 12c), 열 스트레스 하에서 산성 변형체 및 소수성에 의해 측정된 경우 우수한 생물물리학적 거동(도 13a 및 도 13b 및 도 14a 내지 도 14e), 및 Kasumi-1 상에서 세포독성 검정에서 ADC와 유사한 시험관내 효능(도 15) 및 CK6과 비교할 때 1차 인간 CD34+ CD90+ 세포(도 16)를 나타내었다. 또한, Ab85는 잠재적인 탈아미드화 사이트가 항체의 특징에 악영향을 미치지 않으면서 제거되었기 때문에 개선된 HC CDR3 도메인을 갖는다.

[0923] 표 10

항체	IC50 (M)
CK6	$1.48 \times 10^{-11}$
HC-249 / LC-249	$2.50 \times 10^{-11}$
HC-85 / LC-85	$1.76 \times 10^{-11}$

[0924]

[0925] 표 11

항체	IC50	% 효능	항체	IC50	% 효능
CK6	$9.77 \times 10^{-12}$	70.80	HC-245 / LC-245	$5.78 \times 10^{-12}$	76.43
HC-77 / LC-77	$6.94 \times 10^{-12}$	54.38	HC-246 / LC-246	$4.53 \times 10^{-12}$	67.82
HC-79 / LC-79	$7.09 \times 10^{-12}$	63.37	HC-247 / LC-247	$8.37 \times 10^{-12}$	55.43
HC-81 / LC-81	$3.77 \times 10^{-12}$	68.74	HC-248 / LC-248	$6.46 \times 10^{-12}$	47.80
HC-85 / LC-85	$5.74 \times 10^{-12}$	71.18	HC-249 / LC-249	$6.67 \times 10^{-12}$	52.01

[0926]

[0927] 실시예 17: 친화력 개선된 항-CD117 ADC를 사용한 생체내 HSC 고갈 검정

[0928] 조작된 Fc(즉, H435A Fc 돌연변이)를 갖는 친화력 개선된 항체 HC-85/LC-85(즉, Ab85)를 평가하기 위해 생체내 실험을 수행하였다. H435A 돌연변이는 도입된 항체에서 반감기의 감소와 관련이 있다. 이러한 돌연변이가 Ab85 ADC(절단 가능한 링커를 통해 아마톡신에 컨쥬게이팅된 Ab85)의 전체 특징에 얼마나 영향을 미치는 지를 결정하기 위해 이러한 실험을 수행하였다.



- [0929] 생체내 HSC 고갈 검정을 인간화된 NSG 마우스(Jackson Laboratories로부터 구매함)를 사용하여 수행하였다. Fc-변형 Ab85 항체(즉, H435A Fc 돌연변이에 의해 특징됨)를 ADC로서 컨주게이션하고, 인간화된 마우스 모델에 0.3 mg/kg의 단일 주사로서 투여하였다. 혈액을 0, 7 및 14일에 수집하고, 유세포 분석에 의해 시험하였다. 기준선에 대한 치료된 또는 대조군 치료된 마우스의 인간 CD33+의 백분율을 도시하였다(도 17a). 골수를 14일에 수집하고, CD34+ 세포의 절대 수를 유세포 분석에 의해 결정하였다(도 17b).
- [0930] 결과는, Fc-변형 Ab85 ADC로 치료된 인간화된 NSG 마우스가 치료 요법의 단일 투여 후 7 및 14일에, 기준선에 비해 인간 CD33+ 골수 세포의 상당한 고갈을 보임을 나타내고, Fc-변형 Ab85 ADC가 초기 전구 세포의 고갈의 결과로서 골수 세포를 고갈하였음을 나타낸다. 또한, Ab85 ADC로 치료된 인간화된 NSG 마우스는 대조군과 비교할 때 ADC의 단일 투여 후 14일에, 골수에서 인간 HSC의 상당한 고갈을 나타내었다. 이에 따라, 변형된 Fc 영역을 갖는 Ab85 ADC는 CD34+ 줄기 세포 및 CD33+ 전구 세포를 선택적으로 고갈시키는 데 효과적이었다.
- [0931] **실시예 18: CD117-아마니틴 항체 약물 컨주게이트는 인간 및 비-인간 영장류 HSC를 효과적으로 고갈시킴**
- [0932] 동종이체 및 자가 조혈 줄기 세포(HSC) 이식(HSCT) 이전 유전자독성 컨디셔닝 및 유전자 보정된 자가 HSC의 주입은 불임 및 2차 악성 종양의 위험을 포함하는, 요법-관련 이환율 및 치사율의 위험으로 인해 이러한 잠재적으로 치료학적 치료(curative treatment)의 사용을 제한한다. HSC 및 전구체(progenitor) 상에서 특이적으로 발현되는 CD117은 빠르게 내재화되고, 컨디셔닝에 대한 ADC-기반 방법을 위한 이상적인 표적이다. 단일 용량의 항-CD117 ADC가 인간화된 마우스 모델에서 95% 초과 골수 HSC를 고갈하였고 AML 종양 모델에서 생존을 연장하면서 질병 부담을 감소시킨다는 것이 종래에 나타났기 때문에(Hartigan et al., *Blood* 2017 130:1894), 본 실시예의 목표는 비-인간 영장류(NHP) 모델에서 짧은 반감기 및 최소 부작용을 갖는 숙주 HSC를 제거하는 데 매우 효과적인 강력한 항-CD117 ADC를 개발하는 것이었다.
- [0933] 세포독성 페이로드, 칼리키아미신 변형체, 피롤로벤조디아제핀(PBD), 및 아마니틴(AM)은 항-CD117 항체(CK6; 야생형 반감기)에 특이적으로 컨주게이팅된 사이트이다. ADC를 인간 골수 CD34+ 세포를 사용하여 시험관내 세포독성에 대해 적정하고 평가하였다(도 18). ADC를 인간화된 NSG 마우스에 상승 용량으로 투여하였다. 말초 혈액에서 인간 세포의 HSC 고갈 및 면역표현형을 21일에 유세포 분석에 의해 결정하였다(데이터는 미도시됨). RNA 폴리머라아제 II 억제제 아마니틴(AM)과 컨주게이팅된 항-CD117은 0.3 mg/kg에서 인간화된 NSG 마우스에서의 인간 HSC의 90% 초과 고갈을 야기시켰다. AM-컨주게이트는 또한, 이러한 모델에서 광범위한 치료 윈도우를 나타내었다(120 초과 치료 지수). 이러한 데이터는 또한, 칼리키아미신 및 아마니틴 ADC가 HSC의 유사한 고갈을 나타낸다는 것을 보인다.
- [0934] 아마니틴-컨주게이트 매개 NHP HSC 고갈을 단일 상승 용량(3/그룹)으로 수컷 시노몰구스 원숭이에서 평가하였다. 골수의 HSC 함량을 투약후 7일 또는 14일 및 56일에 유세포 분석 및 콜로니-형성 단위(CFU) 분석에 의해 모니터링하였다. 혈액학 및 임상 화학을 2개월 연구 전반에 걸쳐 평가하였다.
- [0935] 표적 상에서, 표현형 HSC 및 CFU에서의 용량 의존 감소는 항-CD117-AM 투약 후 7일에 골수에서 관찰되었으며, 95% 초과 HSC 고갈은 0.3 mg/kg의 단일 용량에서 관찰되었다(도 19). 말초에서, 망상 적혈구에서 용량 의존 일시적 감소는 4일에 호중구에서 18일에 단핵구 나디르(nadir)에서 관찰되었다(데이터는 미도시됨). 고갈의 중증도 및 지속 시간은 또한 용량 의존적이었다. 항-CD117-AM 유도된 고갈은 표적에 있었으며, 비컨주게이팅된 항체 및 아이소형-AM이 효과가 없기 때문에 아마니틴 의존적이었다(도 19). 특히, 백혈구 및 림프구 카운트가 56일 동안 안정하였는데(데이터는 미도시됨), 이는 이러한 전략이 적응성 면역계(adaptive immune system)를 모면하게 하는 것을 나타낸다. 혈소판 나디르는 주입 후 4 내지 8일에 일어났고, 용량 의존적 일시적 및 가역적이었다. 이는 또한, 아이소형-AM으로 발생하였으며, 이는 효과가 표적을 벗어났다는 것을 암시하는 것이다.
- [0936] 항-CD117-AM의 반감기가 5일이기 때문에, 짧은 반감기(약 18시간)를 갖도록 조작된 항-CD117-AM(HC-85; LC-85)을 이용한 제2 용량 상승 연구를, 이러한 것이 이식 설정을 위해 더욱 적합할 수 있기 때문에, NHP에서 수행하였다. 항-CD117-AM의 짧은 반감기는 0.3 mg/kg에서 또는 분획된 용량(0.3/0.2 mg/kg Q3Dx2)에서 모든 세포 파라미터에 대한 유사한 효능을 나타내었고, 유효 용량에서 잘 견뎠다(도 20). 예상되는 바와 같이, 빠른 반감기 항-CD117-AM을 15 내지 18시간의 반감기로 빠르게 제거하였다. 결론적으로, 항-CD117-AM은 생체내에서 NHP HSC 및 전구체의 강력한 제거를 나타낸다.
- [0937] **실시예 19: 항-CD117 항체 약물 컨주게이트(ADC) 컨디셔닝 제제는 세포주 및 환자 유래 생체의 이식 모델에서 엄청난 생체내 항-백혈병 활성을 가짐**

[0938] 동종이계 조혈 줄기 세포 이식(HSCT)은 난치성 또는 고위험 혈액학적 악성 증양을 갖는 환자에서 잠재적인 치료 방법이다. 이식 전에, 환자는 초기 및 후기 이환율 및 치사율의 실질적인 위험과 관련된 고용량 화학요법 또는 화학요법 및 전신 조사로 컨디셔닝된다. 결과적으로, 다수의 적격 환자는 이식을 고려하지 않고, 이식된 환자의 2/3은 증가된 재발률과 관련된 감소된 강도 컨디셔닝만을 견딜 수 있다. 이에 따라, 개선된 질병 관리와 함께 더 안전하고 더욱 효과적인 컨디셔닝은 시급히 요구된다. 이러한 요구를 충족시키기 위해, 본 발명자는 환자의 60% 초과에서 조혈 줄기 and 전구 세포 및 급성 골수성 백혈병(AML) 및 골수형성이상 증후군(MDS) 세포 상에서 발현된 CD117를 표적화하는 아마니틴(AM)에 컨쥬게이팅된 신규한 항체 약물 컨쥬게이트(ADC)를 개발하였다. 본 실시예의 목표는 시험관내 및 생체내에서 1차 인간 HSPC를 고갈하기 위해 이전에 나타난 제제인, 아마니틴에 컨쥬게이팅된 항-CD117의 항-백혈병 효능을 측정하기 위한 것이다[Hartigan et al. *Blood*. 130; 1894 (2017)].

[0939] 항-CD117 항체 CK6를 포함하는 ADC를 아마니틴에 컨쥬게이션하였다. ADC를 CD117(Jackson Laboratories)을 발현시키는 다양한 성장 동력학(비히클 치료된 그룹의 평균 생존은 인큐베이션 후 43일(표 12; 또한 도 21a 참조), 63일(표 13; 또한 도 21b 참조), 82일(표 14; 또한 도 21c)임)로 FLT-3+NPM1+ AML 샘플(J000106132(도 21a), J000106565(도 21b), J000106134(도 21c))로부터 개발된 3개의 환자-유래 이종이식(PDX)에서 시험하였다.

[0940] 표 12

ADC	용량 (mg/kg)	평균 생존 (일)
PBS	--	43
항-CD117-AM	1	75.5
항-CD117-AM	0.3	55
아이소형-AM	1	46
항-CD117-네이키드	1	43

[0941]

[0942] 표 13

ADC	용량 (mg/kg)	평균 생존 (일)
PBS	--	82
항-CD117-AM	1	>225
항-CD117-AM	0.3	179
아이소형-AM	1	75
항-CD117-네이키드	1	75

[0943]

[0944] 표 14

ADC	용량 (mg/kg)	평균 생존 (일)
PBS	--	63
항-CD117-AM	1	106
항-CD117-AM	0.3	95
아이소형-AM	1	63
항-CD117-네이키드	1	63

[0945]

[0946] 3개의 PDX(J000106132(도 21a), J000106565(도 21b), J000106134(도 21c))에 대해, 단일 정맥내 용량의 ADC(항-CD117-AM, 아이소형-AM (ISO-AM), 비컨쥬게이팅된 항-CD117 항체, 또는 비히클 PBS)를, 2 내지 5% 블라스트(blast)가 혈액에 관찰되었을 때 AML-PDX 동물에 투여하였다. 4 내지 5마리/그룹/AML-PDX 모델의 경우에, 생존은 비히클 대조군과 비교하여 0.3 mg/kg CD117-AM 및 1 mg/kg CD117-AM의 수용자에서 상당히 증가되었다(표 12 내지 표 14; 도 21a 내지 도 21c).

[0947] 정상 숙주 HSPC의 고갈 이외에, CD117-AM은 확립된 AML을 갖는 인간화된 무린 모델에서 이러한 데이터를 기초로



하여 강력한 항-백혈병 제제이다. 컨디셔닝 제제로서 CD117-AM의 효능에 대한 종래 보고서와 함께, 이러한 비-유전자독성 ADC(본원에 기술된 개선된 성질을 갖는 CK6의 변형체)는 활성 질병을 갖는 환자에서 그리고 질병 재발 위험이 높은 감소된 용량 컨디셔닝의 수용자에서 유용할 수 있다.

[0948] 실시예 20. 랫트 면역화에 의한 신규한 항-CD117 항체의 식별

[0949] 제3 전략으로서, 신규한 항-CD117 항체를 식별하기 위해, 5마리의 랫트를 인간 CD117 엑토도메인(aa26-524; P010721)에 대한 합성 DNA 코딩으로 면역화하였으며, 하이브리도마 융합을 당해 분야에 공지된 표준 방법에 따라 제조하였다. 스크리닝에서 진행하는 항체를 식별하기 위해 하이브리도마를 인간 CD117 엑토도메인(aa26-524; P010721) 및 시노물구스 원숭이 CD117 엑토도메인(aa26-521; F6V858)을 발현시키는 세포주에 결합시키는 것에 대해 스크리닝하였다. 하기 항체를 유세포분석에 의해 두 세포주 모두에 대한 포지티브 결합제로서 식별하였다: HC-17/LC-17 (즉, Ab17), HC-18/LC-18 (즉, Ab18), HC-19/LC-19 (즉, Ab19), HC-20/LC-20 (즉, Ab20), HC-21/LC-21 (즉, Ab21), HC-22/LC-22 (즉, Ab22), HC-23/LC-23 (즉, Ab23), HC-24/LC-24 (즉, Ab24), HC-25/LC-25 (즉, Ab25), HC-27/LC-27 (즉, Ab27), 및 HC-28/LC-28 (즉, Ab28).

[0950] 요망되는 표적에 대한 결합을 확인하기 위해, 정제된 항체를 이중층 간섭법에 의해 정제된 재조합 CD117 엑토도메인에 대한 결합에 대해 분석하였다. 랫트 면역화로부터 식별된 항체의 결합 분석은 도 22 및 도 23에 나타낸 바와 같이 넓은 세트의 결합 및 해리 동력학을 나타낸다. 겐보기 동력학 값은 표 4 및 표 15에 제공된다. 표 15는 정제된 레서스 CD117 엑토도메인에 대한 명시된 정제된 IgG의 겐보기 일가 친화력( $K_D$ ), 겐보기 결합 속도( $k_{on}$ ), 및 겐보기 해리 속도( $k_{dis}$ )를 나열한 표를 제공한 것이다. 상기에 제공된 바와 같이, 표 4는 정제된 인간 CD117 엑토도메인에 대한 명시된 정제된 IgG(본 실시예에서 식별된 항체를 포함함)에 대한 겐보기 일가 친화력( $K_D$ ), 겐보기 결합 속도( $k_{on}$ ), 및 겐보기 해리 속도( $k_{dis}$ )를 나열한 표를 제공한다.

[0951] 표 15

	$K_D$ (M)	$k_{on}$ (1/Ms)	$k_{dis}$ (1/s)
017 (Ab17)	5.62E-10	3.07E+05	1.73E-04
018 (Ab18)	5.38E-08	2.21E+05	1.19E-02
019 (Ab19)	2.34E-09	1.77E+05	4.15E-04
020 (Ab20)	1.39E-09	4.21E+05	5.85E-04
021 (Ab21)	8.69E-10	4.10E+05	3.57E-04
022 (Ab22)	8.91E-11	1.74E+06	1.55E-04
023 (Ab23)	7.62E-09	2.80E+05	2.14E-03
024 (Ab24)	1.96E-08	3.97E+04	7.77E-04
025 (Ab25)	8.10E-10	2.41E+06	1.95E-03
027 (Ab27)	8.90E-10	3.09E+05	2.75E-04
028 (Ab28)	3.60E-09	5.21E+05	1.87E-03

[0952]

[0953] 랫트 하이브리도마의 스크리닝에서 식별된 항체의 종 교차반응성을 확인하기 위해, 정제된 항체를 이중층 간섭법에 의해 정제된 레서스 CD117 엑토도메인에 대한 결합에 대해 분석하였다. 항체의 결합 분석은 항체 세트에 대한 강력한 교차-반응성을 나타낸다. 레서스 항원에 대한 결합에 대한 겐보기 동력학 값의 분석(표 15)은 인간 항원에 대한 결합에 대해 관찰된 겐보기 결합 및 해리 속도와 강력한 상관관계를 나타낸다(표 4).

[0954]

표 16: 아미노산 서열 개요

서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:1	CK6 CDR-H1	SYWIG
SEQ ID NO:2	CK6 CDR-H2 Ab249 CDR-H2	IYPGDSDTRYSPSFQG
SEQ ID NO:3	CK6 CDR-H3	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO:4	CK6 CDR-L1	RASQGISSALA
SEQ ID NO:5	CK6 CDR-L2	DASSLES
SEQ ID NO:6	CK6 CDR-L3	CQQFNYSYPLT
SEQ ID NO:7	HC-1의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWVGIIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:8	LC-1의 경쇄 가변 영역	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGVSSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNYSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:7	HC-2의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWVGIIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:9	LC-2의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNYSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:7	HC-3의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWVGIIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:10	LC-3의 경쇄 가변 영역	AIRMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGI RNDLAWY QQKPGKTPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNYSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:7	HC-4의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWVGIIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS

[0955]

서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:11	LC-4의 경쇄 가변 영역	AIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNYSYPLTFGGGTKVDIK
SEQ ID NO:7	HC-5의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWMGIIPGDS DTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:12	LC-5의 경쇄 가변 영역	NIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQAISDYLAWF QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:7	HC-6의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWMGIIPGDS DTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:13	LC-6의 경쇄 가변 영역	AIRMTQSPSSLSASVGDRTIACRASQGIGGALAWY QQKPGNAPKVLVYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQFNYSYPLTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO:7	HC-7의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWMGIIPGDS DTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:14	LC-7의 경쇄 가변 영역	DIAMTQSPSSLSAFVGDVRTITCRASQGISSLAWYQ QKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTL TIRSLQPEDFATYYCQQFNYSYPLTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO:7	HC-8의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWMGIIPGDS DTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:15	LC-8의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGISSALAWY QQKAGKAPKVLISDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LSISSLQPEDFATYYCQQFNYSYPLTFGGGTKVDIK
SEQ ID NO:7	HC-9 아미노산 서열 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWMGIIPGDS DTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS

[0956]

서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:16	LC-9의 경쇄 가변 영역	AIRMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT FTISLQPEDIATYYCQQFNYSYPLTFGGGKLEIK
SEQ ID NO:7	HC-10의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWMGIIYPGSDTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:17	LC-10의 경쇄 가변 영역	NIQMTQSPSSLSTSVGDRTITCRASQGIGTSLAWY QQKPGKPPKLLIYDASSLESGVPSRSLGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSNSYPITFGGQTRLEIK
SEQ ID NO:7	HC-11의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWMGIIYPGSDTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:18	LC-11의 경쇄 가변 영역	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIGDYLTYWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPPRFSGSGSGDFTL TVSSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGKLEIK
SEQ ID NO:7	HC-12의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWMGIIYPGSDTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:19	LC-12의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGVRSSTLAWY QQKPGKAPKLLIYDASILESGVPSRFSGSGSGDFTL TISSLQPEDFATYYCQQFNYSYPLTFGGQTRLEIK
SEQ ID NO:7	HC-13의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWMGIIYPGSDTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:20	LC-13의 경쇄 가변 영역	DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNYSYPLTFGGGKLEIK
SEQ ID NO:7	HC-14의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWMGIIYPGSDTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS

[0957]

서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:21	LC-14의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGISSFLAWYQ QKPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSASGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:7	HC-15의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWVMGIYPGSDTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:22	LC-15의 경쇄 가변 영역	AIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGISSALAWYQ QKPGIGPKLLIYDASTLESGVPARFSGSGSRTDFTLTI TSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO:7	HC-16의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWVMGIYPGSDTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:23	LC-16의 경쇄 가변 영역	AIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGITSALAWYQ EKPGKAPNLLIYDASSLESGVPSRFSGSYGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVDIK
SEQ ID NO:24	HC-17의 중쇄 가변 영역	QIQLVQSGPELRKPGESVKISCKASGYTFTDYAMYW VKQAPGKGLKWMGWINTYTGKPTYADDFKGRFVFS LEASANTANLQISNLKNETATYFCARARGLVDDYV MDAWGQGTSTVSS
SEQ ID NO:25	LC-17의 경쇄 가변 영역	SYELIQPPSASVTLGNTVSLTCVDELKRYAQWYQ QKPKTIVSVIYKDSERPISGDRFSGSSGTTATLTI HGTLAEDEADYYCLSTYSDDNLPVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:26	HC-18의 중쇄 가변 영역	EVQLQQYGAELGKPGTSVRLSCKVSGYNIRNTYIHW VNQRPGEGLEWIGRIDPTNGNTISAEKFKTKATLTAD TSSHTAYLQFSQLKSDDTAIYFCALNYEGYADYWGQ GVMVTGSS
SEQ ID NO:27	LC-18의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSFLSASVGDVRTINCKASQNKYLNWY QQKVGAEAPKRLIFKTNLQTGIPSRFSGSGSGTDYI LTISSLQTEDVATYFCFQYNYGTYFGAGTKVELK
SEQ ID NO:28	HC-19의 중쇄 가변 영역	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSSISNYRWN WIRKFPGNKVEWMGYINSAGSTNYNPSLKSRIAMTR DTSKNQFFLQVNSVTTEDTATYYCARSLRGYITDYS GFFDYWGQGVMTVSS

[0958]

서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:29	LC-19 의 경쇄 가변 영역	DIRMTQSPASLSASLGETVNIECLASEDIFSDLAWYQ QKPGKSPQLLIYNANSLQNGVPSRFSGSGSSTRYSL KINSLQSEDVATYFCQQYKNYPLTFGSGTKLEIK
SEQ ID NO:30	HC-20 의 중쇄 가변 영역	EVQLQQYGAELGKPGTSVRLSCKLSGYKIRNTYIHW VNQRPGKGLEWIGRIDPANGNTIYAEKFSKVTLTAD TSSNTAYMQLSQLKSDDTALYFCAMNYEGYEDYWG QGVMVTVSS
SEQ ID NO:31	LC-20 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSFLSASVGDSTINCKASQNKYLNWY QQKLGEAPKRLIHKTDLSLQTGIPSRFSGSGSDTYT LTISSLQPEDVATYFCFQYKSGFMFGAGTKLELK
SEQ ID NO:32	HC-21 의 중쇄 가변 영역	QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKASGYTFTDYAVYW VIQAPGKGLKWMGWINTYTGKPTYADDFKGRFVSL ETSASTANLQISNLKNETATYFCARGAGMTKDYVM DAWGRGVLTVSS
SEQ ID NO:33	LC-21 의 경쇄 가변 영역	SYELIQPPSASVTLGNTVSLTCVGDLSKRYAQWYQ QKPKTIVSVIYKDSERPDISDRFSGSSGTTATLTI HGTLAEDEADYCYCLSTYSDNLPVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:34	HC-22 의 중쇄 가변 영역	QVQLKESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFSLTSYLVHW VRQPPGKTLIEWVGLMWNQDGTSYNSALKSRLSISR DTSKSQVFLKMHSLQAEDTATYFCARES NLGFTYW GHGTLTVSS
SEQ ID NO:35	LC-22 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPASLSASLEEIVTITCKASQGIDDLWYQ QKPGKSPQLLIYDVTRLADGVPSRFSGSRSGTQYSL KISRPQVADSGIYYCLQSYSTPYTFGAGTKLELK
SEQ ID NO:36	HC-23 의 중쇄 가변 영역	EVQLQQYGAELGKPGTSVRLSCKVSGYNIRNTYIHW VHQRPGEGLEWIGRIDPTNGNTISAEKFSKATLTAD TSSNTAYMQFSQLKSDDTAIYFCAMNYEGYADYWG QGVMVTVSS
SEQ ID NO:37	LC-23 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSFLSASVGDRLTINCKASQNKYLNWY QQKLGEAPKRLIFKTNLSLQTGIPSRFSGSGSDTYL TISSLQPEDVATYFCFQYNIGFTFGAGTKLELK
SEQ ID NO:38	HC-24 의 중쇄 가변 영역	EVQLVESGGGLVQSGRSLKLSCAASGFTVSDYYMA WVRQAPTKGLEWVATINYDGSSTTYHRDSVKGRFTIS RDNASTLYLQMDSLRSEDATYFCARHGDIYGYHY GAYYFDYWGQGVMVTVSS

[0959]



서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:39	LC-24 의 경쇄 가변 영역	DIVLTQSPALAVSLGQRATISCRASQTVSLSGYNLIH WYQQRRTGQQPKLLIYRASNLAPGIPARFSGSGSGTD FTLTISPVSQSDDIATYYCQQSRESWTFGGGTNLEMK
SEQ ID NO:40	HC-25 의 중쇄 가변 영역	QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKASGYTFTDYAIHWV KQAPGQGLRWMAWINTETGKPTYADDFKGRFVFSL EASASTAHLQISNLKNETATFFCAGGSHWFAYWG QGTLVTVSS
SEQ ID NO:41	LC-25 의 경쇄 가변 영역	SYELIQPPSASVTLTENTVSITCSGDELSNKYAHWYQ QKPKDTILEVIYNDSEKPSGIDRFSGSSSGTTAILTI RDAQAEDAEDYYCLSTFSDDLPIFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:32	HC-26 의 중쇄 가변 영역	QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKASGYTFTDYAVYW VIQAPGKGLKWMGWINTYTGKPTYADDFKGRFVFSL ETSASTANLQISNLKNETATYFCARGAGMTKDYVM DAWGRGLVTVSS
SEQ ID NO:42	LC-26 의 경쇄 가변 영역	SYELIQPPSTSVTLGNTVSLTVCVGNELPKRYAYWFQ QKPDQSIIVRLIYDDRRPSGISDRFSGSSSGTTATLT IRDAQAEDAAYYCHSTYTDDKVPPIFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:43	HC-27 의 중쇄 가변 영역	EVQLVESGGGLVQPGRSMKLSCKASGFTFSNYDMA WVRQAPTRGLEWVASISYDGIATAYRDSVKGRFTIS RENAKSTLYLQLVSLRSEDATYYCTTEGGYVYSGP HYFDYWGGVMVTVSS
SEQ ID NO:44	LC-27 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSMSVSLGDTVTITCRASQDVGFVNWV QQKPGRSPRRMIYRATNLADGVPSRFSGSRSGSDY SLTISSLESEDVADYHCLQYDEFPRTFGGGKLELK
SEQ ID NO:45	HC-28 의 중쇄 가변 영역	EVQLQQYGAELGKPGTSVRLSCKVSGYKIRNTYIHW VNQRPGKLEWIGRIDPANGNTIYAEKFKSKVTLTAD TSSNTAYMQLSQLKSDDTALYFCAMNYEGYEDYWG QGVMVTVSS
SEQ ID NO:46	LC-28 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSFLSASVGDVSVTINCKASQNKYLNWY QQKLGEAPKRLIHKTNLQPGFSPRFSGSGSGTDYT LTISSLQPEDVAAYFCFYNSGFTFGAGTKLELK
SEQ ID NO:47	HC-29 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYYIH WVRQAPGQGLEWGMWMPHSGDTGYAQKFGGR VTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDATVYYCARHGRG YNGYEGAFDIWGGTLVTVSSAS

[0960]

서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:48	LC-29 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGIGNELGWY QQKPGKAPKLLIYAASNLSQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYDNLPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:49	HC-30 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTGYYLH WVRQAPGQGLEWMGWINPNSGDTNYAQNFGGRV TMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARHGRGY NGYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS
SEQ ID NO:50	LC-30 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:51	HC-31 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTGYYLH WVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARHGRGY EGYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS
SEQ ID NO:52	LC-31 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASELETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPIITFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:53	HC-32 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYIH WVRQAPGQGLEWMGWLNPSGGGTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARHGRGY DGYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS
SEQ ID NO:54	LC-32 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:55	HC-33 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFSTYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMKLSSLRSEDTAVYYCARHGRGYE GYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS
SEQ ID NO:56	LC-33 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGIRDDLWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANGFPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:57	HC-34 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTGYYIH WVRQAPGQGLEWMGIINPSGGNTNYAQNFGGRVT MTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARHGRGYN AYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS

[0961]

서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:58	LC-34 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQVNGYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:59	HC-35 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLEWMGVINPTVGGANYAQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYN EYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS
SEQ ID NO:60	LC-35 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISDYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPLTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO:61	HC-36 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKLGASVKVCKASGYTFSSYYMH WVRQAPGQGLEWMGVINPAGAGTNFAQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYE GYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS
SEQ ID NO:50	LC-36 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:62	HC-37 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTTYMH WVRQAPGQGLEWMGVINPTGGGTNYAQNFQGRV TMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGY EGYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS
SEQ ID NO:63	LC-37 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDVSWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLSGYPITFGQGTKLEIK
SEQ ID NO:64	HC-38 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYIYH WVRQAPGQGLEWMGMINPSGGSTNYAQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYN DYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS
SEQ ID NO:65	LC-38 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIQSDWLAWY QQKPGKAPKLLIYEASNLEGGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:66	HC-39 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYIFSAYYIHW VRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTRYAQKFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYGGY EGAFDIWDQGLTVTVSSAS

[0962]

서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:67	LC-39의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIGDYVAWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTRLEIK
SEQ ID NO:68	HC-40의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTSYWIG WVRQMPGKGLEWVGIIYVDDSDTRYSPSFQGGQVTI SVDKSNSTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYN GYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS
SEQ ID NO:69	LC-40의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSYLAWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTYFT LTISSLQPEDFATYYCQQGASFPITFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:70	HC-41의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGSSFPNSWIAW VRQMPGKGLEWVGIIYPSDSDTRYSPSFQGGQVTISA DKSISTAYLQWSSLEASDTAMYYCARHGRGYN GYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS
SEQ ID NO:71	LC-41의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNYLAWY QQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:72	HC-42의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFDSYWIG WVRQMPGKGLEWVGIMYPGDSDRYSPSFQGGQVT ISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYN A YEGAFDIWGQGLTVTVSSAS
SEQ ID NO:73	LC-42의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSINNWLAWY QQKPGKAPKLLIYDAFILQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCLQLNSYPLTFPGGTKVDIK
SEQ ID NO:74	HC-43의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNWIWV RQMPGKGLEWVGIIYPGDSETRYSPSFQGGQVTISAD KSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYYGYEG AFDIWGQGLTVTVSSAS
SEQ ID NO:75	LC-43의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISDNLNWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQAISFPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:76	HC-44의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYNFTSYWIG WVRQMPGKGLEWVGVIYVDDSETRYSPSFQGGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYN GYEGAFDIWGQGLTVTVSSAS

[0963]

서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:77	LC-44 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASRDIRDDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:78	HC-45 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFNTYIGWV RQMPGKGLEWMGIIYPGDSGTRYSPSFQGGVTISA DKAISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHSRGRYNGYE GAFDIWGQGTLLTVSSAS
SEQ ID NO:79	LC-45 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISNYLAWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANSFPVTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:80	HC-46 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYNFTTYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIHPADSDTRYNPSFQGGVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGRYNGYE GAFDIWGQGTLLTVSSAS
SEQ ID NO:81	LC-46 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRVSQGISSYLAWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:82	HC-47 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFSNYWIA WVRQMPGKGLEWMGIIYPDSDTRYSPSFQGGVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYDG YEGAFDIWGQGTLLTVSSAS
SEQ ID NO:83	LC-47 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGIRSDLAWY QQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLSFGGQTKVEIK
SEQ ID NO:84	HC-48 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFASYWIG WVRQMPGKGLEWMGITYPGDSETRYNPSQGGVTIS ADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYGGY EGAFDIWGQGTLLTVSSAS
SEQ ID NO:85	LC-48 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGIKNDLAWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:86	HC-49 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGW VRQMPGKGLEWMGIIYPGDSGTRYSPSFQGGVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGRYNGYE GAFDIWGQGTLLTVSSAS

[0964]



서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:87	LC-49의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQISINWLAWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQTNSFPLTFGQGTREIK
SEQ ID NO:7	HC-74의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:88	LC-74의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGVISALAWYQ QKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGKVEIK
SEQ ID NO:7	HC-75의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:89	LC-75의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRALAWYQ QKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGKVEIK
SEQ ID NO:7	HC-76의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:90	LC-76의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGVGSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGKVEIK
SEQ ID NO:7	HC-77의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:91	LC-77의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGVISALAWYQ QKPGKAPKLLIYDASILESGVPSRFSGSGSGTDFTLI SSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGKVEIK
SEQ ID NO:7	HC-78의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS

[0965]



서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:92	LC-78 의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGIRSAWYQ QKPGKAPKLLIYDASILESGVPSRFGSGSGDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGKVEIK
SEQ ID NO:7	HC-79 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWVGIIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:93	LC-79 의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGVGSALAWY QKPGKAPKLLIYDASILESGVPSRFGSGSGDFTLTI TISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGKVEIK
SEQ ID NO:7	HC-80 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWVGIIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:94	LC-80 의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGISSALAWYQ QKPGKAPKLLIYDASILESGVPSRFGSGSGDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGKVEIK
SEQ ID NO:7	HC-81 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWVGIIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:95	LC-81 의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGVISALAWYQ QKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFGSGSGDFTLTI TISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGKVEIK
SEQ ID NO:7	HC-82 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWVGIIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:96	LC-82 의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGIRSAWYQ QKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFGSGSGDFTLTI TISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGKVEIK
SEQ ID NO:7	HC-83 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWVGIIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS

[0966]

서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:97	LC-83 의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGVGSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNYSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:7	HC-84 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWVGIIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:97	LC-84 의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGVGSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNYSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:98	HC-245 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGW VRQMPGKGLEWVGIIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGLGYNGYE GAFDIWGQGTTLTVSS
SEQ ID NO:99	LC-245 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGIGSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNYSYPLTFGGGTRLEIK
SEQ ID NO:7	HC-246 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWVGIIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:99	LC-246 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGIGSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNYSYPLTFGGGTRLEIK
SEQ ID NO:7	HC-247 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIG WVRQMPGKGLEWVGIIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO:100	LC-247 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASRGISDYLAWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGGQTRLEIK
SEQ ID NO:98	HC-248 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGW VRQMPGKGLEWVGIIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGLGYNGYE GAFDIWGQGTTLTVSS

[0967]

서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:101	LC-248 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIGSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASTLESVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGQGTRLEIK
SEQ ID NO:98	HC-249 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGW VRQMPGKGLEWMGIIPGDSDRYSPSFQGVVISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGLGYNGYE GAFDIWGQGLVTVSS
SEQ ID NO:102	LC-249 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIGSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGQGTRLEIK
SEQ ID NO:143	Ab 85 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIG WVRQMPGKGLEWMAIINPRDSDTRYRPSFQGVVIT SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYEG YEGAFDIWGQGLVTVSS
SEQ ID NO:144	Ab 85 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRSSQGIKSDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQANGFPLTFGGGKVEIK
SEQ ID NO:145	Ab85 CDR-H1	NYWIG
SEQ ID NO:146	Ab85 CDR-H2	IINPRDSDTRYRPSFQG
SEQ ID NO:147	Ab85 CDR-H3	HGRGYEGYEGAFDI
SEQ ID NO:148	Ab85 CDR-L1	RSSQGIKSDLG
SEQ ID NO:149	Ab85 CDR-L2 Ab249 CDR-L2	DASNLET
SEQ ID NO:150	Ab85 CDR-L3	QQANGFPLT
SEQ ID NO:151	Ab 86 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIG WVRQMPGKGLEWMGIIPGDSDIRYSPSLQGVVISA VDTSTSTAYLQWNSLKPSTAMYCARHGRGYNGY EGAFDIWGQGLVTVSS

[0968]

서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:152	Ab 86 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIGDSLAWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGKVEIK
SEQ ID NO:145	Ab86 CDR-H1	NYWIG
SEQ ID NO:153	Ab86 CDR-H2	IYPGDSDIRYSPSLQG
SEQ ID NO:3	Ab86 CDR-H3	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO:154	Ab86 CDR-L1	RASQGIGDSLA
SEQ ID NO:149	Ab86 CDR-L2	DASNLET
SEQ ID NO:155	Ab86 CDR-L3	QQLNGYPIT
SEQ ID NO:143	Ab 87 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIG WVRQMPGKGLEWMAIINPRSDTRYRPSFQGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYEG YEGAFDIWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:156	Ab 87 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGKVEIK
SEQ ID NO:145	Ab87 CDR-H1	NYWIG
SEQ ID NO:146	Ab87 CDR-H2	IINPRSDTRYRPSFQG
SEQ ID NO:147	Ab87 CDR-H3	HGRGYEGYEGAFDI
SEQ ID NO:157	Ab87 CDR-L1	RASQGIRNDLG
SEQ ID NO:5	Ab87 CDR-L2	DASSLES
SEQ ID NO:155	Ab87 CDR-L3	QQLNGYPIT

[0969]

서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:158	Ab 88 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIG WVRQMPGKGLEWWMGIIPGDSLTRYSPSFQGGVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:156	의 경쇄 가변 영역 Ab 88	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDF LTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:145	Ab88 CDR-H1	NYWIG
SEQ ID NO:159	Ab88 CDR-H2	IIPGDSLTRYSPSFQG
SEQ ID NO:3	Ab88 CDR-H3	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO:157	Ab88 CDR-L1	RASQGIRNDLG
SEQ ID NO:5	Ab88 CDR-L2	DASSLES
SEQ ID NO:155	Ab88 CDR-L3	QQLNGYPIT
SEQ ID NO:160	Ab89 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIG WVRQMPGKGLEWWMGIIPGDS DTRYSPSFQGGVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYNG YEGAFDIWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:152	Ab89 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQIGDSLAWY QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDF LTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:145	Ab89 CDR-H1	NYWIG
SEQ ID NO:2	Ab89 CDR-H2	IIPGDS DTRYSPSFQG
SEQ ID NO:3	Ab89 CDR-H3	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO:154	Ab89 CDR-L1	RASQIGDSL
SEQ ID NO:149	Ab89 CDR-L2	DASNLET
SEQ ID NO:155	Ab89 CDR-L3	QQLNGYPIT

[0970]

서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO: 161	CK6 의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTSYWIG WVRQMPGKGLEWMGIYPGDSDTRYSPSFQGGVTI SAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARHGGRYNG YEGAFDIWGQGTMTVSS
SEQ ID NO: 162	CK6 의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQ QKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQFNPLYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:163	Ab77 CDR-H1	TYWIG
SEQ ID NO:2	Ab77 CDR-H2	IIYPGDS DTRYSPSFQG
SEQ ID NO:3	Ab77 CDR-H3	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO:164	Ab77 CDR-L1	RASQGVISALA
SEQ ID NO:165	Ab77 CDR-L2	DASILES
SEQ ID NO:166	Ab77 CDR-L3	QQFNPLYT
SEQ ID NO:163	Ab79 CDR-H1	TYWIG
SEQ ID NO:2	Ab79 CDR-H2	IIYPGDS DTRYSPSFQG
SEQ ID NO:3	Ab79 CDR-H3	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO:167	Ab79 CDR-L1	RASQGVISALA
SEQ ID NO:165	Ab79 CDR-L2	DASILES
SEQ ID NO:166	Ab79 CDR-L3	QQFNPLYT
SEQ ID NO:163	Ab81 CDR-H1	TYWIG
SEQ ID NO:2	Ab81 CDR-H2	IIYPGDS DTRYSPSFQG
SEQ ID NO:3	Ab81 CDR-H3	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO:164	Ab81 CDR-L1	RASQGVISALA
SEQ ID NO:168	Ab81 CDR-L2	DASTLES

[0971]



서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:166	Ab81 CDR-L3	QQFN <del>SY</del> PLT
SEQ ID NO:169	중쇄 불변 영역 (야생형 (WT))	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KLSLSLSPGK
SEQ ID NO:170	L234A, L235A (LALA) 돌연변이를 갖는 중쇄 불변 영역 (돌연변이는 진하게 표시함)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPE <b>A</b> AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KLSLSLSPGK
SEQ ID NO:171	D265C 돌연변이를 갖는 중쇄 불변 영역 (돌연변이는 진하게 표시함)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLSPGK

[0972]

서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:172	H435A 돌연변이를 갖는 중쇄 불변 영역 (돌연변이는 진하게 표시함)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNAITQKS LSLSPGK
SEQ ID NO:173	중쇄 불변 영역: L234A, L235A, D265C 돌연변이를 갖는 변형된 Fc 영역 (돌연변이는 진하게 표시함)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNYHTQ KLSLSLSPGK
SEQ ID NO:174	중쇄 불변 영역: L234A, L235A, D265C, H435A 돌연변이를 갖는 변형된 Fc 영역 (돌연변이는 진하게 표시함)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNAITQ KLSLSLSPGK

[0973]

서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:175	Ab85 전장 중쇄 서열; 불변 영역은 밑줄 그어짐	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIG WVRQMPGKGLEWMAINPRDS TRYRPSFQQQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEG YEGAFDIWGQGLTVTVSS <u>ASTKGPSVFPLAPSSKST</u> <u>SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF</u> <u>PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK</u> <u>PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL</u> <u>FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY</u> <u>VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW</u> <u>LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY</u> <u>TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ</u> <u>PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN</u> <u>VFSCFSVMHEALHNYHTQKLSLSLSPGK</u>
SEQ ID NO:176	Ab85 전장 중쇄 서열; 불변 영역은 밑줄 그어짐; L234A, L235A 돌연변이를 갖는 변형된 Fc 영역 (돌연변이는 진하게 표시함)*	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIG WVRQMPGKGLEWMAINPRDS TRYRPSFQQQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEG YEGAFDIWGQGLTVTVSS <u>ASTKGPSVFPLAPSSKST</u> <u>SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF</u> <u>PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK</u> <u>PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF</u> <u>LFPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW</u> <u>YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</u> <u>WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV</u> <u>YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN</u> <u>GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ</u> <u>GNVFCFSVMHEALHNYHTQKLSLSLSPGK</u>

[0974]

서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:177	Ab85 전장 중쇄 서열: 불변 영역은 밑줄 그어짐; L234A, L235A, D265C 돌연변이를 갖는 변형된 Fc 영역 (돌연변이는 진하게 표시함)*	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIG WVRQMPGKGLEWMAIINPRDS DTRYRPSFQGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYEG YEGAFDIWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST <u>SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTE</u> <u>PAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP</u> <u>SNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF</u> <u>LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVCVSHEDPEVKFNW</u> <u>YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</u> <u>WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV</u> <u>YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN</u> <u>GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ</u> <u>GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>
SEQ ID NO:178	Ab85 전장 중쇄 서열 (LALA - D265C - H435A 돌연변이체); 불변 영역은 밑줄 그어짐	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIG WVRQMPGKGLEWMAIINPRDS DTRYRPSFQGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGRGYEG YEGAFDIWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST <u>SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTE</u> <u>PAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP</u> <u>SNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF</u> <u>LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVCVSHEDPEVKFNW</u> <u>YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</u> <u>WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV</u> <u>YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN</u> <u>GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ</u> <u>GNVFSCSVMHEALHNAYTQKSLSLSPGK</u>

[0975]

서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:179	Ab249 전장 중쇄 서열; 불변 영역은 밑줄 그어짐	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGW VRQMPGKGLEWGMIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGLGYNGYE GAFDIWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG <u>GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV</u> <u>LQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT</u> <u>KVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP</u> <u>KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG</u> <u>VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG</u> <u>KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP</u> <u>SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN</u> <u>NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS</u> <u>CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>
SEQ ID NO:180	Ab249 전장 중쇄 서열; 불변 영역은 밑줄 그어짐 (LALA 돌연변이)*	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGW VRQMPGKGLEWGMIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARHGLGYNGYE GAFDIWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG <u>GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV</u> <u>LQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT</u> <u>KVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP</u> <u>PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD</u> <u>GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN</u> <u>GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL</u> <u>PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE</u> <u>NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF</u> <u>SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>

[0976]

서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:181	Ab249 전장 중쇄 서열; 불변 영역은 밀줄 그어짐 (LALA - D265C 돌연변이)*	<u>EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGW</u> <u>VRQMPGKGLEWMGIIPGDS DTRYSPSFQGGVTISA</u> <u>DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGLGYNGYE</u> <u>GAFDIWGGTLVTVSSASTKGPVFLAPSSKSTSG</u> <u>GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV</u> <u>LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT</u> <u>KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP</u> <u>PKPKDTLMISRTPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVD</u> <u>GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN</u> <u>GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL</u> <u>PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE</u> <u>NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF</u> <u>SCSMHEALHNHYTQKLSLSPGK</u>
SEQ ID NO:182	Ab249 전장 중쇄 서열; 불변 영역은 밀줄 그어짐; (LALA - D265C - H435A 돌연변이)*	<u>EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGW</u> <u>VRQMPGKGLEWMGIIPGDS DTRYSPSFQGGVTISA</u> <u>DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGLGYNGYE</u> <u>GAFDIWGGTLVTVSSASTKGPVFLAPSSKSTSG</u> <u>GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV</u> <u>LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT</u> <u>KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP</u> <u>PKPKDTLMISRTPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVD</u> <u>GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN</u> <u>GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL</u> <u>PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE</u> <u>NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF</u> <u>SCSMHEALHNAYTQKLSLSPGK</u>
SEQ ID NO:183	경쇄 불변 영역	<u>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA</u> <u>KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTL</u> <u>TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u>
SEQ ID NO:184	Ab85 전장 경쇄; 불변 영역은 밀줄 그어짐	<u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRSSQGISDLGWY</u> <u>QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT</u> <u>LTISLQPEDFATYYCQANGFPLTFGGGTKEIKRT</u> <u>VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV</u> <u>QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTL</u> <u>SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u>

서열 식별자	설명	아미노산 서열
SEQ ID NO:185	Ab249 경쇄; 불변 영역은 밀줄 그어짐	<u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIGSALAWY</u> <u>QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFT</u> <u>LTISLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGGGTRLEIKRT</u> <u>VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV</u> <u>QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTL</u> <u>SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u>
SEQ ID NO: 186	Ab249 HC-CDR1	TSWIG
SEQ ID NO: 187	Ab249 HC-CDR3	HGLGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 188	Ab249 LC-CDR1	RASQGIGSALA
SEQ ID NO: 189	Ab249 LC-CDR3	CQQLNGYPLT

**다른 구체예**

[0977] 본 명세서에 언급된 모든 공개문, 특허, 및 특허 출원은 각 독립적인 공개문 또는 특허 출원이 참고로 포함되는 것으로 상세하게 및 개별적으로 지시된 것과 동일한 정도로 본원에 참고로 포함된다.

[0978] 본 발명이 이의 특정 구체예와 함께 기술되었지만, 본 발명이 추가 개질을 가능하게 하며, 이러한 출원이 일반적으로 본 발명의 원리를 따라고 본 발명이 관련된 당해 분야 내에서 공지되거나 통상적인 실무 내에 속하는 본 발명으로부터의 이러한 벗어난 것을 포함하는, 임의의 변형, 사용, 또는 개조를 포함하도록 의도되고, 상기에

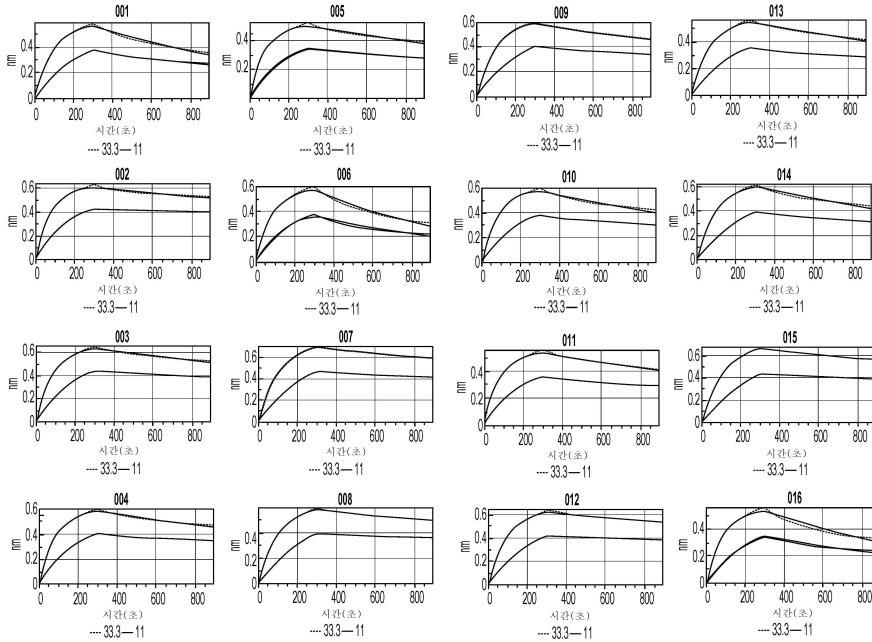
기술되고 필수 특징에 적용될 수 있고 청구범위에 따르는 것으로 이해될 것이다.

[0982]

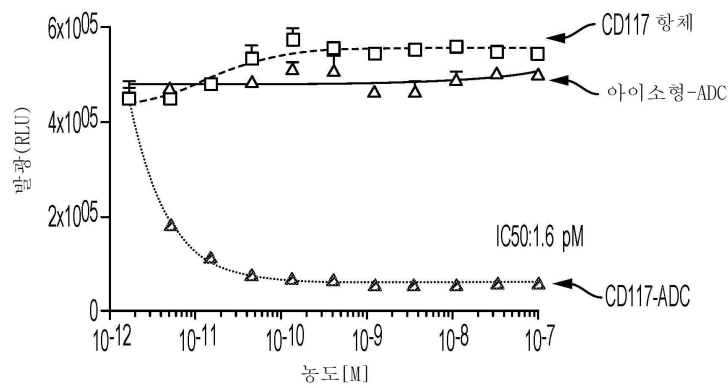
다른 구체에는 청구범위 내에 속한다.

**도면**

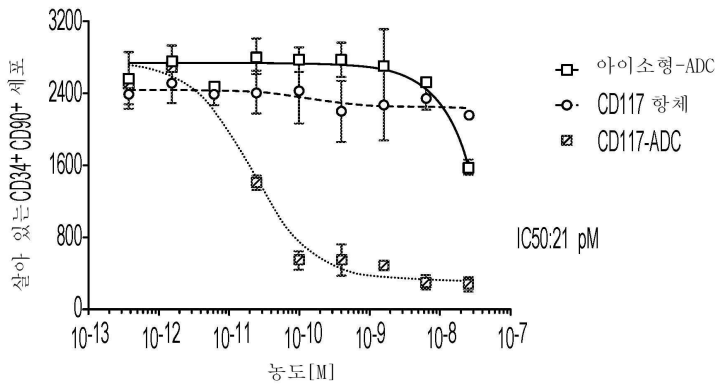
**도면1**



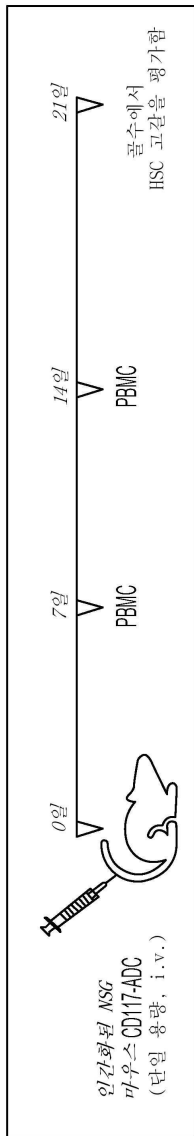
**도면2a**



도면2b

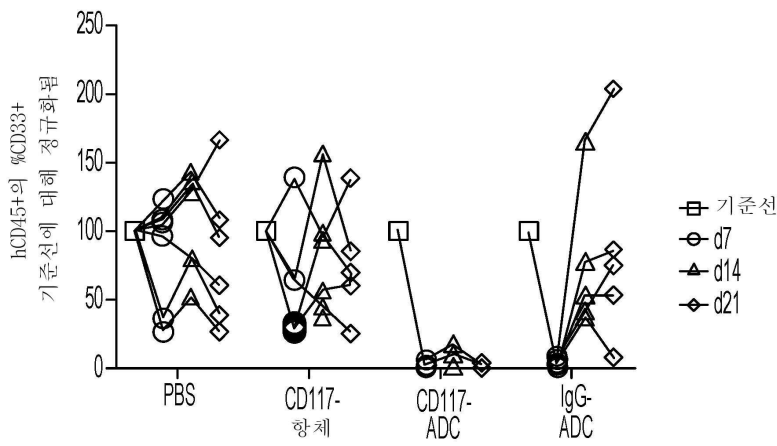


도면3a

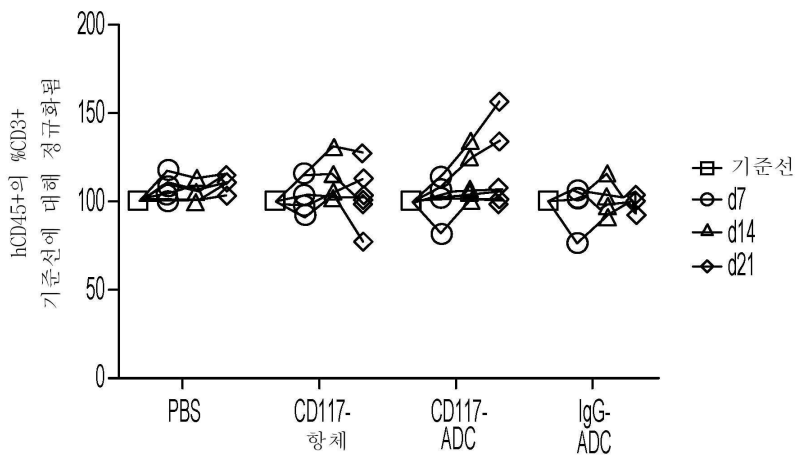




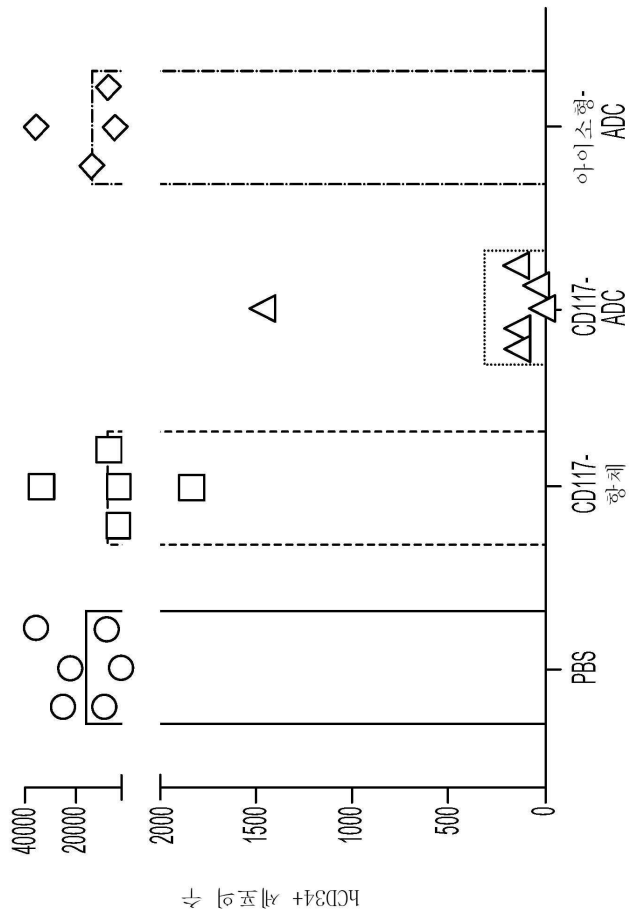
도면3b



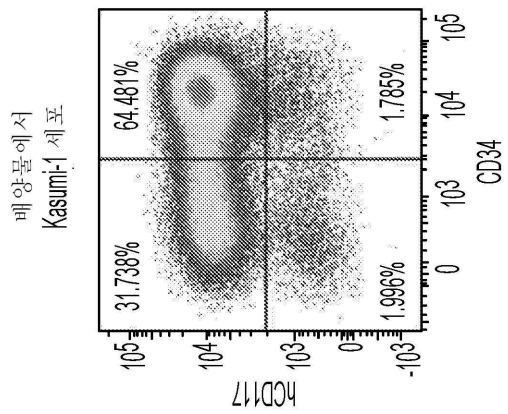
도면3c



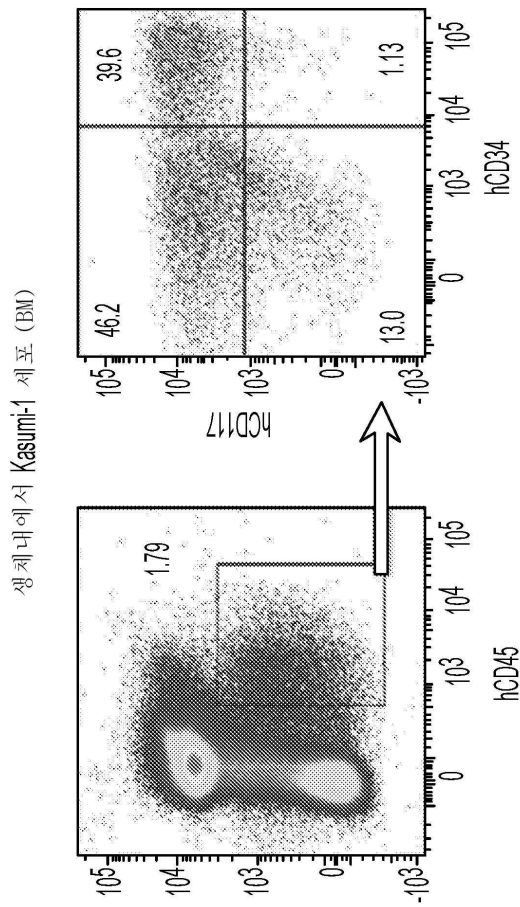
도면3d



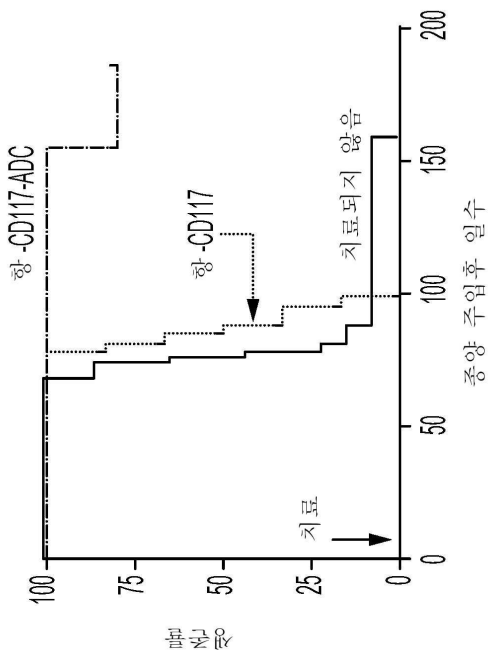
도면4a



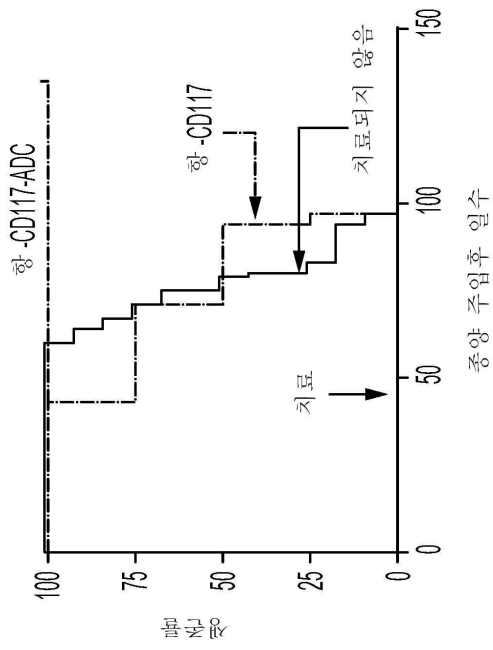
도면4b



도면4c



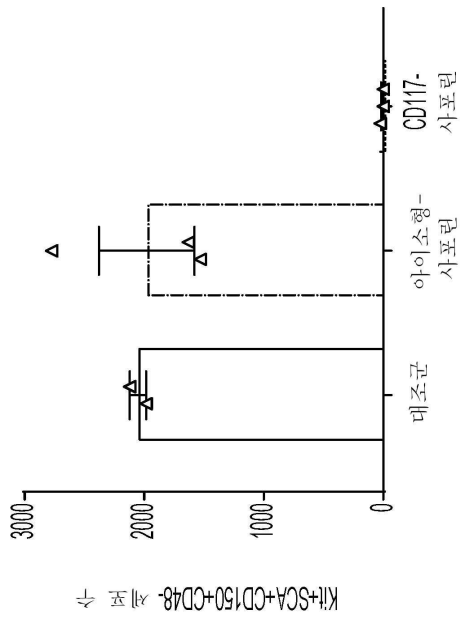
도면4d



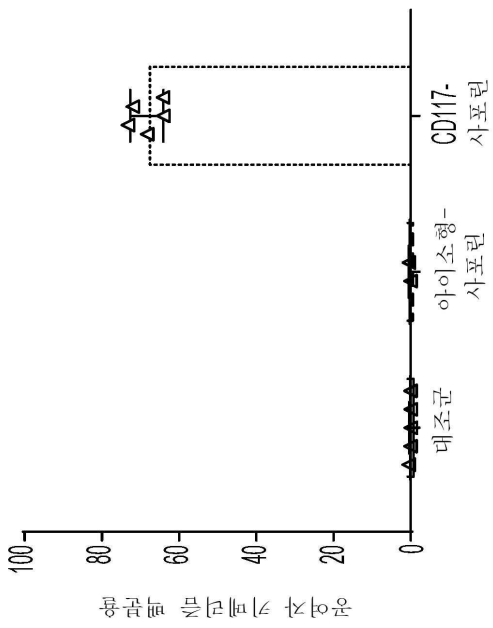
도면5a



도면5b

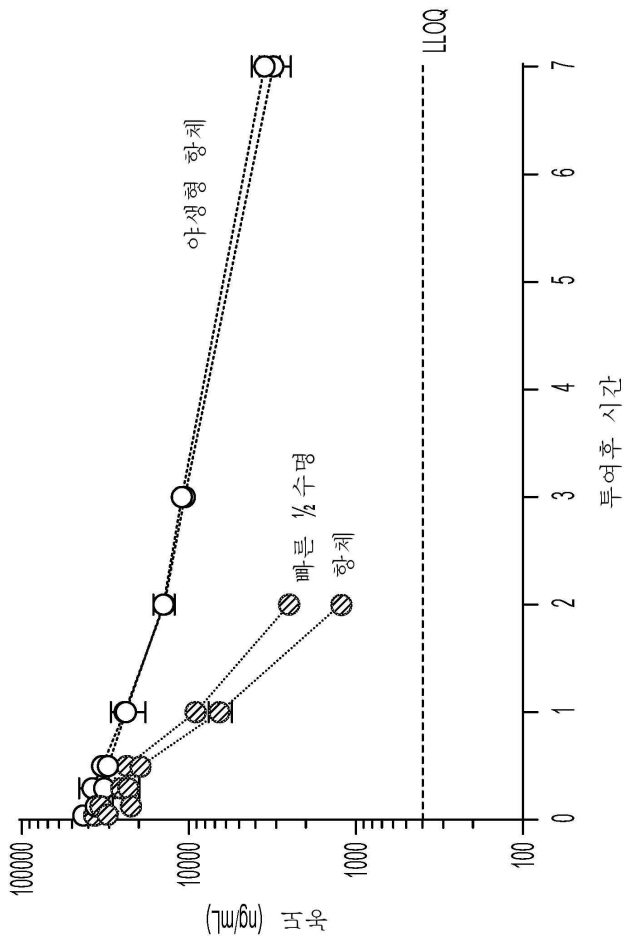


도면5c

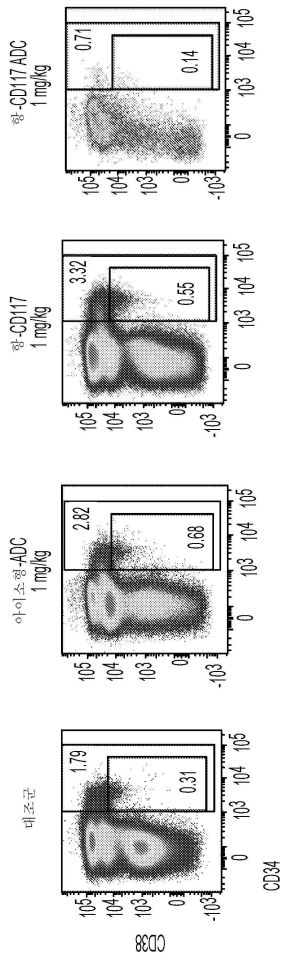




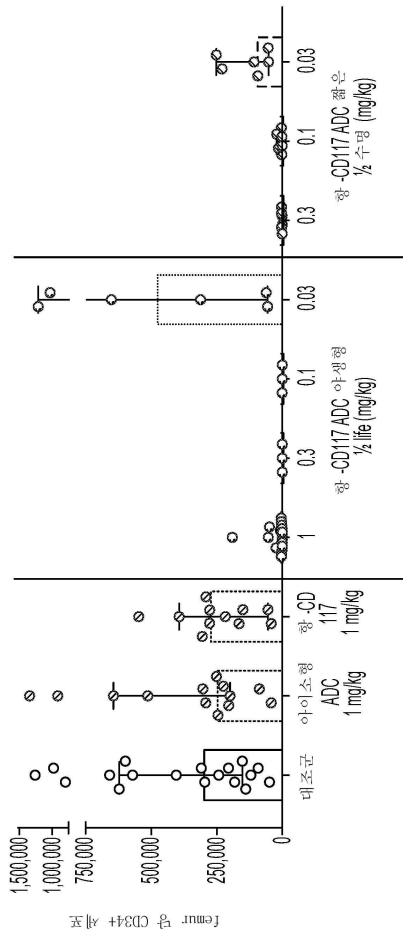
도면6



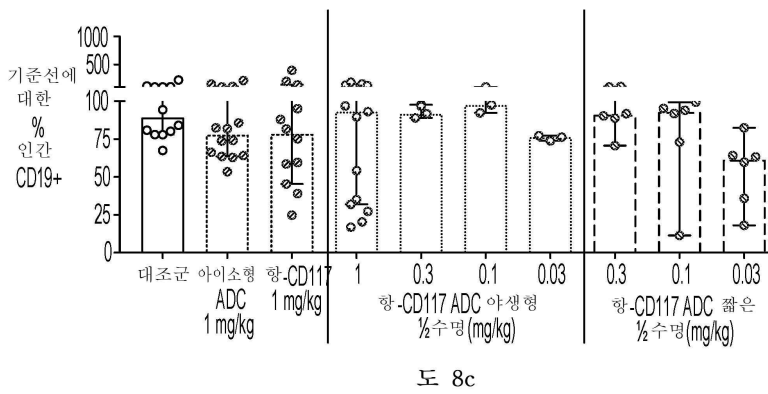
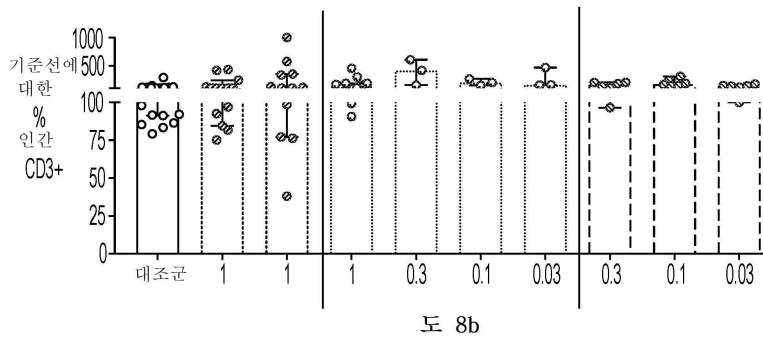
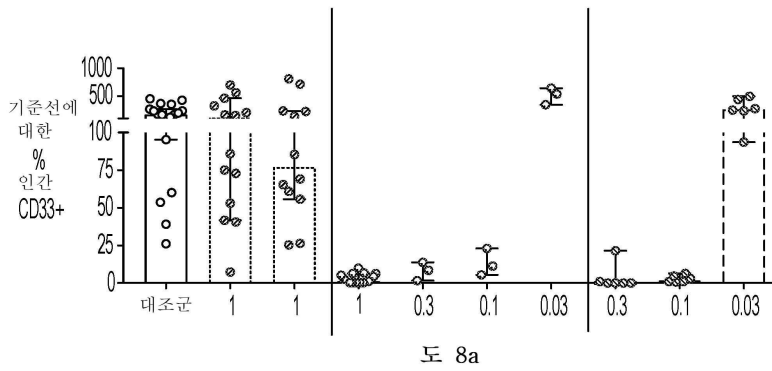
도면7a



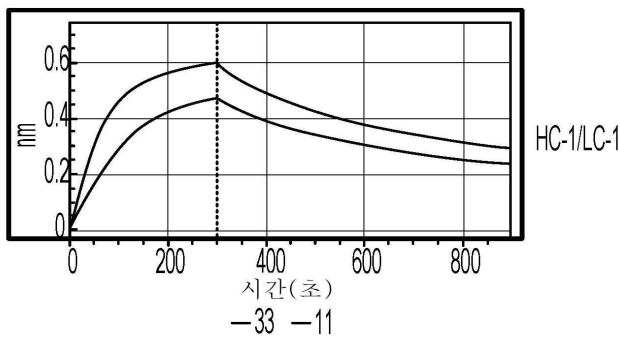
도면7b



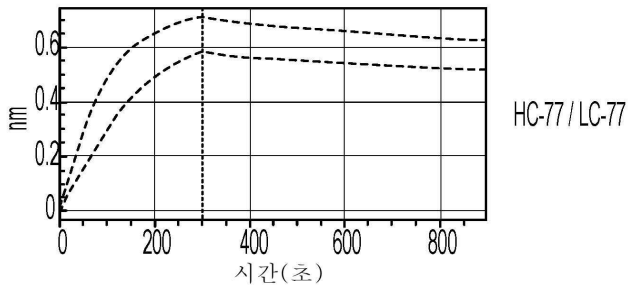
도면8



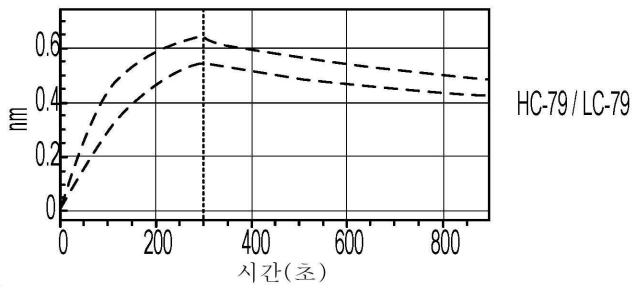
도면9a



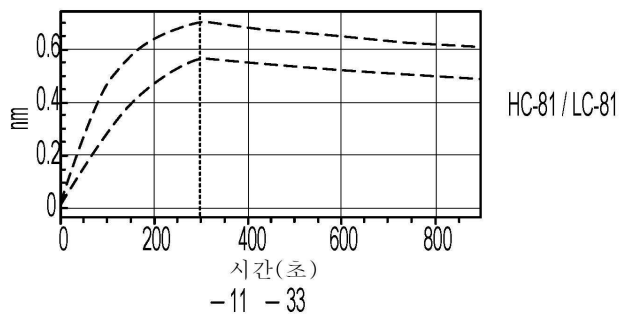
도면9b



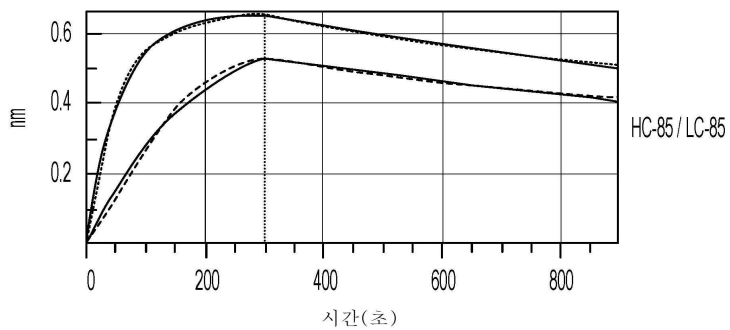
도면9c



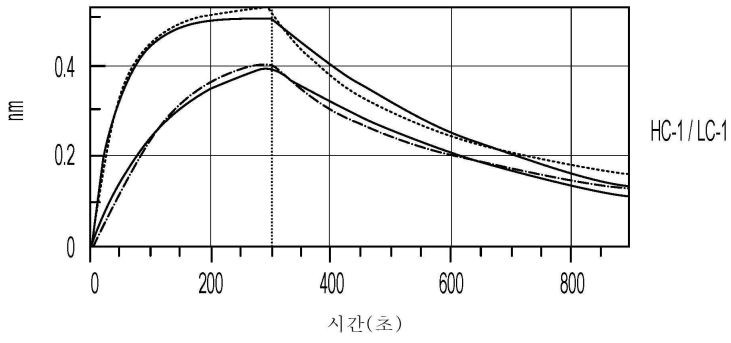
도면9d



도면10a



도면10b



도면11a

VI 도면인:  
CK6 QYQVQSGAFAKXKPEBSLATSCKGSGRETSYVIGWFRQMEKRGLEWMIIPGSDTRRPFQVWTSAGKSIATAYLQWSSJKASDAMVYCHRGRTNVEGADINVEGOTWTVSS  
ABBS EQVUVQSGAFAKXKPEBSLATSCKGSGRETSYVIGWFRQMEKRGLEWMIIPGSDTRRPFQVWTSAGKSIATAYLQWSSJKASDAMVYCHRGRTNVEGADINVEGOTWTVSS



도면11b

VI. 도면인:  
CK6 ALOLTPSSISBSYGRVTITCRASOGISSALAWOORCKAPKLLIYDASSIESGYPRESFGSGSOTFTLTISSIQPEDFATYCOFNSYPLTFGGGTWEIK  
ABBS DIQMTQSPSSISBSYGRVTITCRSSGIRSDLGNWOOORCKAPKLLIYDASNLEFGYPRESFGSGSOTFTLTISSIQPEDFATYCOANGPPLTFGGGTWEIK

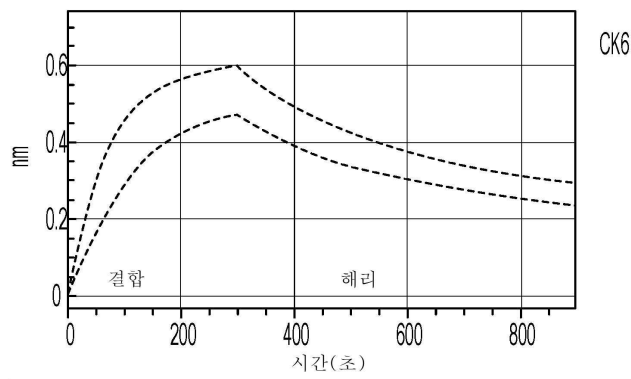
도면11c

VII 도면11c:  
 CK6 QVQVDSGRAVWKEPESLKI SCXGSGYRTSYWIGWVRQWQFGRGLENWGIIPESDPRYSFSGFQVVTISAGKSTSTAYLQWSSIKASDTAMYYCARHGRGNGTGAFDINGGCTWTVSS  
 Ab249 EVQVDSGRAVWKEPESLKI SCXGSGYRTSYWIGWVRQWQFGRGLENWGIIPESDPRYSFSGFQVVTISADKSLSTAYLQWSSIKASDTAMYYCARHGLGNGTGAFDINGGCTWTVSS

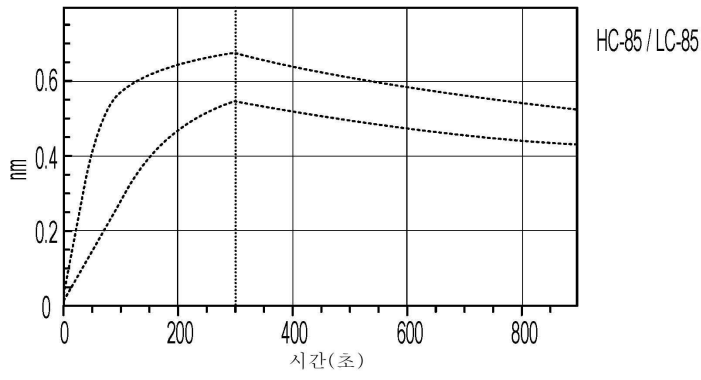
도면11d

VL 도메인:  
 CK6 ALQITQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISALANTQKPKAPKLLIYDASSLESQVPSRFSQSSGSDFTTISIQPEDFATYCOQFNVPITGGGKWEIK  
 Ab249 DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISALANTQKPKAPKLLIYDASSLESQVPSRFSQSSGSDFTTISIQPEDFATYCOQFNVPITGGGKWEIK

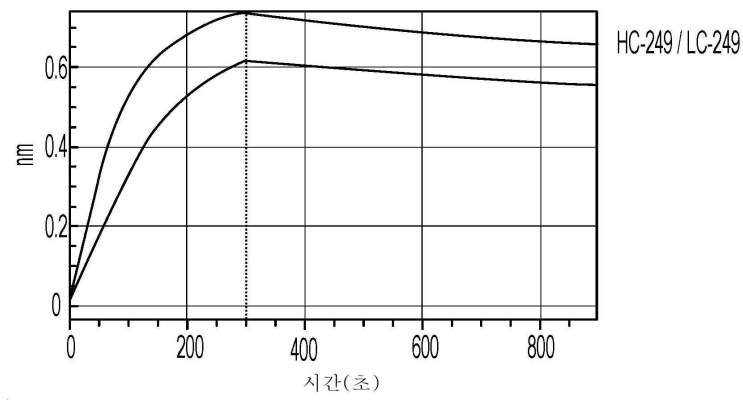
도면12a



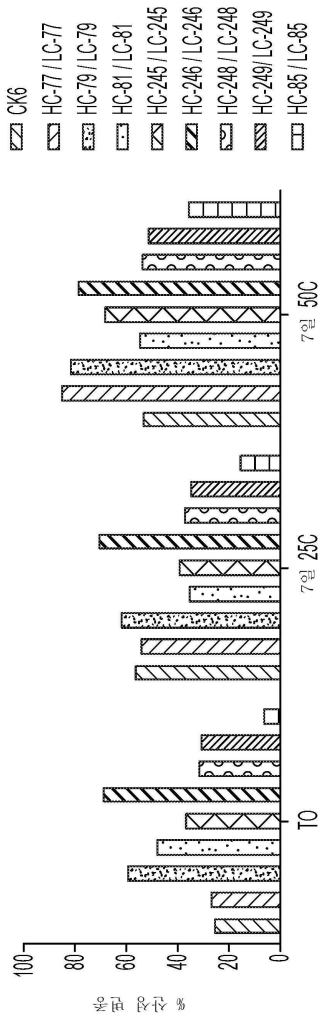
도면12b



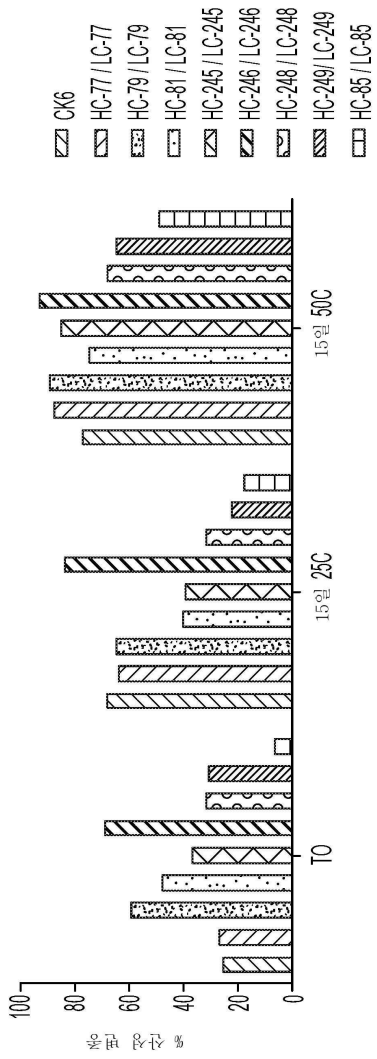
도면12c



도면13a

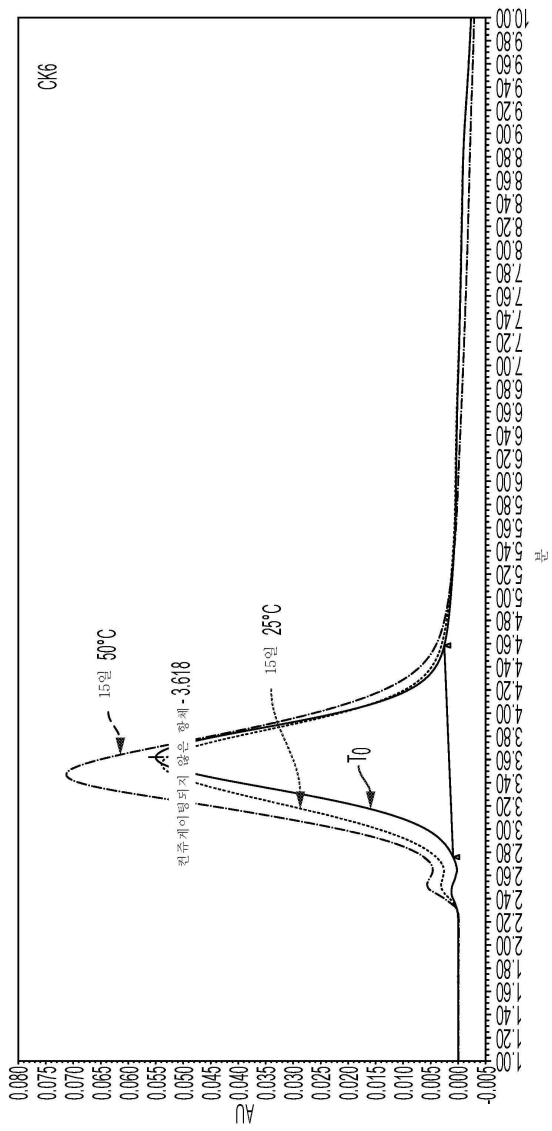


도면13b

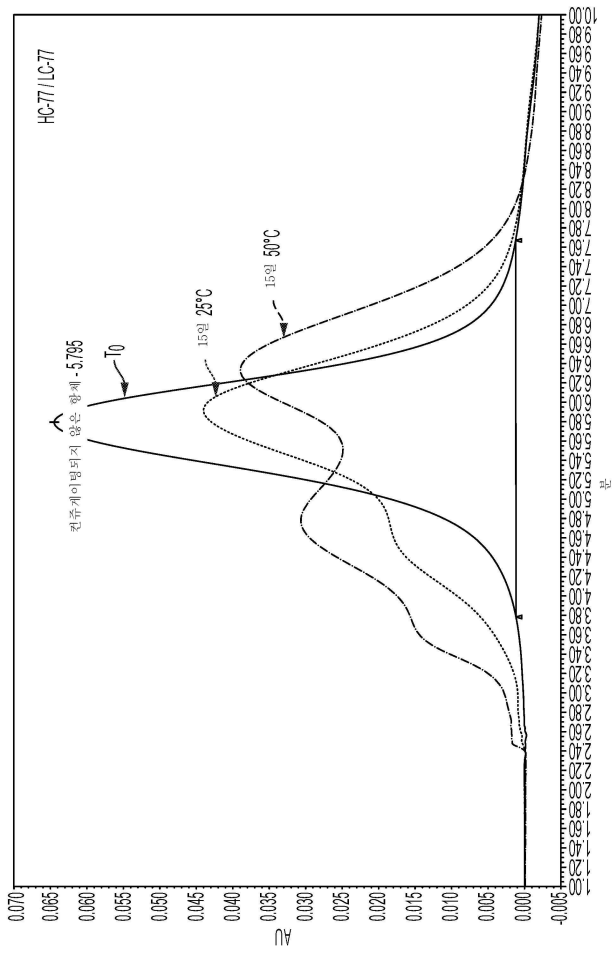




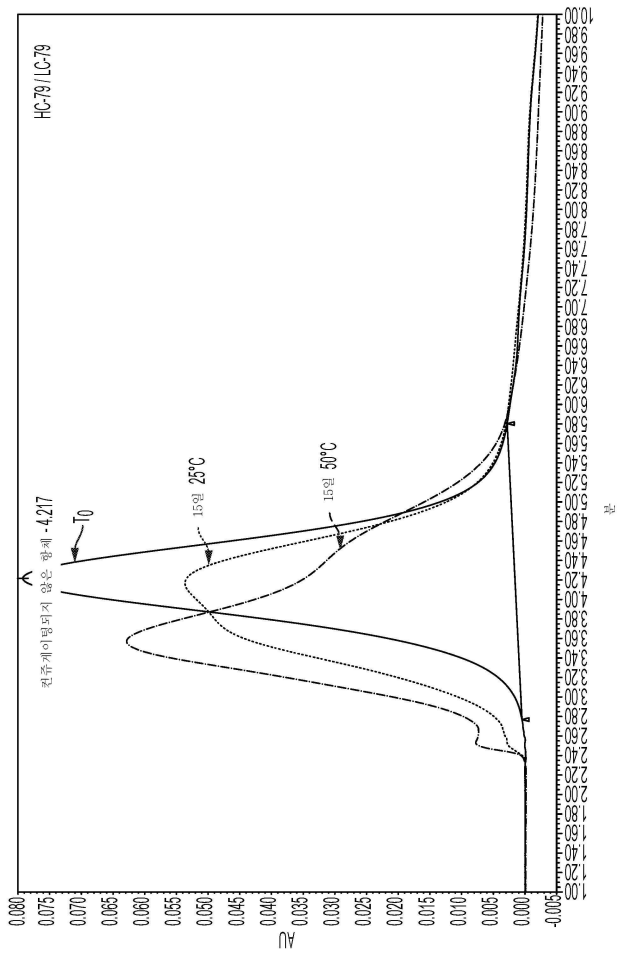
도면14a



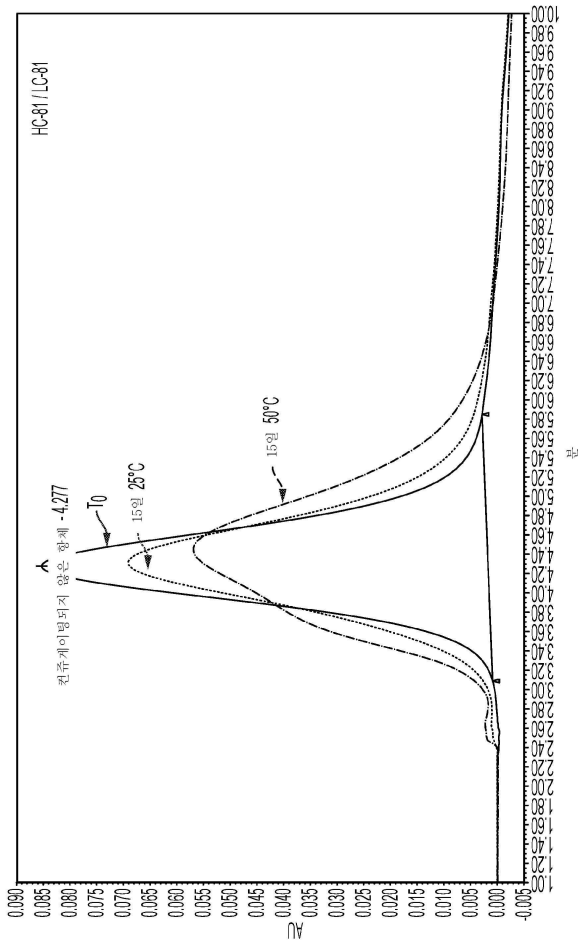
도면14b



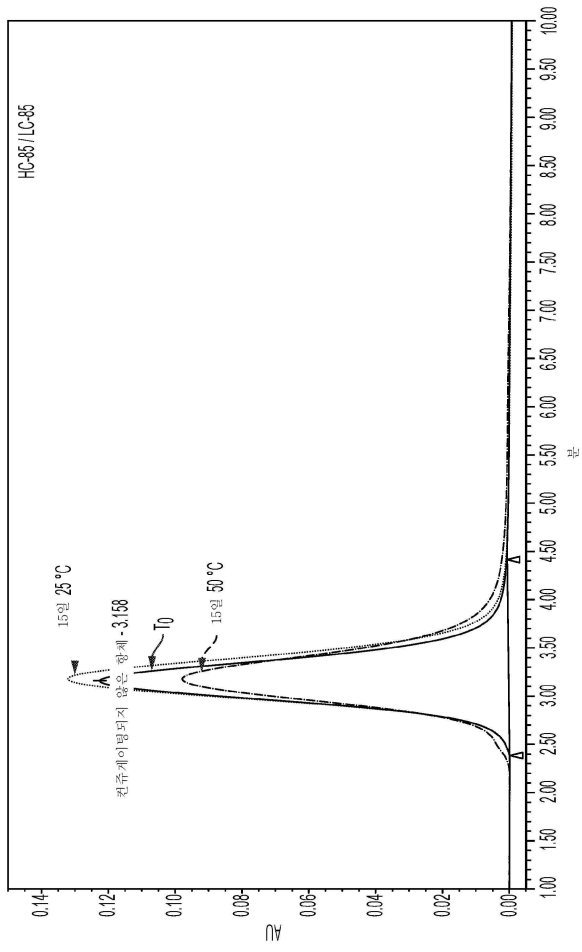
도면14c



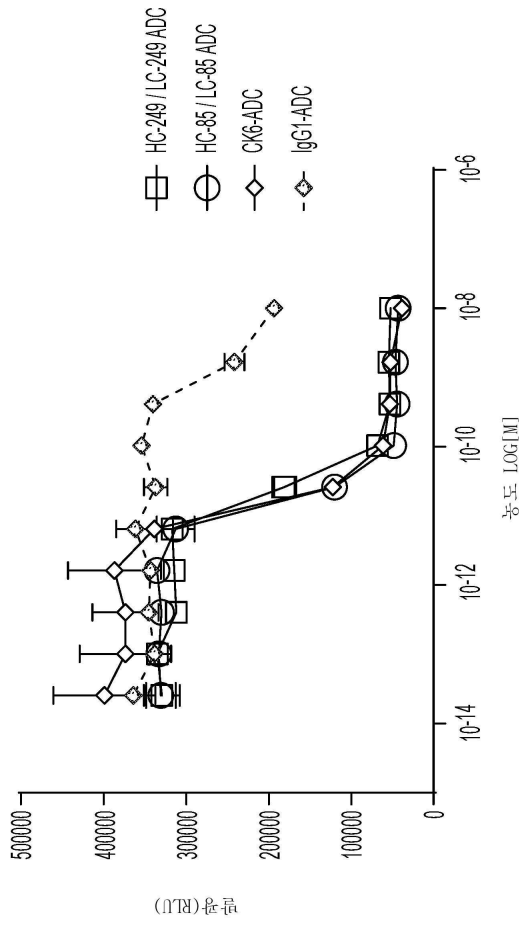
도면14d



도면14e

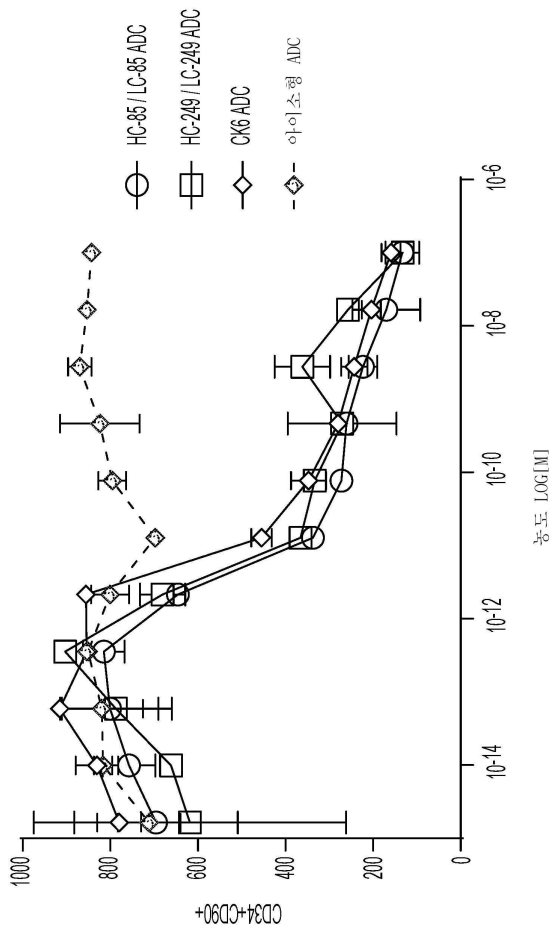


도면15

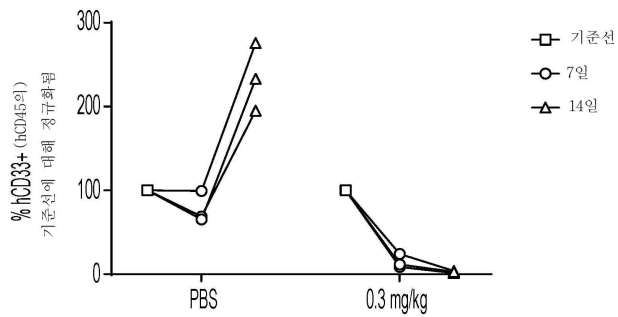




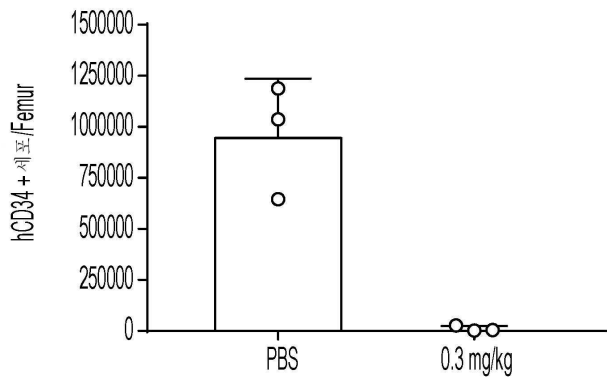
도면16



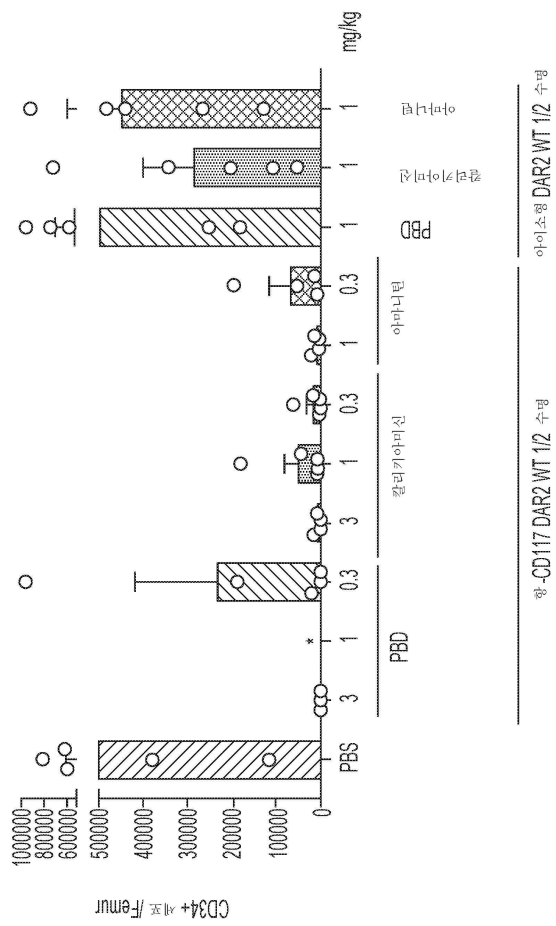
도면17a



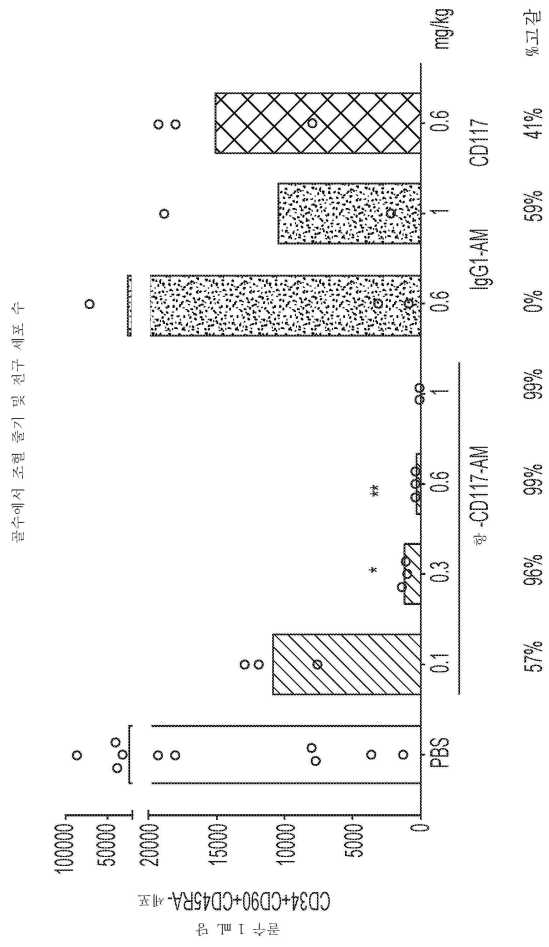
도면17b



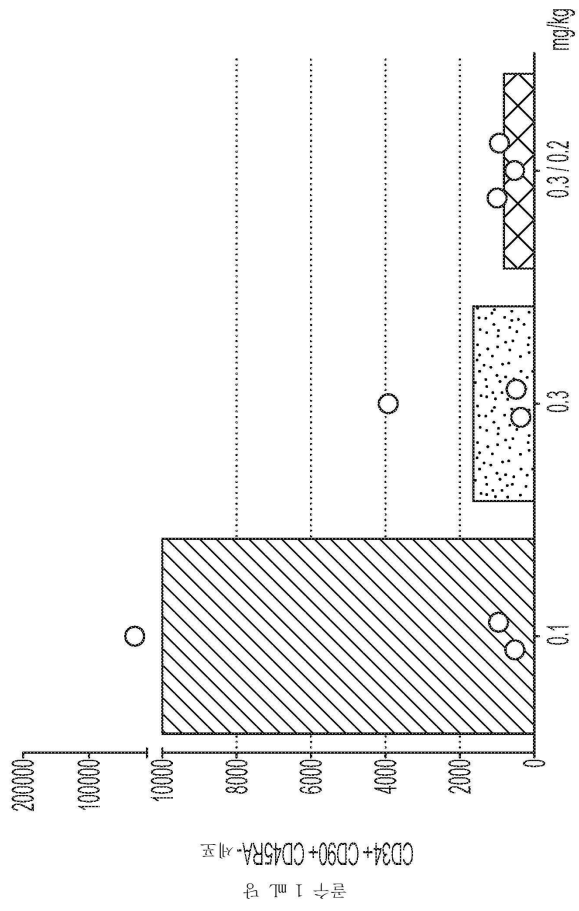
도면18



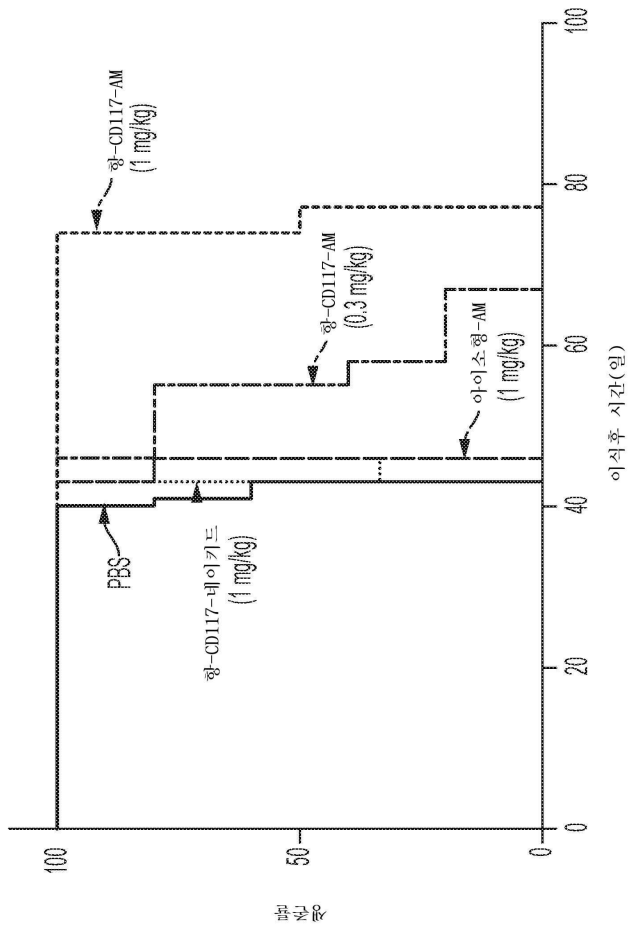
도면19



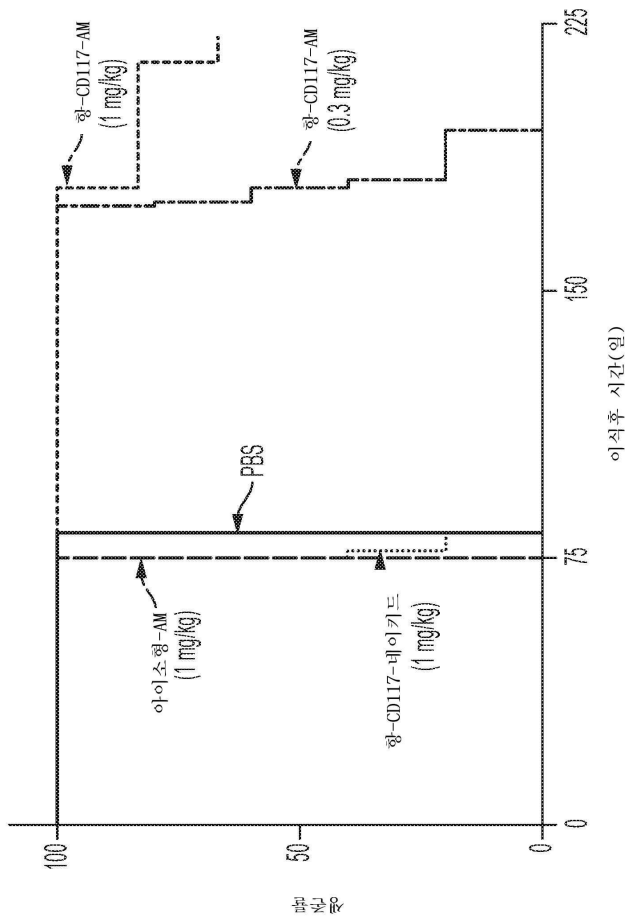
도면20



도면21a

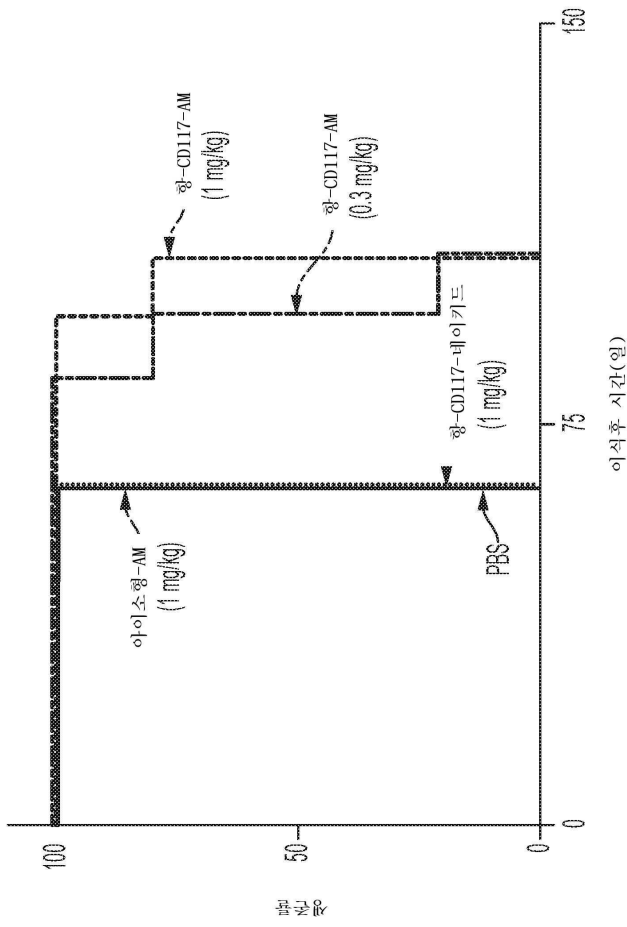


도면21b

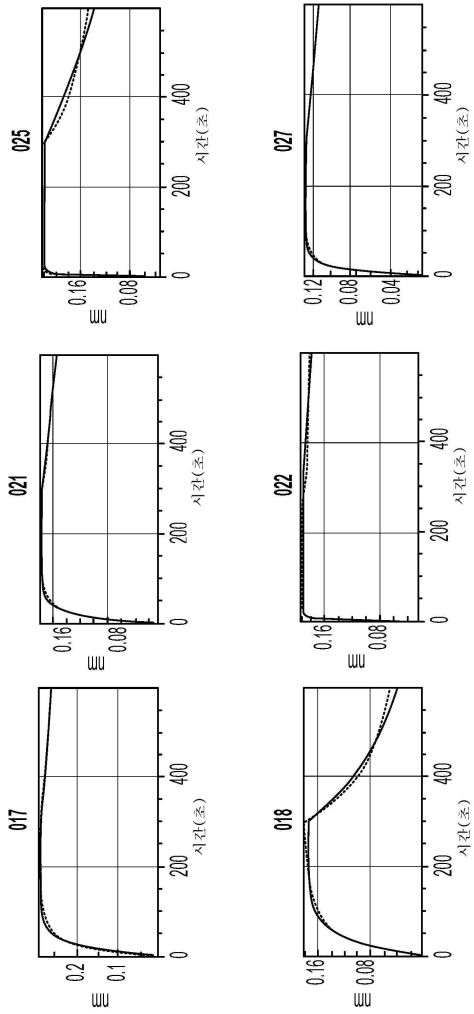




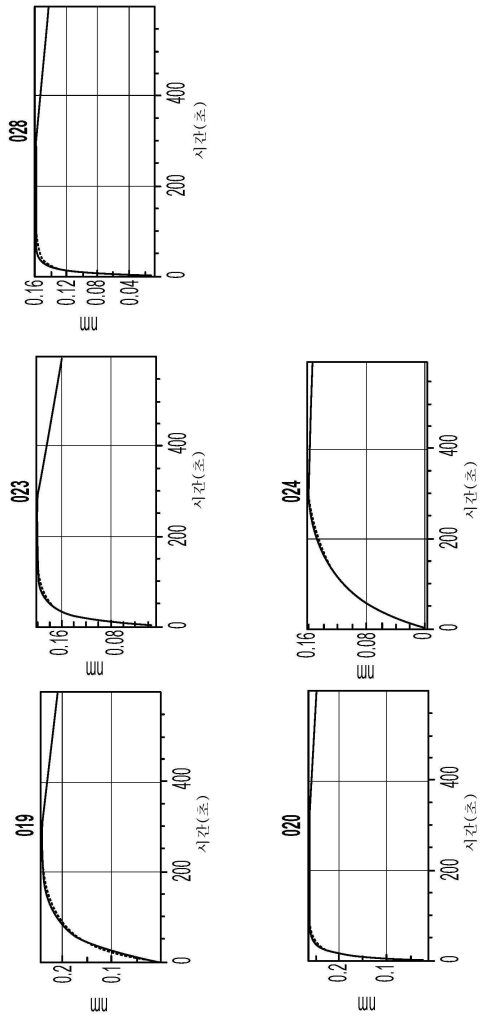
도면21c



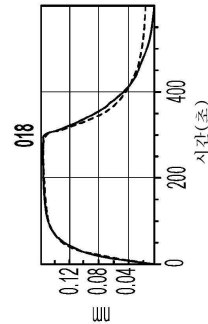
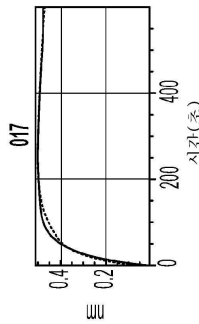
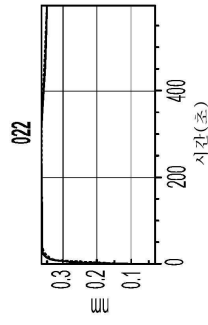
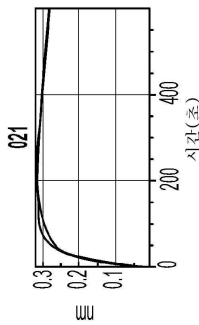
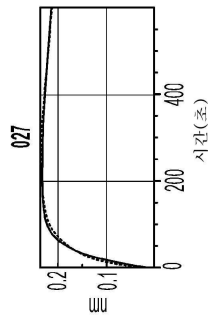
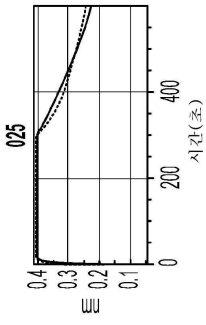
도면22a



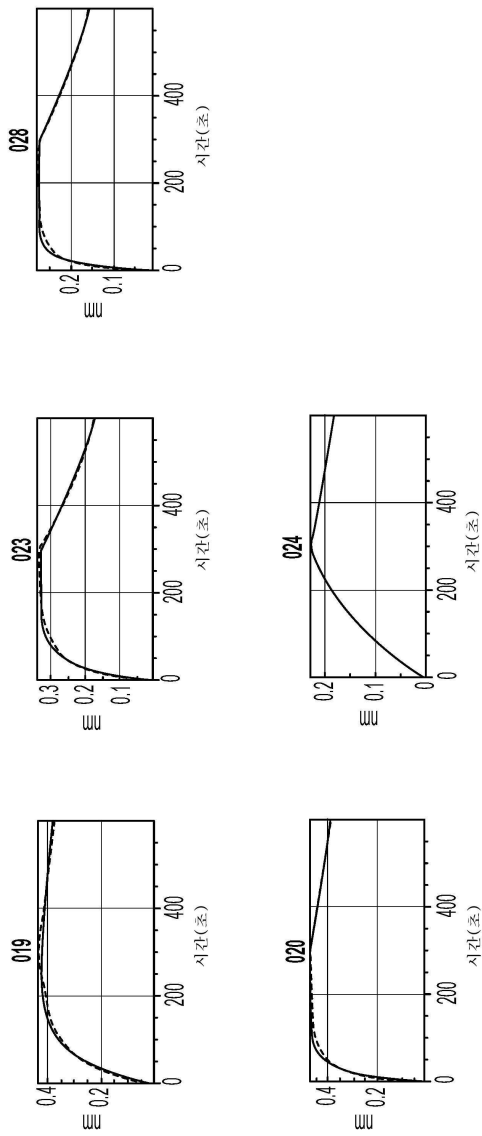
도면22b



도면23a



도면23b



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> MAGENTA THERAPEUTICS, INC.

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE DEPLETION OF CD117+ CELLS

<130> M103034 1100WO.1 (0127.3)

<140><141><150> 62/638,053

<151> 2018-03-02

<150> 62/632,967

<151> 2018-02-20

<150> 62/596,569

<151> 2017-12-08

<150> 62/576,572

<151> 2017-10-24

<160> 189

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 1

Ser Tyr Trp Ile Gly

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 2

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

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 3

His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

1 5 10



<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 4

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala

1                    5                    10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 5

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1                    5

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 6

Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1                    5                    10

<210> 7

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 7

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Ala Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Arg 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 Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Gly 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 His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile  
                   100                    105                    110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
                   115                    120  
 <210> 8  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   polypeptide  
 <400> 8  
 Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Ala  
                   20                    25                    30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
                   35                    40                    45  
 Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
                   50                    55                    60  
 Ser 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu

                                  85                            90                            95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

                                  100                            105

<210> 9

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 9

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 Gly Ile Arg Thr Asp

                                  20                            25                            30

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

                                  35                            40                            45

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

                                  50                            55                            60

Ser 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu

                                  85                            90                            95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

                                  100                            105

<210> 10

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 10

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

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

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

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

Ser 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu  
                   85                    90                    95

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

<210> 11

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 11

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

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

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

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

Ser 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu  
 85 90 95

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

<210> 12

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 12

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

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

<210> 13

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 13

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

<210> 14

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 14

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

85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105  
 <210> 15  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide  
 <400> 15  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile  
 35 40 45  
 Ser Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Gly Tyr Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 100 105

<210> 16  
 <211> 107

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide  
 <400> 16

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



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

<210> 17

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 17

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Thr Ser Val Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Thr Ser  
                          20                    25                    30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile  
                          35                    40                    45  
  
 Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu 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 Asn Ser Tyr Pro Ile  
                          85                    90                    95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 18

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 18

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 19

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 19

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 Gly Val Arg Ser Thr  
 20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Ile Leu Glu 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 Phe Asn Gly Tyr Pro Leu  
 85 90 95

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

<210> 20

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 20

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

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

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

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

Ser 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 21

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 21

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 Gly Ile Ser Ser Phe

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Ala 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 Leu Asn Gly Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 22

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 22

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

1 5 10 15

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

20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ile Gly Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

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

<210> 23

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 23

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Tyr 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 Leu Asn Ser Tyr Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 100 105

<210> 24

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 24

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Ala Arg Ala Arg Gly Leu Val Asp Asp Tyr Val Met Asp Ala Trp Gly

100                    105                    110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115                    120

<210> 25

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 25

Ser Tyr Glu Leu Ile Gln Pro Pro Ser Ala Ser Val Thr Leu Gly Asn

1                    5                    10                    15

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

100 105  
 <210> 26  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<400> 26  
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Tyr Gly Ala Glu Leu Gly Lys Pro Gly Thr  
 1 5 10 15  
 Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Asn Ile Arg Asn Thr  
 20 25 30  
 Tyr Ile His Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Arg Ile Asp Pro Thr Asn Gly Asn Thr Ile Ser Ala Glu Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Thr Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser His Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Phe Ser Gln Leu Lys Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys  
 85 90 95



Ala Leu Asn Tyr Glu Gly Tyr Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met

100 105 110

Val Thr Gly Ser Ser

115

<210> 27

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Phe Lys Thr Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys

100 105

<210> 28

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 28

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asn  
                   20                    25                    30  
 Tyr Arg Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Val Glu Trp  
                   35                    40                    45  
 Met Gly Tyr Ile Asn Ser Ala Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu  
                   50                    55                    60  
 Lys Ser Arg Ile Ser Met Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Val Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95  
 Ala Arg Ser Leu Arg Gly Tyr Ile Thr Asp Tyr Ser Gly Phe Phe Asp  
                   100                    105                    110  
 Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser  
                   115                    120  
 <210> 29  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   polypeptide  
 <400> 29  
 Asp Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Glu Thr Val Asn Ile Glu Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Phe Ser Asp  
                   20                    25                    30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile  
                   35                    40                    45  
 Tyr Asn Ala Asn Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
                   50                    55                    60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Arg Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser

65                                70                                75                                80  
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Lys Asn Tyr Pro Leu

                                 85                                90                                95  
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

                                 100                                105

<210> 30

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

                                 polypeptide

<400> 30

Glu Val Gln Leu Gln Gln Tyr Gly Ala Glu Leu Gly Lys Pro Gly Thr

1                                5                                10                                15

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

                                 20                                25                                30

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

                                 35                                40                                45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Glu Lys Phe

                                 50                                55                                60

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

65                                70                                75                                80

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

                                 85                                90                                95

Ala Met Asn Tyr Glu Gly Tyr Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met

                                 100                                105                                110

Val Thr Val Ser Ser

                                 115

<210> 31

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 31

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

His Lys Thr Asp Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Phe Gln Tyr Lys Ser Gly Phe Met

85                    90                    95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100                    105

<210> 32

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 32

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50                    55                    60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Asn  
 65                      70                      75                      80

Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys  
                                  85                      90                      95

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

Arg Gly Val Leu Val Thr Val Ser  
                                  115                      120

<210> 33

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 33

Ser Tyr Glu Leu Ile Gln Pro Pro Ser Ala Ser Val Thr Leu Gly Asn  
 1                      5                      10                      15

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

20                      25                      30

Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Lys Thr Ile Val Ser Val Ile Tyr  
                                  35                      40                      45

Lys Asp Ser Glu Arg Pro Ser Asp Ile Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser  
                                  50                      55                      60

Ser Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile His Gly Thr Leu Ala Glu  
 65                      70                      75                      80

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

85                      90                      95

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

100                      105

<210> 34

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 34

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

1                    5                    10                    15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

20                    25                    30

Leu Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Thr Leu Glu Trp Val

35                    40                    45

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

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

Lys Met His Ser Leu Gln Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85                    90                    95

Arg Glu Ser Asn Leu Gly Phe Thr Tyr Trp Gly His Gly Thr Leu Val

100                    105                    110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 35

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 35

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Glu

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

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

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

<210> 36

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 36

Glu Val Gln Leu Gln Gln Tyr Gly Ala Glu Leu Gly Lys Pro Gly Thr  
 1 5 10 15  
 Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Asn Ile Arg Asn Thr

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

85 90 95  
 Ala Met Asn Tyr Glu Gly Tyr Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115



<210> 37

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 37

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

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Phe Lys Thr Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

                  50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

                  85                    90                    95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

                  100                    105

<210> 38

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 38

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

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Thr Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                   35                                  40                                  45  
 Ala Thr Ile Asn Tyr Asp Gly Ser Thr Thr Tyr His Arg Asp Ser Val  
                   50                                  55                                  60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr  
 65                                  70                                  75                                  80  
 Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys  
                                   85                                  90                                  95  
 Ala Arg His Gly Asp Tyr Gly Tyr His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Phe Asp  
                   100                                  105                                  110  
 Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser  
                   115                                  120  
 <210> 39  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   polypeptide  
 <400> 39  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln  
  
 1                  5                                  10                                  15  
 Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Val Ser Leu Ser Gly  
                   20                                  25                                  30  
 Tyr Asn Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Gly Gln Gln Pro Lys  
                   35                                  40                                  45  
 Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Pro Gly Ile Pro Ala Arg  
                   50                                  55                                  60  
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Pro  
  
 65                  70                                  75                                  80  
 Val Gln Ser Asp Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg Glu  
                   85                                  90                                  95  
 Ser Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Asn Leu Glu Met Lys

100 105

<210> 40

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 40

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

1 5 10 15  
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30  
Ala Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Arg Trp Met

35 40 45  
Ala Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Glu Ala Ser Ala Ser Thr Ala His

65 70 75 80  
Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys

85 90 95  
Ala Gly Gly Ser His Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110  
Thr Val Ser Ser

115

<210> 41

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<

<400> 41

Ser Tyr Glu Leu Ile Gln Pro Pro Ser Ala Ser Val Thr Leu Glu Asn

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

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

<210> 42

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400

> 42

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

Ser Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Arg Asp Ala Gln Ala Glu  
 65                    70                    75                    80  
 Asp Glu Ala Tyr Tyr Tyr Cys His Ser Thr Tyr Thr Asp Asp Lys Val  
                          85                    90                    95

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

100

105

<210> 43

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400

> 43

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr

65

70

75

80

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

85

90

95

Thr Thr Glu Gly Gly Tyr Val Tyr Ser Gly Pro His Tyr Phe Asp Tyr

100

105

110

Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 44

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 44

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

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

<210> 45

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 45

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

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

85 90 95  
 Ala Met Asn Tyr Glu Gly Tyr Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met  
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 46

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 46

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

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

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

35 40 45  
 His Lys Thr Asn Ser Leu Gln Pro Gly Phe Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80  
 Glu Asp Val Ala Ala Tyr Phe Cys Phe Gln Tyr Asn Ser Gly Phe Thr

85 90 95  
 Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105

<210> 47

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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



<400> 47

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
                   115                    120                    125

<210> 48

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 48

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

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

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

<210> 49

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 49

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 Leu 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 Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Asn 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 His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

                          100                      105                      110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
                           115                      120                      125

<210> 50

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 50

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50                    55                    60

Ser 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 Leu Asn Gly Tyr Pro Leu

85                    90                    95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100                    105

<210> 51

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 51

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 Leu 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 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 His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
 115 120 125

<210> 52

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 52

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

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

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

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

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

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

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

<210> 53

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 53

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Gly Trp Leu Asn Pro Ser Gly Gly Gly 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 His Gly Arg Gly Tyr Asp Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

100                    105                    110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115                    120                    125

<210> 54

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 54

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
                   35                                  40                                  45  
 Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
                   50                                  55                                  60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
  
 65                                  70                                  75                                  80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Gly Tyr Pro Leu  
                                   85                                  90                                  95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
                                   100                                  105  
 <210> 55  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   polypeptide  
 <400> 55  
 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 Ser Thr 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 Lys Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                                   85                                  90                                  95  
 Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile  
                                   100                                  105                                  110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115    120    125

<210> 56

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 56

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

<210> 57

<211> 125

<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 Gly Tyr			



20 25 30  
 Tyr Ile 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 Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Asn 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 His Gly Arg Gly Tyr Asn Ala Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
 115 120 125

<210> 58

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 58

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 59

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 59

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 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 Val Ile Asn Pro Thr Val Gly Gly Ala Asn 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 His Gly Arg Gly Tyr Asn Glu Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

100

105

110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115

120

125

<210> 60

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 60

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

<210> 61

<211> 125

<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 Leu Gly Ala  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser 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 Val Ile Asn Pro Asn Gly Ala Gly Thr Asn Phe 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 His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
 115 120 125

<210> 62

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 62

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 Thr 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 Thr Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Asn 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 His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
 115 120 125

<210> 63

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 63

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

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

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

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

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

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

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

<210> 64

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 64

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1                    5                    10                    15

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

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

Gly Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn 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 His Gly Arg Gly Tyr Asn Asp Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile  
                             100                      105                      110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
                             115                      120                      125

<210> 65

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 65

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

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

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

<210> 66

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 66

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 Ile Phe Ser Ala Tyr

                  20                    25                    30

Tyr Ile 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 Arg 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 His Gly Arg Gly Tyr Gly Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

                  100                    105                    110

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

                  115                    120                    125

<210> 67

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 67

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

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

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

35 40 45  
 Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

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

<210> 68

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 68

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 Arg 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 Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Asn 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 His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
 115 120 125



<210> 69

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 69

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

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

                  50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

                  85                    90                    95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

                  100                    105

<210> 70

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 70

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 Ser Ser Phe Pro Asn Ser

                  20                    25                    30

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

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

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Glu Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
 115 120 125

<210> 71

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 71

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

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

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

Tyr Asp 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 Leu Asn Ser Tyr Pro Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 72

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 72

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
 115 120 125

<210> 73

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 73

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

1                    5                    10                    15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Trp  
                          20                    25                    30

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
                          100                    105

<210> 74

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 74

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 Asn Trp  
                          20                    25                    30

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

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

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
                          85                    90                    95

Arg His Gly Arg Gly Tyr Tyr Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110

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

115 120

<210> 75

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 75

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 76

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 76

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 Asn 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 Val Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Glu Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95  
  
 Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile  
                   100                    105                    110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
                   115                    120                    125  
  
 <210> 77  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   polypeptide  
 <400> 77  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                    5                    10                    15  
  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Asp Ile Arg Asp Asp  
                   20                    25                    30  
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
                   35                    40                    45  
 Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
                   50                    55                    60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65                            70                            75                            80

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

85                            90                            95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100                            105

<210> 78

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 78

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 Thr Phe Asn Thr Tyr

20                            25                            30

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

35                            40                            45

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

50                            55                            60

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

65                            70                            75                            80

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

85                            90                            95

Arg His Ser Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile Trp

100                            105                            110

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

115                            120

<210> 79

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 79

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Val

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 80

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 80

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 Asn 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 His Pro Ala Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Asn Pro Ser Phe

50 55 60



Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
65                           70                           75                           80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
                                 85                           90                           95

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile  
                         100                           105                           110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
                  115                           120                           125

<210> 81

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 81

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

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

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

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

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

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

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

<210> 82

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 82

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

65	70	75	80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asp Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile			
	100	105	110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser			
	115	120	125

<210> 83

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 83

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

35 40 45  
 Tyr Gly 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 Ala Asn Ser Phe Pro Leu  
 85 90 95

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

<210> 84

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 84

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 Arg Phe Ala 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 Thr Tyr Pro Gly Asp Ser Glu Thr Arg Tyr Asn Pro Ser Gln  
 50 55 60

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

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
 85 90 95

Arg His Gly Arg Gly Tyr Gly Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile Trp  
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
 115 120

<210> 85

<211

> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 85

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

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

                  50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

                  85                    90                    95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

                  100                    105

<210> 86

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 86

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
 115 120 125

<210> 87

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 87

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 88

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 88

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 Gly Val Ile Ser Ala

20 25 30

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

35

40

45

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

50 55 60

Ser 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 89

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 89

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 Gly Ile Arg Ser Ala

20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 90

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 90

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 91

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 91

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 Gly Val Ile Ser Ala

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Tyr Asp Ala Ser Ile Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu

                  85                    90                    95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

                  100                    105

<210> 92

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 92

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 Gly Ile Arg Ser Ala

                  20                    25                    30



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

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

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

<210> 93

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 93

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 Gly Val Gly Ser Ala  
 20 25 30

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

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

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

<210> 94

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 94

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 Gly Ile Ser Ser Ala

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Tyr Asp Ala Ser Ile Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu

                  85                    90                    95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

                  100                    105

<210> 95

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 95

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 Gly Val Ile Ser Ala

                  20                    25                    30

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

35 40 45  
 Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 96

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 96

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 Gly Ile Arg Ser Ala  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 97

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 97

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 Gly Val Gly Ser Ala

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu

                  85                    90                    95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

                  100                    105

<210> 98

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 98

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 Arg Phe Thr Thr Ser

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg His Gly Leu Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 99

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 99

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

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

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Glu 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 Phe Asn Gly Tyr Pro Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 100

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 100

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

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

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

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

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

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

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

<210> 101

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 101

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

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

20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

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

<210> 102

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 102

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

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

<210> 103

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 103

caggtgcagc tggcgcagag cggcgcggcg gtgaaaaaac ctggcgaaag cctgaaaatt 60  
 agctgcaaag gcagcggcta tcgttttacc acctattgga ttggctgggt gcgtcagatg 120  
 ccgggcaaag gactggaatg gatgggcatt atctatccgg gcgatagcga tacccttac 180  
 agccctagct ttcaggggca ggtgaccatt agcgcgggaa aaagcattag caccgcgtat 240  
 ctgcagtgga gcagcttaaa agcgagcgac accgcgatgt attattgcgc gcgtcatggc 300

ctgggctata atggctatga aggcgcgttt gatatttggg gccaggggac tatggttacc 360  
 gtgagcagcg ctagcaccaa gggceccagc gtgttccctc tggceccag cagcaagagc 420  
 accagcggcg gaaccgccgc cctgggctgc ctggtgaagg actacttccc cgagcccgtg 480  
 accgtgtcct ggaacagcgg cgctctgacc agcggagtgc acaccttccc tgccgtgctg 540  
 cagagcagcg gectgtactc cctgagcagc gtggtgaccg tgcccagcag cagcctgggc 600  
 acccagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagccctcca acaccaaggt ggacaagaag 660  
 gtggagccta agagctgcga caagaccac acctgcctc cctgccccgc ccccagctg 720

ctggcgggac ccagcgtgtt cctgttcct cccaagccca aggacaccct gatgatcagc 780  
 cgcaccccc aggtgacctg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaggacc cagaggtgaag 840  
 ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cacaaccca agaccaagcc tcgggaggag 900  
 cagtacaact ccacctaccg cgtggtgagc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 960  
 aacggcaagg agtacaagt caaggtgagc aacaaggccc tgcccgtcc catcgagaag 1020  
 accatcagca aggccaaggg ccagcccccgg gagcctcagg tgtacacct gecccccagc 1080  
 cgcgacgagc tgaccaagaa ccaggtgagc ctgacctgcc tggtaaggg cttctacccc 1140

tccgacatcg ccgtggagtg ggagagcaac ggccagcctg agaacaacta caagaccacc 1200  
 cctcccgtgc tggacagcga cggcagcttc ttctgtaca gcaagctgac cgtggacaag 1260  
 tcccgtggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgagc cctgcacaac 1320  
 cactacacce agaagagcct gagcctgagc cccgatagt aa 1362

<210> 104



<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 104

```

gccattcaac ttacacaaag tccgagtagt ctcagcgcga gcgtcgggga cgggtaacc      60

ataacttgcc gagccagcca gggcgtctct agcgcattgg catggtatca acaaaaacct      120
ggaaaggctc ccaagctcct catttacgat gctagctccc ttgaatctgg cgtaccatcc      180
cgcttttagtg gcagtgggtc tggaacagac tttactctta caatatcadc cctgcaacca      240
gaagattttg ctacctacta ctgtcaacag tttaatagtt acccactcac attcggcggg      300
ggtacgaaag tagaaataaa gcgaaccgtg gctgcgccta gcgtctttat ctttcccccg      360
agcgatgaac agttgaaatc aggaactgct tctgtggtat gtttgcttaa taatttttac      420
ccacgggaag caaaagtgca gtggaagta gacaatgcgc tccagtccgg caattctcaa      480

gagagtgtga ctgaacagga ttctaaggat agcacttatt cactgtcaag taccttgaca      540
ttgtcaaagg cggactatga gaaacataag gtttacgcct gtgaggtaac acaccaaggg      600
ctcagctcac ctgttacgaa atccttcaat aggggcgagt gt                                642

```

<210> 105

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 105

```

gacatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga actgatttag gctggtatca gcagaaacca      120

gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct      240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt accctctcac tttcggcggga      300
gggaccaagg tggaaatcaa accgaccgtg gccgccccca gcgtgttcat ctccctccc      360
agcgacgagc agctgaagtc tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac      420
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag      480

```

gagagcgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagga 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gctaa 645

<210> 106

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 106

gccatccgga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaaactc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactetca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt acccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acggaccgtg gccgccccca gcgtgttcat ctccctccc 360

agcgacgagc agctgaagtc tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagga 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gctaa 645

<210> 107

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 107

gccatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca acagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ttaaatagtt accctctgac tttcggcgga 300

gggaccaaag tggatatcaa acggaccgtg gccgcccceca gcgtgttcat cttccctccc 360

agcgacgagc agctgaagtc tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagga 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gctaa 645

<210> 108

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 108

aacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagta ggccattagc gattatttag cctggtttca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctct gatctacgat gcatccaatt tggaacaggg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ctaaatagtt acccctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acggaccgtg gccgcccceca gcgtgttcat cttccctccc 360

agcgacgagc agctgaagtc tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagga 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gctaa 645

<210> 109

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 109

gccatccgga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtggggga cagagtcatt 60  
 atcgcttgcc gggcaagtca gggcatcggc ggtgcttttag cctggtatca gcagaaacca 120  
 gggaatgctc ctaaggtcct ggtctatgat gcctccactt tggaaagtgg ggtcccatca 180  
 cggttcagcg gcggtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag ttaaatagtt accctctcac tttcggcgga 300  
 gggaccaagc tggagatcaa acggaccgtg gccgccccca gcgtgttcat cttccctccc 360

agcgacgagc agctgaagtc tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
 ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480  
 gagagcgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagga 600  
 ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gctaa 645

<210> 110

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 110

gacatcgca tgaccagtc tccaccctcc ctgtctgcat ttgtaggga cagagtcacc 60  
 atcaattgcc gggcaagtca gggcattatc agttcttttag cctggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180  
 aggttcagt gcaagtgatc tgggacagat ttactctca ccatccgag cctgcagcct 240  
 gaagattttg ccaattatta ctgtcaacag ttaaatagtt accctctcac tttcggcgga 300  
 gggaccaagc tggagatcaa acggaccgtg gccgccccca gcgtgttcat cttccctccc 360  
 agcgacgagc agctgaagtc tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480  
 gagagcgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagga 600  
 ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gctaa 645

<210> 111

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 111

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcgt ctgttgaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgctttag cctggtatca gcagaaagca 120

gggaaagctc ctaaagtctc gatctctgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca gcatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatggtt acccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaaag tggatatcaa acggaccgtg gccgccccca gcgtgttcat ctccctccc 360

agcgacgagc agctgaagtc tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caactctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagga 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gctaa 645

<210> 112

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 112

gccatccgga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tttaatagtt acccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagc tggagatcaa acggaccgtg gccgccccca gcgtgttcat ctccctccc 360

agcgacgagc agctgaagtc tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caactctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagga 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gctaa 645

<210> 113

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 113

aacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctacat ccgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattggc acttctttag cctggtatca gcagaagcca 120

gggaagcctc ctaagttact gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggctcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactetca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tctaatagtt atccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa acggaccgtg gccgccccca gcgtgttcat ctccctccc 360

agcgacgagc agctgaagtc tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagga 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gctaa 645

<210> 114

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 114

gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gacattggc gactatttga cttggtatca gcagaaacca 120

ggcaaagccc ctaaggtcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccacca 180

aggttcagtg gcagtggttc tgggacagat ttactctca ccgtcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt acccctcac ttctggcgga 300

gggaccaage tggagatcaa acggaccgtg gccgccccca gcgtgttcat cttccctccc 360

agcgacgagc agctgaagtc tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagga 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gctaa 645

<210> 115

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 115

gacatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacgtgcc gggcaagta gggcgtagg agtactttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaagctct gatctatgat gcctccattt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtgatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatggtt accctctcac ttctggccaa 300

gggacacgac tggagattaa acggaccgtg gccgccccca gcgtgttcat cttccctccc 360

agcgacgagc agctgaagtc tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagga 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gctaa 645

<210> 116

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 116

gatattgtga tgactcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ttaaatagtt accctctcac tttcggcgga 300  
 gggaccaagc tggagatcaa acggaccgtg gccgccccca gcgtgttcat cttccctccc 360

agcgacgagc agctgaagtc tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
 ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480  
 gagagcgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagggga 600  
 ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gctaa 645

<210> 117

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 117

gacatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgcc gggccagtca gggcattagc agtttttag cctggtatca gcaaaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtgcac tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatggtt accctctcac tttcggcgga 300  
 gggaccaagg tggagatcaa acggaccgtg gccgccccca gcgtgttcat cttccctccc 360  
 agcgacgagc agctgaagtc tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480  
 gagagcgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagggga 600  
 ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gctaa 645

<210> 118



<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 118

```

gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattggc agtgctttag cctggtatca gcagaaacca      120
gggataggtc ctaagctcct gatctatgat gcctcaactt tggaaagtgg ggtcccagca      180
aggttcagcg gcagtggatc taggacagat ttactctca ccatcaccag cctgcagcct      240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ttaaatggtt accctctcac ttcggcgga      300
gggaccaagc tggagatcaa acggaccgtg gccgccccca gcgtgttcat ctccctccc      360
agcgacgagc agctgaagtc tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caactctac      420
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag      480

gagagcgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc      540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagga      600
ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gctaa                      645

```

<210> 119

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 119

```

gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattacc agtgctttag cctggtatca ggagaaacca      120

gggaaagctc ctaacctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccacatca      180
aggttcagcg gcagtggata tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct      240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctctcac ttcggcgga      300
gggaccaaag tggatatcaa acggaccgtg gccgccccca gcgtgttcat ctccctccc      360
agcgacgagc agctgaagtc tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caactctac      420
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag      480

```

gagagcgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagga 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gctaa 645

<210> 120

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 120

cagatccagt tggtagcagtc tggacctgag ctgaggaagc ctggcgagtc agtgaagatc 60

tcttcaagg ctctggata tacctcaca gactatgcaa tgtattgggt gaaacaggct 120

ccaggaagg gcttgaagtg gatgggctgg atcaacacct atactgggaa gccaacatat 180

gctgatgact tcaaaggacg atttgtcttc tctttggaag cctctgcca cactgcaaat 240

ttgcagatca gcaacctcaa aatgaggac acggctacat atttctgtgc aagagcccgc 300

ggattagtcg atgactatgt tatggatgcc tggggtcaag ggacttcagt cactgtctcc 360

tct 363

<210> 121

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 121

agctatgagc tgatccaacc accttcggca tcagtcactc tgggaatac tgtctcactc 60

acttgtgtcg gagatgaatt atcaaaaaga tatgctcagt ggtatcaaca aaagccagac 120

aagaccattg tgtccgtgat atacaagat agtgagcggc cctcaggcat ctctgaccga 180

ttctctgggt ccagctccgg gacaacagcc actctgacaa tccatggcac cctggctgag 240

gatgaggctg attattactg tttgtcaaca tatagtgatg ataatctccc tgttttcggt 300

ggtggaacca agctcactgt ccta 324

<210> 122

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 122

```

gaagtccagc tgcagcagta tggggctgag cttgggaaac ctgggacctc agtcaggttg      60
tcttgcaagg ttcttgcta taacattagg aatacctaca ttcactgggt gaatcagagg      120
cctggagagg gcctggaatg gataggaagg attgactcta caaacggaaa tactatatct      180
gctgagaaat tcaaaaccaa ggccacactg actgcagata catcgtccca cacagcctac      240
ttgcagttca gccaaactgaa atctgacgac acagcaatct atttttgtgc tctgaactat      300
gagggatatg cggattattg gggccagga gtcatggtca caggctcctc c                351

```

<210> 123

<211> 318

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 123

```

gacatccaga tgaccagtc tccttcattc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcact      60
atcaactgca aagcaagtc gaatattaac aagtacttaa actggtatca gcaaaaggtt      120
ggagaagctc ccaaagcct gatatttaag acaaacagtt tgcaaacggg catcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tggaacagat tatacactca ccatcagcag cctgcagact      240
gaagatgttg ccacatattt ctgctttcag tataacattg ggtacacgtt tggagctggg      300
accaagtggt agctgaaa                318

```

<210> 124

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 124

```

gaggtgcagc ttcaggagtc aggacctggc cttgtgaaac cctcacagtc actctcctc      60

```

acctgttcgg tcactggata ctccatttcc agtaattata gatggaactg gatccggaag 120  
 ttcccaggaa ataaagtgga gtggatggga tatataaaca gtgcaggcag tactaactac 180  
 aatccgtctc tcaaaagtcg aatctccatg actagagaca catccaagaa tcagttcttc 240  
 ctgcaggatga acictgtaac aactgaggac acagccactt attactgtgc gagatcccta 300

agagggtata ttacggatta ttcaggcttc tttgattact ggggccaagg agtcatggtc 360  
 acagtctcct ca 372

<210> 125

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 125

gatatccgga tgacacagtc tccagcttcc ctgtctgcat ctctgggaga gactgtcaac 60  
 atcgaatgtc tagcaagtga ggacatttcc agtgatttag catggtatca gcagaagcca 120  
 gggaaatctc ctcaactcct gatctataat gcaaatagct tgcaaaatgg ggtcccttca 180

cggtttagtg gcagtggatc tggcacacgg tattctctca aaataaacag cctgcaatct 240  
 gaagatgtcg cgacttattt ctgtcaacaa tataagaatt atccgctcac gttcggttct 300  
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 126

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 126

gaagtccagc tgcagcagta tgggctgag cttgggaaac ctgggacctc agtcaggttg 60  
 tcttgaagc tttctggcta taagattagg aatacctaca tacactgggt gaatcagagg 120

cctggaaagg gcctggaatg gattgggagg attgatcctg caaatggaaa tactatctat 180  
 gctgagaagt tcaaaagcaa ggttactg actgcagata catcgtcca cacagcctac 240  
 atgcaactca gccaaactgaa atctgacgac acagcactct atttttgtgc tatgaactac 300  
 gaagggtatg aggattactg gggccaagga gtcatggtca cagtctctc a 351

<210> 127

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 127

gacatccaga tgaccagtc tcttcattc ctgtctgcat ctgtgggaga cagcgtcact 60

atcaactgca aagcaagtc gaatattaac aagtacttaa attggtatca gcaaaagctt 120

ggagaagctc ccaaagcct gatacataaa acagacagtc tgcaaacggg catcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tggtagatc tacacactca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg ccacatactt ctgctttcag tataagagtg ggttcatggt tggagctggg 300

accaagctgg aactgaaa 318

<210> 128

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 128

cagatccagt tggtagcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagtc agtgaagatc 60

tcttgaagg cctctgggta tacctcaca gactatgcag tgtactgggt gatacaggct 120

ccaggaaagg gcttgaagtg gatgggctgg atcaaacct atactgggaa gccaacatat 180

gccgatgact tcaaaggac gtttctctc tctttgaaa cctctgccag cactgcaaat 240

ttgcagatca gcaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc aagaggagcg 300

ggcatgacta aggactatgt tatggatgcc tggggtcgag gggttttagt cactgtctcc 360

tca 363

<210> 129

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 129

agctatgagc tgatccaacc accttcggcg tcagtcactc tgggaatac tgtctcactc 60  
 acttgtgtcg gagatgaatt atcaaaaaga tatgctcagt ggtatcaaca aaagccagac 120  
 aagaccattg tgtccgtgat atacaagat agtgagcggc cctcagacat ctctgaccga 180  
 ttctctggtt ccagctccgg gacaacagcc actctgacaa tccatggcac cctggctgag 240  
 gatgaggctg attattactg tttgtcaaca tatagtgatg ataatctccc tgttttcggt 300

ggtggaacca agctcactgt ccta 324

<210> 130

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 130

caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtgcagc cctcacagac cctgtctctc 60  
 acctgcactg tctctggatt ctattaacc agctatcttg ttcactgggt tcgacagcct 120  
 ccaggaaaaa ctctggagtg ggtgggatta atgtggaatg atggagacac atcatataat 180  
 tcagctctca aatcccact gagcatcagc agggacacct ccaagagcca agttttctta 240

aagatgcaca gtcttcaagc tgaggacaca gccacttact actgtgccag agagagcaac 300

ttgggattta ctactgggg ccacggcact ctggtcactg tctcttca 348

<210> 131

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 131

gacatccaga tgacacagtc tectgcctcc ctgtctgctt ctctggaaga aattgtcacc 60  
 atcacctgca aggcaagcca gggcattgat gatgacttat catggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaatctc ctcaactcct gatctatgat gtaaccagat tggcagatgg ggtcccatca 180

cggttcagcg gcagtagatc tggcacacag tattctctta agatcagcag accacaggtt 240

gctgattctg gaatctatta ctgtctgcag agttacagta ctccgtacac gtttgagct 300  
 gggaccaagc tggaaactgaa a 321  
 <210> 132  
 <211> 351  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide  
 <400> 132  
 gaagtcacg tgcagcagta tggggctgag cttgggaaac ctgggacctc agtcaggttg 60  
 tcttgcaagg tttctggcta taacattagg aatactaca ttcactgggt gcatcagagg 120  
  
 cctggagagg gcctggaatg gataggaagg attgaccta caaacgaaa tactatatct 180  
 gctgagaagt tcaaaagcaa ggccacactg actgcagata catcgtcaa tacagcctac 240  
 atgcagtta gccaaactgaa atctgacgac acagcaatct atttttgtgc tatgaactac 300  
 gaagggtatg cggattattg gggccaagga gtcattgtca cagtctcctc c 351  
 <210> 133  
 <211> 318  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide  
 <400> 133  
 gacatccaga tgacceagtc tccttcattc ctgtctgcat ctgtgggaga cagactcact 60  
  
 atcaactgca aagcaagtca gaatattaac aagtacttaa actggtatca gcaaaagctt 120  
 ggagaagctc ccaaagcct gatatttaag acaaacagtt tgcaaacggg catcccatca 180  
 aggttcagtg gcagtggatc tggaacagat tacacactca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagatgttg ccacatattt ctgctttcag tataacattg ggttcacgtt tggagctggg 300  
 accaagctgg agctgaaa 318  
 <210> 134  
 <211> 372  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 134

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggtggagc ttagtgcagt ctggaagtc cetaaaactc 60  
 tcctgtgcag cctcaggatt cactgtcagt gactattaca tggcctgggt cgccaggct 120  
 ccaacgaagg ggctggagtg ggtcgcaacc attaattatg atggtagtac cacttaccat 180  
 cgagactccg tgaagggccg attcactatc tccaggata atgcaaaaag caccctatac 240  
 ctgcaaatgg acagtctcgc gtctgaggac acggccactt attactgtgc aagacatggg 300  
 gactatgggt atcactacgg ggcctattat ttgattact ggggccaagg agtcatggtc 360  
 acagtctcct ca 372

<210> 135

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 135

gacattgtct tgaccagtc tcctgctttg gctgtgtctc tggggcagag ggccactatc 60  
 tcctgtaggg ccagccagac tgtcagttta tctggatata atcttataca ctggtaccaa 120  
 cagagaacag gacagcaacc caaactctc atctatctg catcaatct agcacctggg 180  
 atccctgcca gggtcagtg cagtgggtct gggacagact tcaccctcac catcagccct 240  
 gtgcagtctg atgatattgc aacctattac tgtcagcaga gtagggagtc gtggacgttc 300  
  
 ggtggaggca ccaacttga aatgaag 327

<210> 136

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 136

cagatccagt tggtagctc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagtc agtgaagatc 60  
 tcctgcaagg ctctgggta tacctcaca gactatgcaa tacactgggt gaaacaggct 120  
 ccaggacagg gcttgaggtg gatggcctgg atcaacaccg aaactgggaa gcctacatat 180



gctgatgact tcaaaggacg gtttgtcttc tctttggagg cctctgccag cactgcacat 240

ttgcagatca gcaacctcaa aatgaggac acggctacat tttctgtgc aggcgggtcc 300

cattggtttg cttactgggg ccaaggcact ctggtcactg tctcttca 348

<210> 137

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 137

agctatgagc tgatccaacc accttcagca tctgtcactc tggaaaatac tgtctcaatc 60

acttgttctg gagatgaatt atcaaacaaa tatgctcatt ggtatcaaca aaagccagac 120

aagaccattt tggaaagtgat ctacaacgat agtgagcggc cctcaggcat ctctgaccga 180

ttctctgggt ccagctcagg gacaacagcc attctcacia tccgtgatgc ccaggetgag 240

gatgaggctg attattactg tttgtcaaca tttagtgatg atgatctccc tattttcggg 300

ggtggcacca agctcactgt ccta 324

<210> 138

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 138

agctatgagc tgatccaacc accttcaaca tcagtcactc tgggaaatac tgtctcactc 60

acctgtgttg gaaatgaatt accaaaaaga tatgcttatt ggtttcaaca aaagccagac 120

cagtccattg tgagactgat atatgacgat gacaggcggc cctcaggcat ctctgaccga 180

ttctctgggt ccagctctgg gacaacagcc actctgacaa tccgtgacgc ccaggetgag 240

gatgaggctt attattactg tcactcaaca tatactgatg ataaagtccc tattttcggg 300

ggtggaacca agctcactgt ccta 324

<210> 139

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 139

gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttagtgcagc ctggaaggtc catgaaactc 60

tcctgtaagg cctcaggatt cactttcagt aactatgaca tggcctgggt cgcaggct 120

ccaacgaggg gtctggagtg ggtcgcatcc attagttatg atggtattac cgcttactat 180

cgagactccg tgaagggccg attcactatc tccagagaga atgcaaaaag caccctatac 240

ctgcaattgg tcagtctgag atctgaggac acggccactt attactgtac aacagagggg 300

ggttatgtgt actccggacc aactacttt gattactggg gccaaggagt catggtcaca 360

gtctcctca 369

<210> 140

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 140

gacattcaga tgaccagtc tccatcctcc atgtctgtgt ctctgggaga cacagtcact 60

attacttgcc gggcaagtc ggacgttggg atttttgtaa attggttcca gcagaaacca 120

gggagatctc ctaggcgtat gatttatcgt gcaacgaact tggcagatgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtaggtc tggatcagat tattctctca ccatcagcag cctggagtct 240

gaagatgtgg cagactatca ctgtctacag tatgatgagt ttcctcggac gttcgggtgga 300

ggcaccaagc tgaattgaa a 321

<210> 141

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 141

gaagtccagc tgcagcagta tgggctgag cttgggaac ctgggacctc agtcaggttg 60

tcttgcaagg ttictggcta taagattagg aatacctaca tacactgggt gaatcagagg 120  
 cctggaaagg gcctggaatg gataggagg attgatcctg caaatggaaa tactatata 180  
 gctgagaagt tcaaaagcaa ggttacactg actgcagata catcgtccaa cacagcctac 240  
 atgcaactca gcccaactgaa atctgacgac acagactct atttttgtgc tatgaactac 300

gaagggtatg aggattactg gggccaagga gtcatggtca cagtctctc a 351

<210> 142

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 142

gacatccaga tgaccagtc tccttcattc ctgtctgcat ctgtgggaga cagcgtcact 60  
 atcaactgca aagcaagtca gaatattaat aagtatttaa actggtatca gcaaaagctt 120  
 ggagaagctc ccaaacgct gatacataaa acaaacagtt tgcaaccggg cttcccatca 180  
 aggttcagtg gcagtggatc tggtagatg tacacactca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg ccgcatattt ctgctttcag tataacagtg ggttcacgtt tggagctggg 300

accaagctgg aactgaaa 318

<210> 143

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 143

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 Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 144

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 144

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

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

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

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

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

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

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

<210> 145

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 145

Asn Tyr Trp Ile Gly

1                    5

<210> 146

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 146

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

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 147

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 147

His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

1                    5                    10

<210> 148

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 148

Arg Ser Ser Gln Gly Ile Arg Ser Asp Leu Gly

1                    5                    10

<210> 149

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 149

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr

1                    5

<210> 150

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 150

Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro Leu Thr

1                    5

<210> 151

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 151

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

100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 152

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 152

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

20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45  
 Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Gly Tyr Pro Ile

85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 153

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 153

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Leu Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 154

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 154

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Asp Ser Leu Ala

1                    5                    10

<210> 155

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 155

Gln Gln Leu Asn Gly Tyr Pro Ile Thr

1                    5

<210> 156

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



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

polypeptide

<400> 156

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50                    55                    60

Ser 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 Leu Asn Gly Tyr Pro Ile

85                    90                    95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100                    105

<210> 157

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 157

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1                    5                    10

<210> 158

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 158

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

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

<210> 159

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 159

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Leu Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
 1                    5                    10                    15  
 Gly

<210> 160

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 160

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 Asn 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 Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95  
 Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile  
                   100                    105                    110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                   115                    120

<210> 161

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 161

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Ala Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Arg 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 Gln Val Thr Ile Ser Ala Gly 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 His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 162

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 162

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu  
 85 90 95

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

<210> 163

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 163

Thr Tyr Trp Ile Gly

1                    5

<210> 164

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 164

Arg Ala Ser Gln Gly Val Ile Ser Ala Leu Ala

1                    5                    10

<210> 165

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 165

Asp Ala Ser Ile Leu Glu Ser

1                    5

<210> 166

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 166

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1                    5  
 <210> 167  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 167  
 Arg Ala Ser Gln Gly Val Gly Ser Ala Leu Ala  
 1                    5                    10

<210> 168  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 168  
 Asp Ala Ser Thr Leu Glu Ser  
 1                    5

<210> 169  
 <211> 330  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 169  
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

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

50                      55                      60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
  
 65                      70                      75                      80  
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
                                  85                      90                      95  
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
                                  100                      105                      110  
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
                                  115                      120                      125  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
  
 130                      135                      140  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145                      150                      155                      160  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
                                  165                      170                      175  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
                                  180                      185                      190  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
  
 195                      200                      205  
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
                                  210                      215                      220  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 225                      230                      235                      240  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
                                  245                      250                      255  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
  
 260                      265                      270  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
                                  275                      280                      285  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 290                      295                      300

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

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

<210> 170

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 170

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
 1                                    5                                    10                                    15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
     20                                    25                                    30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
     35                                    40                                    45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65                                    70                                    75                                    80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
     85                                    90                                    95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
     100                                    105                                    110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
     115                                    120                                    125

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

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145                                    150                                    155                                    160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu



165 170 175  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 180 185 190  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 195 200 205  
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 210 215 220  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 225 230 235 240

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 305 310 315 320  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325 330

<210> 171

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 171

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

20 25 30  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
  
 85 90 95  
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 100 105 110  
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 115 120 125  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 130 135 140  
 Val Val Val Cys Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
  
 145 150 155 160  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 165 170 175  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 180 185 190  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 195 200 205  
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
  
 210 215 220  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 225 230 235 240  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 245 250 255  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 172

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 172

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 130 135 140  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145 150 155 160  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 165 170 175  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 180 185 190  
  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 195 200 205  
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 210 215 220  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 225 230 235 240  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 245 250 255  
  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 260 265 270  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 275 280 285  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 290 295 300  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr  
 305 310 315 320  
  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325 330  
 <210> 173  
 <211> 330  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<400> 173

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
                   20                    25                    30  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
                   35                    40                    45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
                   50                    55                    60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65                    70                    75                    80  
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
                   85                    90                    95  
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
                   100                    105                    110  
 Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
                   115                    120                    125  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
                   130                    135                    140  
 Val Val Val Cys Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145                    150                    155                    160  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
                   165                    170                    175  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
                   180                    185                    190  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
                   195                    200                    205  
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
                   210                    215                    220  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
                   225                    230                    235                    240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
                   245                  250                  255  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
                   260                  265                  270  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
                   275                  280                  285  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
  
                   290                  295                  300  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 305                  310                  315                  320  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   325                  330  
 <210> 174  
 <211> 330  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           polypeptide  
 <400> 174  
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
 1                  5                  10                  15  
  
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
                   20                  25                  30  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
                   35                  40                  45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
                   50                  55                  60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65                  70                  75                  80  
  
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
                   85                  90                  95  
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

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

<210> 175

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 175

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 Asn Tyr

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

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

                  50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

                  85                    90                    95

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

                  100                    105                    110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

                  115                    120                    125

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

                  130                    135                    140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145                    150                    155                    160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

                  165                    170                    175

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

                  180                    185                    190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

                  195                    200                    205



Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys  
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu  
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 176

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 176

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 Asn Tyr

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

100                    105                    110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115                    120                    125

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

130                    135                    140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145                    150                    155                    160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165                    170                    175

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

180                    185                    190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val  
 195 200 205  
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys  
 210 215 220  
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala  
 225 230 235 240  
 Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
 245 250 255  
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
 260 265 270  
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
 275 280 285  
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
 290 295 300  
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
 305 310 315 320  
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
 325 330 335  
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
 340 345 350  
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
 355 360 365  
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
 370 375 380  
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
 385 390 395 400  
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
 405 410 415  
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
 420 425 430  
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435                                  440                                  445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 177

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 177

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

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65                                  70                                  75                                  80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
                                         85                                  90                                  95  
 Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile  
                                         100                                  105                                  110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
                                         115                                  120                                  125

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys  
 210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala  
 225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
 245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Cys Val  
 260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
 275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
 290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
 305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
 325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
 340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
 355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
 370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
 385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
 405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430  
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
 435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 178

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 178

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 Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 165 170 175  
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190  
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val  
 195 200 205  
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys  
 210 215 220  
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala  
 225 230 235 240  
 Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
 245 250 255  
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Cys Val  
 260 265 270  
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
 275 280 285  
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
 290 295 300  
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
 305 310 315 320  
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
 325 330 335  
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
 340 345 350  
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
 355 360 365  
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
 370 375 380  
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
 385 390 395 400  
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415  
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430  
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445  
 Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 179

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 179

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg His Gly Leu Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 120 125

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



130	135	140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val		
145	150	155
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe		
	165	170
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val		
	180	185
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val		
195	200	205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys		
210	215	220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu		
225	230	235
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr		
	245	250
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val		
260	265	270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val		
275	280	285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		
290	295	300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		
305	310	315
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		
	325	330
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
340	345	350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln		
355	360	365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
370	375	380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
 385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
 405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
 420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
 435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys  
 450

<210> 180

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 180

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg His Gly Leu Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 120 125  
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly  
 130 135 140  
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 145 150 155 160  
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 165 170 175  
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190  
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val  
 195 200 205  
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys  
 210 215 220  
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala  
 225 230 235 240  
 Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
 245 250 255  
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
 260 265 270  
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
 275 280 285  
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
 290 295 300  
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
 305 310 315 320  
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
 325 330 335  
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
 340 345 350  
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

355 360 365  
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

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

435 440 445  
Leu Ser Pro Gly Lys  
450  
<210> 181  
<211> 453  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide  
<400> 181  
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 Arg Phe Thr Thr Ser  
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 Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Leu Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

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

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
 340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
 355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
 370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
 385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
 405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
 420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
 435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys  
 450

<210> 182

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 182

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 Arg Phe Thr Thr Ser  
 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 Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg His Gly Leu Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 120 125  
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly  
 130 135 140  
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 145 150 155 160  
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 165 170 175  
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190  
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val  
 195 200 205  
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys  
 210 215 220  
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala  
 225 230 235 240  
 Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
 245 250 255  
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Cys Val  
 260 265 270  
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
 275 280 285  
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
 290 295 300  
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305                    310                    315                    320  
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
  
                          325                    330                    335  
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
                          340                    345                    350  
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
                          355                    360                    365  
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
                          370                    375                    380  
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
  
 385                    390                    395                    400  
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
                          405                    410                    415  
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
                          420                    425                    430  
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
                          435                    440                    445  
 Leu Ser Pro Gly Lys  
                          450  
  
 <210  
 > 183  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                          polypeptide  
 <400> 183  
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
                          20                    25                    30  
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln



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

<210> 184

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 184

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

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

115                                      120                                      125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130                                      135                                      140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145                                      150                                      155                                      160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165                                      170                                      175  
  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180                                      185                                      190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195                                      200                                      205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210  
 <210> 185  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
    polypeptide  
 <400> 185  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
  
 1                                      5                                      10                                      15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Ser Ala  
 20                                      25                                      30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35                                      40                                      45  
 Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50                                      55                                      60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Gly Tyr Pro Leu  
 85                                      90                                      95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210  
 <210> 186  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 1  
 Thr Ser Trp Ile Gly  
 1 5  
 <210> 187  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 3

His Gly Leu Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

1                    5                    10

<210> 188

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 4

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Ser Ala Leu Ala

1                    5                    10

<210> 189

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 6

Cys Gln Gln Leu Asn Gly Tyr Pro Leu Thr

1                    5                    10