



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년03월16일

(11) 등록번호 10-1838698

(24) 등록일자 2018년03월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)

C12N 15/13 (2006.01) C12N 5/10 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7031635

(22) 출원일자(국제) 2011년05월04일

심사청구일자 2016년04월20일

(85) 번역문제출일자 2012년12월03일

(65) 공개번호 10-2013-0108078

(43) 공개일자 2013년10월02일

(86) 국제출원번호 PCT/US2011/035231

(87) 국제공개번호 WO 2011/140249

국제공개일자 2011년11월10일

(30) 우선권주장

61/331,177 2010년05월04일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

US20070072797 A1

WO2009026303 A1

WO2009112245 A1

Blood 73(7): 1786-1793(1989.5.15.)

(73) 특허권자

파이브 프라임 테라퓨틱스, 임크.

미국 94080 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코 투
코포레이트 드라이브

(72) 발명자

옹, 저스틴

미국 94080 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코 투
코포레이트 드라이브 파이브 프라임 테라퓨틱스,
임크.

바스퀘즈, 맥시밀리아노

미국 94080 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코 투
코포레이트 드라이브 파이브 프라임 테라퓨틱스,
임크.

(74) 대리인

양영준

전체 청구항 수 : 총 31 항

심사관 : 조경주

(54) 발명의 명칭 CSF1R에 결합하는 항체들

(57) 요 약

CSF1R에 결합하는 항체들을 제공한다. CSF1R에 결합하는 항체들을 형성할 수 있는 항체의 중쇄 및 경쇄를 또한 제공한다. CSF1R에 대한 항체들을 인코드하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 항체 중쇄 및 경쇄를 인코드하는 폴리뉴클레오티드를 또한 제공한다. CSF1R에 대한 항체들을 이용한 치료 방법을 제공한다. 이러한 방법들은 류마티즈성 관절염, 골 상실, 그리고 다발성 경화증의 치료 방법들을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

명세서

청구범위

청구항 1

- (a) 서열 번호: 9의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 10의 서열을 포함하는 경쇄;
- (b) 서열 번호: 11의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 경쇄;
- (c) 서열 번호: 13의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 14의 서열을 포함하는 경쇄;
- (d) 서열 번호: 39의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 46의 서열을 포함하는 경쇄;
- (e) 서열 번호: 40의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 46의 서열을 포함하는 경쇄;
- (f) 서열 번호: 41의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 46의 서열을 포함하는 경쇄;
- (g) 서열 번호: 39의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 47의 서열을 포함하는 경쇄;
- (h) 서열 번호: 40의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 47의 서열을 포함하는 경쇄;
- (i) 서열 번호: 41의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 47의 서열을 포함하는 경쇄;
- (j) 서열 번호: 42의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 48의 서열을 포함하는 경쇄;
- (k) 서열 번호: 42의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 49의 서열을 포함하는 경쇄;
- (l) 서열 번호: 42의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 50의 서열을 포함하는 경쇄;
- (m) 서열 번호: 43의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 48의 서열을 포함하는 경쇄;
- (n) 서열 번호: 43의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 49의 서열을 포함하는 경쇄;
- (o) 서열 번호: 43의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 50의 서열을 포함하는 경쇄;
- (p) 서열 번호: 44의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 51의 서열을 포함하는 경쇄;
- (q) 서열 번호: 44의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 경쇄;
- (r) 서열 번호: 45의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 51의 서열을 포함하는 경쇄; 또는
- (s) 서열 번호: 45의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 경쇄

를 포함하는, 중쇄와 경쇄를 포함하는, 인간 콜로니 자극 인자 1 수용체 (CSF1R)에 결합하는 단리된 항체.

청구항 2

- (a) 서열 번호: 15의 서열을 갖는 중쇄 (HC) CDR1, 서열 번호: 16의 서열을 갖는 HC CDR2 및 서열 번호: 17의 서열을 갖는 HC CDR3을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호: 18의 서열을 갖는 경쇄 (LC) CDR1, 서열 번호: 19의 서열을 갖는 LC CDR2 및 서열 번호: 20의 서열을 갖는 LC CDR3을 포함하는 경쇄;
- (b) 서열 번호: 21의 서열을 갖는 중쇄 (HC) CDR1, 서열 번호: 22의 서열을 갖는 HC CDR2 및 서열 번호: 23의 서열을 갖는 HC CDR3을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호: 24의 서열을 갖는 경쇄 (LC) CDR1, 서열 번호: 25의 서열을 갖는 LC CDR2 및 서열 번호: 26의 서열을 갖는 LC CDR3을 포함하는 경쇄; 또는
- (c) 서열 번호: 27의 서열을 갖는 중쇄 (HC) CDR1, 서열 번호: 28의 서열을 갖는 HC CDR2 및 서열 번호: 29의 서열을 갖는 HC CDR3을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호: 30의 서열을 갖는 경쇄 (LC) CDR1, 서열 번호: 31의 서열을 갖는 LC CDR2 및 서열 번호: 32의 서열을 갖는 LC CDR3을 포함하는 경쇄

를 포함하는, 중쇄와 경쇄를 포함하는, 인간 CSF1R에 결합하는 단리된 항체.

청구항 3

- (a) 서열 번호: 53의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 60의 서열을 포함하는 경쇄;

- (b) 서열 번호: 53의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 61의 서열을 포함하는 경쇄; 또는
- (c) 서열 번호: 58의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 65의 서열을 포함하는 경쇄
를 포함하는, 중쇄와 경쇄를 포함하는, 인간 CSF1R에 결합하는 단리된 항체.

청구항 4

- (a) 서열 번호: 53의 서열로 구성된 중쇄와 서열 번호: 60의 서열로 구성된 경쇄;
- (b) 서열 번호: 53의 서열로 구성된 중쇄와 서열 번호: 61의 서열로 구성된 경쇄; 또는
- (c) 서열 번호: 58의 서열로 구성된 중쇄와 서열 번호: 65의 서열로 구성된 경쇄
를 포함하는, 중쇄와 경쇄를 포함하는, 인간 CSF1R에 결합하는 단리된 항체.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 인간 CSF1R 및 게잡이원숭이 CSF1R 둘 다에 결합하는 단리된 항체.

청구항 6

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 인간 CSF1R에 대한 리간드 결합을 차단하는 단리된 항체.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 인간 CSF1R에 대한 인간 CSF1 결합을 차단하는 단리된 항체.

청구항 8

청구항 6에 있어서, 인간 CSF1R에 대한 인간 IL34 결합을 차단하는 단리된 항체.

청구항 9

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 리간드-유도된 인간 CSF1R 인산화를 억제하는 단리된 항체.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 인간 CSF1-유도된 인간 CSF1R 인산화를 억제하는 단리된 항체.

청구항 11

청구항 9에 있어서, 인간 IL34-유도된 인간 CSF1R 인산화를 억제하는 단리된 항체.

청구항 12

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 키메라 항체 또는 인간화된 항체인 단리된 항체.

청구항 13

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, Fab, Fv, scFv, Fab' 및 (Fab')₂로부터 선택되는 단리된 항체.

청구항 14

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, IgA, IgG 및 IgD로부터 선택되는 단리된 항체.

청구항 15

청구항 14에 있어서, IgG인 단리된 항체.

청구항 16

청구항 15에 있어서, IgG4인 단리된 항체.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 적어도 하나의 IgG4 중쇄 불변 영역 안에 S241P 돌연변이를 포함하는 단리된 항체.

청구항 18

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 1nM 미만의 친화력 (K_d)으로 인간 CSF1R에 결합하는 단리된 항체.

청구항 19

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 인간 CSF1 또는 인간 IL34 존재하에서 단핵세포 증식 및/또는 생존 반응을 억제하는 단리된 항체.

청구항 20

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항의 항체를 코딩하는 단리된 핵산.

청구항 21

청구항 20의 핵산을 포함하는 숙주 세포.

청구항 22

청구항 21에 있어서, 진핵생물 숙주 세포인 숙주 세포.

청구항 23

청구항 22에 있어서, 포유동물 숙주 세포인 숙주 세포.

청구항 24

청구항 23에 있어서, CHO 세포, 293 세포, NSO 세포 및 PER.C6 세포로부터 선택되는 숙주 세포.

청구항 25

청구항 24에 있어서, 293-6E 세포 또는 DG44 세포인 숙주 세포.

청구항 26

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항의 항체를 포함하는, 다발성 경화증을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 27

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항의 항체를 포함하는, 류마티즈성 관절염을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 28

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항의 항체를 포함하는, 골용해성 골 상실을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 골용해성 골 상실이 골다공증, 전이-유도된 골용해성 골 상실 및 류마티즈성 관절염-유도된 골 상실로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 30

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항의 항체를 포함하는, 암을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 31

청구항 30에 있어서, 암이 유방암, 전립선암, 자궁내막암, 방광암, 신장암, 식도암, 편평세포 암종, 포도막 흑색종, 여포성 림프종, 신장 세포 암종, 자궁경부암, 난소암, 폐암, 결장직장암, 뇌암, 췌장암, 두경부암, 간암, 백혈병, 임파종, 호지킨 질환, 다발성 골수종, 흑색종, 성상세포종, 위암, 및 폐 선종으로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2010년 5월 4일자로 제출된 미국 출원 번호 61/331,177의 이익을 청구하며, 임의의 목적으로 이의 전문이 여기에 참고자료로 통합된다.

기술분야

[0003] CSF1R에 결합하는 항체들을 제공한다. CSF1R에 결합하는 항체들을 형성할 수 있는 항체 중쇄 및 경쇄를 또한 제공한다. 더우기, 하나 이상의 특정 상보성 결정 영역들 (CDRs)을 포함하는 항체들, 중쇄, 및 경쇄를 제공한다. CSF1R에 대한 항체들을 인코드하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 항체 중쇄 또는 경쇄들을 인코드하는 폴리뉴클레오티드를 또한 제공한다. CSF1R에 대한 항체들을 이용한 치료 방법들을 제공한다. 이러한 방법들은 류마티즈성 관절염, 골 상실, 그리고 다발성 경화증을 치료하는 방법들을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

배경 기술

[0004] 콜로니 자극 인자 1 수용체 (여기에서 CSF1R로 언급함; 또한 당분야에서 FMS, FIM2, C-FMS, 및 CD115로도 언급됨)는 티로신 키나제 활성을 보유한 N-말단 세포외 도메인 (ECD)과 C-말단 세포내 도메인을 가진 단일-통과 (single-pass) 막통과 수용체다. CSF1의 리간드 결합 또는 CSF1에 인터루킨 34 리간드 (여기에서 IL34라고 칭함; *Lin et al., Science 320: 807-11 (2008)*)의 결합은 수용체 이량체화(dimerization), CSF1R 단백질 티로신 키나제 활성의 상향조절, CSF1R 티로신 잔기들의 인산화, 그리고 하류 신호생성 사건들로 이어진다. CSF1 및 IL34는 모두 단핵세포 생존, 증식, 그리고 대식세포로의 분화를 촉진한다.

[0005] 많은 종양 세포들은 CSF1를 분비하는 것으로 밝혀졌는데, CSF1는 CSF1R을 통하여 단핵세포/대식세포들을 활성화 시킨다. 종양에서 CSF1의 수준은 종양에서 종양-연합된 대식세포 (TAMs)의 수준과 관련있는 것으로 나타났다. 더 높은 수준의 TAMs는 환자의 더 나쁜 예후와 관련있는 것으로 밝혀졌다. 더우기, CSF1는 예를 들면, 마우스에서 인간 유방암 이종이식편에서 종양 성장을 촉진시키고 전이로 진행을 촉진시키는 것으로 밝혀졌다. *Paulus et al., 암 Res. 66: 4349-56 (2006)* 참고. 게다가, CSF1R는 골 전이에서 골용해성(osteolytic) 골 파괴에 역할을 하는 것으로 보이는데, 수용체 티로신키나제 활성의 작은 분자 억제제가 이러한 파괴를 억제하기 때문이다. 가령, *Ohno et al., Mol. 암 Ther. 5: 2634-43 (2006)* 참고.

[0006] CSF1 및 이의 수용체는 다양한 염증과 그리고 자가면역 질환들에 관련되어 있다는 것 또한 알았다. 가령, *Hamilton, Nat. Rev. 8: 533-44 (2008)* 참고. 예를 들면, 류마티즈성 관절염을 앓는 관절의 활액 내피 세포들은 CSF1를 생산하는 것으로 밝혀졌고, 이는 이 질환에서 CSF1 및 이의 수용체의 역할을 암시한다. CSF1R 활성을 항체로 차단하면 관절염에 걸린 마우스 모델에서 골 및 연골의 파괴 감소와 대식세포 수의 감소를 포함하는 긍정적 임상 효과들을 초래한다. 가령, *Kitaura et al., J. Clin. Invest. 115: 3418-3427 (2005)* 참고.

[0007] 분화된 성숙한 골수 계통 세포들 예를 들면 대식세포, 소교 세포들, 그리고 골세포는 다양한 질환들 예를 들면, 류마티즈성 관절염, 다발성 경화증 그리고 골 상실 질환의 병리의 원인이 된다. 분화된 골수 계통 세포들은 말초 혈액 단핵세포 중간생성물로부터 유도된다. CSF1R 자극은 골 골수 전구물질들로부터 단핵 세포의 발달, 단핵세포 증식 및 생존, 그리고 말초 혈액 단핵세포가 분화된 골수성 계통 세포들 예를 들면 대식세포, 소

교 세포들, 및 파골세포로의 분화의 원인이 된다. 따라서, CSF1R 자극은 분화된 골수성 계통 세포들의 증식, 생존, 활성화, 그리고 성숙의 원인이 되며, 그리고 병리학적 환경에서 CSF1R 자극은 분화된 골수성 계통 세포들이 질환 병리를 증가하는 능력에 기여한다.

[0008] 따라서, CSF1R 신호생성의 추가 길항제들은 다양한 CSF1R-관련된 질환들, 예를 들면 암, 염증 상태, 그리고 자가면역 질환들의 치료에 유용할 것이다.

요약

[0010] 본 발명자들은 인간 CSF1R 세포와 도메인 (CSF1R ECD)에 대항하는 인간화된 항체들을 포함하는 새로운 일련의 항체들을 발명하였다. 인간 CSF1R ECD-Fc 융합 단백질로 면역화된 마우스의 비장으로부터 Fab 파지 디스플레이 라이브러리(phage display library)를 만들었다. CSF1R ECD-Fc에 결합하는 Fab를 발현시키는 1056개 파지 클론들을 이 라이브러리의 패닝(panning)을 통하여 단리하였다. 1056개 Fabs는 정제된 단백질로 발현되었을 때, 668개는 CSF1R ECD에 결합되는 것으로 밝혀졌다. 이를 668개 결합 Fabs 중, 단지 121개의 Fabs만 CSF1R에 CSF1 및/또는 IL34의 결합을 차단하였다. 이를 Fab 중 단지 33개만 SF1R에 CSF1 및 IL34 모두의 결합을 차단하는 것으로 밝혀졌다. 서열화에서, 33개의 Fabs는 19개의 독특한 서열 세트를 나타낸다. 인간 CSF1R ECD에 대한 나노몰미만의 친화력을 가진 11개의 Fab를 선택하여 추가 연구를 위한 키메라 항체를 만들었다. 인간과 게잡이원숭이 (cynomolgus monkey) CSF1R 결합 친화력, CSF1R에 CSF1 및 IL34의 결합 차단, 그리고 CSF1의 리간드-유도된 인산화 억제에 근거하여, 인간화를 위하여 3가지 키메라 항체들을 선택하였고, 그리고 이를 3가지 키메라 항체들을 바탕으로 16개의 인간화된 항체들을 만들었다.

[0011] 16개의 인간화된 항체들 중 14개는 인간 CSF1R ECD에 대해 나노몰미만의 결합 친화력을 유지하였다. 가령, 표 5 참고. 이를 인간화된 항체들은 인간 CSF1R에 리간드 CSF1와 IL34 모두의 결합을 차단하고, 그리고 많은 항체들은 게잡이원숭이 CSF1R에 CSF1 및 IL34 모두의 결합을 또한 차단한다. 가령, 표 4 참고.

[0012] 치료 약 개발을 위하여, 인간과 게잡이원숭이 항원들 모두에 유사한 친화력으로 결합하는 항체들을 보유하는 것이 유익하다. 인간화를 위하여 선택된 3가지 키메라 항체들을 일부 선택하였는데, 그 이유는 이를 항체가 인간과 게잡이원숭이 CSF1R ECD에 대해 유사한 결합 친화력을 보유하였기 때문이다. 그러나, 키메라 항체들 중 하나인 0302의 인간화된 형태의 대부분은 인간화될 때, 여전히 강력한 인간 CSF1R ECD 결합 친화력을 유지하지만, 게잡이원숭이 CSF1R ECD에 대한 결합 친화력을 상당히 상실한다. 가령, 표 3 참고. 0301 및 0311의 인간화 형태는 인간과 게잡이원숭이 CSF1R ECD 모두에 유사한 강력한 결합을 유지하는데, 두 종에 대한 결합 친화력의 차이는 약 2-배 미만이다.

[0013] CSF1R 결합 친화력, 리간드 억제, 그리고 면역원에 대한 가능성에 기반을 두고, 추가 연구를 위하여 3가지 인간화된 항체들을 선택하였다. 이를 3가지 인간화된 항체들은 인간화될 때 게잡이원숭이 CSF1R 결합 친화력을 현저하게 상실하지 않는 2가지 키메라 항체들로부터 유도하였다. 이를 3가지 인간화된 항체들은 인간 CSF1R의 리간드-유도된 인산화를 억제하고, 그리고 주요 인간 단핵세포에서 리간드-유도된 증식 및 생존 반응들을 또한 차단한다. 가령, 표 6 및 7, 그리고 도 10 및 11 참고. 따라서, 이를 항체들은 주요 인간 단핵세포들에서 예를 들면, 리간드-유도된 증식 및 생존 반응들과 관련된 질환들을 치료하는데 유용하다.

[0014] 항-CSF1R 항체로 CSF1R-유도된 반응들의 차단은 분화된 골수성 계통 세포들의 증식, 생존, 활성화, 성숙을 억제하고, 그리고 질환 병리를 증가하는 이들의 능력을 감소시켜야 한다. 더우기, 항-CSF1R 항체로 CSF1R-유도된 반응들의 차단은 말초 혈액 단핵세포 중간생성물이 분화된 골수성 계통 세포들로 분화되는 것을 억제하여, 병리-증가하는 분화된 골수성 계통 세포들의 수를 감소시켜야 한다.

[0015] 따라서, 여기에서 설명된 인간화된 항-CSF1R 항체들은 질환 병리를 증가하는 분화된 골수성 계통 세포들의 능력을 억제시킴으로써, 혈관하는 정후들을 가진 만성 질환들을 치료하는데 이용할 수 있다. 이를 인간화된 항체는 또한 질환의 완화 단계 동안 말초 혈액 단핵세포들로부터 분화된 새로운 병리-증가 골수성 계통 세포들의 발달을 억제하고, 따라서 병리-증가 세포들의 수와 새로 형성되는 것을 감소시켜, 재발하는 그리고 자연 완화되는 만성 질환을 치료하는데 이용할 수 있다.

[0016] 일부 구체예들에서, 중쇄 및 경쇄를 포함하는 단리된 항체를 제공하는데, 여기에서 이 항체는 CSF1R에 결합한다. 일부 구체예들에서, 중쇄 및/또는 경쇄는 다음의 구조를 가진다.

[0017] 일부 구체예들에서, 중쇄는 서열번호: 9, 11, 13, 및 39 내지 45로부터 선택된 서열에 최소한 90%, 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 경쇄는 서열번호: 10, 12, 14, 및 46 내지 52로부터 선택된 서열에 최소한 90%, 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한

서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 중쇄는 서열번호: 9, 11, 13, 및 39 내지 45로부터 선택된 서열에 최소한 90%, 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하고, 그리고 경쇄는 서열번호: 10, 12, 14, 및 46 내지 52로부터 선택된 서열에 최소한 90%, 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함한다.

[0018] 일부 구체예들에서, HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3은 (a) 서열번호: 15, 16, 및 17; (b) 서열번호: 21, 22, 및 23; 그리고 (c) 서열번호: 27, 28, 및 29로부터 선택된 일련의 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3은 (a) 서열번호: 18, 19, 및 20; (b) 서열번호: 24, 25, 및 26; 그리고 (c) 서열번호: 30, 31, 및 32로부터 선택된 일련의 서열을 포함한다.

[0019] 일부 구체예들에서, 중쇄는 HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3을 포함하고, 여기에서 HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3은 (a) 서열번호: 15, 16, 및 17; (b) 서열번호: 21, 22, 및 23; 그리고 (c) 서열번호: 27, 28, 및 29로부터 선택된 일련의 서열을 포함하고; 그리고 경쇄는 LC CDR1, LC CDR2, 및 LCCDR3을 포함하고, 여기에서 LC CDR1, LC CDR2, 및 LCCDR3은 (a) 서열번호: 18, 19, 및 20; (b) 서열번호: 24, 25, 및 26; 그리고 (c) 서열번호: 30, 31, 및 32로부터 선택된 일련의 서열을 포함한다.

[0020] 일부 구체예들에서, 경쇄와 중쇄를 포함하는 단리된 항체를 제공하는데, 여기에서 이 항체는 다음을 포함한다: (a) 서열 번호: 9에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 10에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (b) 서열 번호: 11에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 12에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (c) 서열 번호: 13에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 14에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (d) 서열 번호: 39에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 46에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (e) 서열 번호: 40에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 46에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (f) 서열 번호: 41에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 46에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (g) 서열 번호: 39에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 47에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (h) 서열 번호: 40에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 47에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (i) 서열 번호: 41에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 47에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; 그리고 (j) 서열 번호: 42에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 48에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (k) 서열 번호: 42에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 50에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (m) 서열 번호: 43에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 48에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (n) 서열 번호: 43에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 49에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (o) 서열 번호: 43에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 50에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (p) 서열 번호: 44에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 51에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (q) 서열 번호: 44에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 52에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; (r) 서열 번호: 45에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 51에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄; 또는 (s) 서열 번호: 45에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 52에 최소한 95%, 최소한 97%, 최소한 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하는 경쇄.

[0021]

일부 구체예들에서, 경쇄와 중쇄를 포함하는 항체를 제공하는데, 여기에서 이 항체는 다음을 포함한다: (a) 서열 번호: 15의 서열을 보유한 중쇄(HC) CDR1, 서열 번호: 16의 서열을 보유한 HC CDR2, 그리고 서열 번호: 17의 서열을 보유한 중쇄(HC) CDR3을 포함하는 중쇄, 그리고 서열 번호: 18의 서열을 보유한 LC CDR1, 서열 번호: 19의 서열을 보유한 LC CDR2, 그리고 서열 번호: 20의 서열을 보유한 LC CDR3을 포함하는 경쇄; (b) 서열 번호: 21의 서열을 보유한 HC CDR1, 서열 번호: 22의 서열을 보유한 HC CDR2, 그리고 서열 번호: 23의 서열을 보유한 HC CDR3을 포함하는 중쇄, 그리고 서열 번호: 24의 서열을 보유한 LC CDR1, 서열 번호: 25의 서열을 보유한 LC CDR2, 그리고 서열 번호: 26의 서열을 보유한 LC CDR3을 포함하는 경쇄; 또는 (c) 서열 번호: 27의 서열을 보유한 HC CDR1, 서열 번호: 28의 서열을 보유한 HC CDR2, 그리고 서열 번호: 29의 서열을 보유한 HC CDR3을 포함하는 중쇄, 그리고 서열 번호: 30의 서열을 보유한 LC CDR1, 서열 번호: 31의 서열을 보유한 LC CDR2, 그리고 서열 번호: 32의 서열을 보유한 LC CDR3을 포함하는 경쇄.

[0022]

일부 구체예들에서, 항체는 경쇄와 중쇄를 포함하는데, 여기에서 이 항체는 다음을 포함한다: (a) 서열 번호: 53의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 60의 서열을 포함하는 경쇄; (b) 서열 번호: 53의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 61의 서열을 포함하는 경쇄; 또는 (c) 서열 번호: 58의 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호: 65의 서열을 포함하는 경쇄. 일부 구체예들에서, 항체는 경쇄와 중쇄를 포함하는데, 여기에서 이 항체는 다음을 포함한다: (a) 서열 번호: 53의 서열로 구성된 중쇄와 서열 번호: 60의 서열로 구성된 경쇄; (b) 서열 번호: 53의 서열로 구성된 중쇄와 서열 번호: 61의 서열로 구성된 경쇄; 또는 (c) 서열 번호: 58의 서열로 구성된 중쇄와 서열 번호: 65의 서열로 구성된 경쇄.

[0023]

일부 구체예들에서, 항체는 인간화된 항체이다. 일부 구체예들에서, 항체는 Fab, Fv, scFv, Fab', 그리고 (Fab')₂로부터 선택한다. 일부 구체예들에서, 항체는 키메라 항체다. 일부 구체예들에서, 항체는 IgA, IgG, 및 IgD로부터 선택한다. 일부 구체예들에서, 항체는 IgG이다. 일부 구체예들에서, 항체는 IgG4이다. 일부 구체예들에서, 항체는 최소한 하나의 IgG4 중쇄 불변 영역에 S241P 돌연변이를 포함하는 IgG4이다.

[0024]

일부 구체예들에서, 항체는 인간 CSF1R에 결합하고 및/또는 게잡이원숭이 CSF1R에 결합한다. 일부 구체예들에서, 항체는 CSF1R에 리간드 결합을 차단한다. 일부 구체예들에서, 항체는 CSF1 및/또는 IL34가 CSF1R에 결합하는 것을 차단한다. 일부 구체예들에서, 항체는 리간드-유도된 CSF1R 인산화를 억제한다. 일부 구체예들에서, 항체는 CSF1- 및/또는 IL34-유도된 CSF1R 인산화를 억제한다. 일부 구체예들에서, 항체는 1nM 미만의 친화력 (K_D)으로 인간 CSF1R에 결합한다. 일부 구체예들에서, 항체는 CSF1 또는 IL34 존재하에 단핵세포 증식 및/또는 생존 반응들을 억제한다.

[0025]

일부 구체예들에서, CSF1R에 결합하는 항체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0026]

일부 구체예들에서, 단리된 핵산을 제공하는데, 여기에서 단리된 핵산은 상기에서 설명된 중쇄를 인코드하는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 단리된 핵산은 상기에서 설명된 경쇄를 인코드한다. 일부 구체예들에서, 단리된 핵산은 상기에서 설명된 중쇄와 상기에서 설명된 경쇄를 인코드한다. 일부 구체예들에서, 조성물을 제공하는데, 여기에서 이 조성물은 상기에서 설명된 중쇄를 인코드하는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 제 1 핵산과, 그리고 상기에서 설명된 경쇄를 인코드하는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 제 2 핵산을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기에서 설명한 핵산 또는 조성물을 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 일부 구체예들에서, 숙주 세포는 진핵생물 숙주 세포이다. 일부 구체예들에서, 숙주 세포는 포유동물 숙주 세포이다. 일부 구체예들에서, 숙주 세포는 CHO 세포, 293 세포, NS0 세포, 그리고 PER.C6 세포로부터 선택한다. 일부 구체예들에서, 숙주 세포는 293-6E 세포 또는 DG44 세포이다.

[0027]

일부 구체예들에서, CSF1R에 결합하는 항체를 포함하는 약학 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 질환의 치료 방법들을 제공한다. 일부 구체예들에서, CSF1R에 결합하는 항체를 포함하는 약학 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 다발성 경화증의 치료 방법을 제공한다. 일부 구체예들에서, CSF1R에 결합하는 항체를 포함하는 약학 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 류마티즈성 관절염의 치료 방법을 제공한다. 일부 구체예들에서, CSF1R에 결합하는 항체를 포함하는 약학 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 골용해성 골 상실의 치료 방법을 제공한다. 일부 구체예들에서, 골용해성 골 상실은 골다공증, 전이-유도된 골용해성 골 상실, 그리고 류마티즈성 관절염-유도된 골 상실로부터 선택된다. 일부 구체예들에서, CSF1R에 결합하는 항체를 포함하는 약학 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법을 제공한다. 일부 구체예들에서, 이 암은 유방암, 전립선암, 자궁내막암, 방광암, 신장암, 식도암, 편평세포 암종, 안구 흑색종, 여포성 림프종, 신장 세포 암종, 자궁경부암, 난소암, 폐암, 결장직장암, 뇌암, 췌장암, 두경부암, 간암, 백혈병, 임파종, Hodgkin의

질환, 다발성 골수종, 흑색종, 성상세포종, 위암, 및 폐 선종으로부터 선택된다.

[0028] 일부 구체예들에서, CSF1R에 결합하는 항체를 포함하는 약학 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 염증 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0029] 일부 구체예들에서, CSF1R에 결합하는 항체들과 CSF1R에 결합하는 항체들을 포함하는 조성물은 인간 또는 동물들의 치료 방법에 사용하기 위한 용도로 제공한다. 일부 구체예들에서, CSF1R에 결합하는 항체들과 CSF1R에 결합하는 항체들을 포함하는 조성물들은 인간 또는 동물의 류마티즈성 관절염을 치료하는 방법에 사용하기 위한 용도로 제공한다. 일부 구체예들에서, CSF1R에 결합하는 항체들과 CSF1R에 결합하는 항체들을 포함하는 조성물들은 인간 또는 동물의 다발성 경화증을 치료하는 방법에 사용하기 위한 용도로 제공한다. 일부 구체예들에서, CSF1R에 결합하는 항체들과 CSF1R에 결합하는 항체들을 포함하는 조성물들은 인간 또는 동물의 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 용도로 제공한다. 일부 구체예들에서, CSF1R에 결합하는 항체들과 CSF1R에 결합하는 항체들을 포함하는 조성물들은 인간 또는 동물의 염증 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 용도로 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0030] 도. 1은 실시예 4에서 논의된 바와 같이, 인간화된 항체들 각 Ab1 내지 Ab16의 인간화된 중쇄 가변 영역들의 배열을 보여준다. 상자 안의 잔기들은 대응하는 마우스 잔기로 복귀 변화된 인간 수용체 서열 안에 있는 아미노산들이다.

도. 2는 실시예 4에서 논의된 바와 같이, 인간화된 항체들 각 Ab1 내지 Ab16의 인간화된 경쇄 가변 영역들의 배열을 보여준다. 상자 안의 잔기들은 대응하는 마우스 잔기로 복귀 변화된 인간 수용체 서열 안에 있는 아미노산들이다.

도. 3은 실시예 5에서 설명된 것과 같이, 인간 CSF1R ECD에 특정 인간화된 항체들의 결합에 대한 결합 곡선을 보여준다. 도 3A는 부모 키메라 항체들 (cAb) 0301과 인간화된 항체들 (huAb) 0301.1, 0301.2, 0302.3, 0301.4, 0301.5, 및 0301.6 (차례로 각각 h0301-L0H0, h0301-L0H1, h0301-L0H2, h0301-L1H0, h0301-L1H1, 및 h0301-L1H2)에 대한 결합 곡선을 보여준다. 도 3B는 부모 cAb 0302와 인간화된 항체들 (huAb) 0302.1, 0302.2, 0302.3, 0302.4, 0302.5, 및 0302.6 (차례로 각각 h0302-L0H1, h0302-L1H1, h0302-L2H1, h0302-L0H2, h0302-L1H2, 및 h0302-L2H2)에 대한 결합 곡선을 보여준다. 도 3C는 부모 cAb 0311와 인간화된 항체들 (huAb) 0311.1, 0311.2, 0311.3, 및 0311.4 (차례로 각각 h0311-L0H1, h0311-L1H1, h0311-L0H2, 및 h0311-L1H2)에 대한 결합 곡선을 보여준다.

도. 4는 실시예 5에서 설명된 것과 같이, 게잡이원숭이 CSF1R ECD에 대한 특정 인간화된 항체들의 결합에 대한 결합 곡선을 보여준다. 도 4A는 부모 cAb 0301과 인간화된 항체들 (huAb) 0301.1, 0301.2, 0302.3, 0301.4, 0301.5, 및 0301.6 (차례로 각각 h0301-L0H0, h0301-L0H1, h0301-L0H2, h0301-L1H0, h0301-L1H1, 및 h0301-L1H2)에 대한 결합 곡선을 보여준다. 도 4B는 부모 cAb 0302와 인간화된 항체들 (huAb) 0302.1, 0302.2, 0302.3, 0302.4, 0302.5, 및 0302.6 (차례로 각각 h0302-L0H1, h0302-L1H1, h0302-L2H1, h0302-L0H2, h0302-L1H2, 및 h0302-L2H2)에 대한 결합 곡선을 보여준다. 도 4C는 부모 cAb 0311과 인간화된 항체들 (huAb) 0311.1, 0311.2, 0311.3, 및 0311.4 (차례로 각각 h0311-L0H1, h0311-L1H1, h0311-L0H2, 및 h0311-L1H2)에 대한 결합 곡선을 보여준다.

도. 5는 실시예 5에서 설명된 것과 같이, 마우스 CSF1R ECD에 대한 특정 인간화된 항체들의 결합에 대한 결합 곡선을 보여준다. 도 5A는 부모 cAb 0301과 인간화된 항체들 (huAb) 0301.1, 0301.2, 0302.3, 0301.4, 0301.5, 및 0301.6 (차례로 각각 h0301-L0H0, h0301-L0H1, h0301-L0H2, h0301-L1H0, h0301-L1H1, 및 h0301-L1H2)에 대한 결합 곡선을 보여준다. 도 5B는 부모 cAb 0302와 인간화된 항체들 (huAb) 0302.1, 0302.2, 0302.3, 0302.4, 0302.5, 및 0302.6 (차례로 각각 h0302-L0H1, h0302-L1H1, h0302-L2H1, h0302-L0H2, h0302-L1H2, 및 h0302-L2H2)에 대한 결합 곡선을 보여준다. 도 5C는 부모 cAb 0311과 인간화된 항체들 (huAb) 0311.1, 0311.2, 0311.3, 및 0311.4 (차례로 각각 h0311-L0H1, h0311-L1H1, h0311-L0H2, 및 h0311-L1H2)에 대한 결합 곡선을 보여준다.

도. 6은 실시예 6에서 설명된 것과 같이, 특정 인간화된 항체들에 의한 CSF1 유도된 CSF1R 인산화의 억제를 보여준다. 도 6A는 부모 cAb 0301과 인간화된 항체들 (huAb) 0301.1, 0301.2, 0302.3, 0301.4, 0301.5, 및 0301.6 (차례로 각각 h0301-L0H0, h0301-L0H1, h0301-L0H2, h0301-L1H0, h0301-L1H1, 및 h0301-L1H2)에 대한 차단 곡선을 보여준다. 도 6B는 부모 cAb 0302와 인간화된 항체들 (huAb) 0302.1, 0302.2, 0302.3, 0302.4, 0302.5, 및 0302.6 (차례로 각각 h0302-L0H1, h0302-L1H1, h0302-L2H1, h0302-L0H2, h0302-L1H2, 및 h0302-

L2H2)에 대한 차단 곡선을 보여준다. 도 6C는 부모 cAb 0311과 인간화된 항체들 (huAb) 0311.1, 0311.2, 0311.3, 및 0311.4 (차례로 각각 h0311-L0H1, h0311-L1H1, h0311-L0H2, 및 h0311-L1H2)에 대한 차단 곡선을 보여준다.

도. 7은 실시예 6에서 설명된 것과 같이, 특정 인간화된 항체들에 의한 IL34 유도된 CSF1R 인산화의 억제를 보여준다. 도 7A는 부모 cAb 0301과 인간화된 항체들 (huAb) 0301.1, 0301.2, 0302.3, 0301.4, 0301.5, 및 0301.6 (차례로 각각 h0301-L0H0, h0301-L0H1, h0301-L0H2, h0301-L1H0, h0301-L1H1, 및 h0301-L1H2)에 대한 차단 곡선을 보여준다. 도 7B는 부모 cAb 0302와 인간화된 항체들 (huAb) 0302.1, 0302.2, 0302.3, 0302.4, 0302.5, 및 0302.6 (차례로 각각 h0302-L0H1, h0302-L1H1, h0302-L2H1, h0302-L0H2, h0302-L1H2, 및 h0302-L2H2)에 대한 차단 곡선을 보여준다. 도 7C는 부모 cAb 0311과 인간화된 항체들 (huAb) 0311.1, 0311.2, 0311.3, 및 0311.4 (차례로 각각 h0311-L0H1, h0311-L1H1, h0311-L0H2, 및 h0311-L1H2)에 대한 차단 곡선을 보여준다.

도. 8은 실시예 7에서 설명된 것과 같이, 계잡이원숭이 CSF1R ECD에 인간 CSF1의 결합이 특정 인간화된 항체들에 의해 차단됨을 보여준다. 도 8A는 부모 cAb 0301과 인간화된 항체들 (huAb) 0301.1, 0301.2, 0302.3, 0301.4, 0301.5, 및 0301.6 (차례로 각각 h0301-L0H0, h0301-L0H1, h0301-L0H2, h0301-L1H0, h0301-L1H1, 및 h0301-L1H2)에 대한 차단 곡선을 보여준다. 도 8B는 부모 cAb 0302와 인간화된 항체들 (huAb) 0302.1, 0302.2, 0302.3, 0302.4, 0302.5, 및 0302.6 (차례로 각각 h0302-L0H1, h0302-L1H1, h0302-L2H1, h0302-L0H2, h0302-L1H2, 및 h0302-L2H2)에 대한 차단 곡선을 보여준다. 도 8C는 부모 cAb 0311과 인간화된 항체들 (huAb) 0311.1, 0311.2, 0311.3, 및 0311.4 (차례로 각각 h0311-L0H1, h0311-L1H1, h0311-L0H2, 및 h0311-L1H2)에 대한 차단 곡선을 보여준다.

도. 9는 실시예 7에서 설명된 것과 같이, 계잡이원숭이 CSF1R ECD에 인간 IL34의 결합이 특정 인간화된 항체들에 의해 차단됨을 보여준다. 도 9A는 부모 cAb 0301과 인간화된 항체들 (huAb) 0301.1, 0301.2, 0302.3, 0301.4, 0301.5, 및 0301.6 (차례로 각각 h0301-L0H0, h0301-L0H1, h0301-L0H2, h0301-L1H0, h0301-L1H1, 및 h0301-L1H2)에 대한 차단 곡선을 보여준다. 도 9B는 부모 cAb 0302와 인간화된 항체들 (huAb) 0302.1, 0302.2, 0302.3, 0302.4, 0302.5, 및 0302.6 (차례로 각각 h0302-L0H1, h0302-L1H1, h0302-L2H1, h0302-L0H2, h0302-L1H2, 및 h0302-L2H2)에 대한 차단 곡선을 보여준다. 도 9C는 부모 cAb 0311과 인간화된 항체들 (huAb) 0311.1, 0311.2, 0311.3, 및 0311.4 (차례로 각각 h0311-L0H1, h0311-L1H1, h0311-L0H2, 및 h0311-L1H2)에 대한 차단 곡선을 보여준다.

도. 10은 실시예 9에서 설명되는 것과 같이, 인간 CSF1R를 발현시키는 CHO 세포들에서 CSF1- (A) 및 IL34- (B) 유도된 CSF1R 인산화가 인간화된 항체들 0301-L0H0, 0301-L1H0, 및 0311-L0H1에 의해 차단됨을 보여준다.

도. 11은 실시예 10에서 설명되는 것과 같이, 인간 CSF1R를 발현시키는 CHO 세포들에서 CSF1- (A) 및 IL34- (B) 유도된 단핵세포 증식/생존 반응들이 인간화된 항체들 0301-L0H0, 0301-L1H0, 및 0311-L0H1에 의해 차단됨을 보여준다.

도. 12A-C는 실시예 11에서 설명되는 것과 같이, 인간화된 항체들 0301-L0H0, 0301-L1H0, 및 0311-L0H1은 세 가지 상이한 제공자로부터의 단핵세포들을 이용하여 주요 단핵세포 증식 또는 생존을 촉진시키지 않음을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 신규한 CSF1R에 대한 항체들을 투여하는 것을 포함하는 질환들의 치료 방법을 제시한다. 이들 모든 항체들은 인간 CSF1R ECD에 대하여 2 nM 이만의 결합 친화력을 보유하지만, 이들 인간화된 항체들 중 2가지는 인간 CSF1R ECD에 대해 나노몰이하(sub-nanomole)의 결합 친화력을 보유한다. 게다가, 이 신규한 항체들은 인간 CSF1R에 CSF1 및 IL34 둘 모두의 결합을 차단하고, 그리고 인간 CSF1R의 리간드-유도된 인산화를 억제한다. 이 새로운 항체들 중 많은 것들은 계잡이원숭이 CSF1R에 CSF1와 IL34의 결합을 또한 차단하는데, 항-CSF1R 항체 치료의 개발을 지원하는 생체 실험에서 촉진된다. 따라서 이 새로운 항체들은 암, 자가면역 질환들, 및 염증상태를 포함하나 이에 한정되지 않는 인간의 질환 치료용으로 적합하다.

[0032] 여기에서 이용된 단락 표제는 오직 조직적인 설명을 위한 것이며, 설명된 주제를 제한하는 것으로 간주해서는 안된다.

[0033] 정의

- [0034] 다른 정의가 없는 한, 본 발명과 연관되어 이용된 과학적 그리고 기술적 용어들은 당업계에 숙련자들이 통상적으로 이해하는 의미를 가진다. 게다가, 본 내용에서 다른 요구사항이 없는 한, 단수 용어들은 복수 개념을 포함하고, 복수 용어들은 단수 개념을 포함한다.
- [0035] 재조합 DNA, 올리고뉴클레오티드 합성, 조작 배양 그리고 형질전환 (가령, 전기천공, 리포黠선), 효소 반응들, 및 정제 기술들과 연관되어 이용한 예시적인 기술들은 당업계에 공지되어 있다. 이러한 많은 기술들과 과정들은 가령, *Sambrook et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989))*에서 설명하고 있다. 더우기, 화학적 합성들, 화학적 분석들, 약제학적 조합, 제형화, 그리고 운반 및 환자의 치료에 대한 예시적인 기술들 또한 당업계에 공지되어 있다.
- [0036] 본 출원에서 "또는"의 사용은 다른 언급이 없는 한, "및/또는"을 의미한다. 다중 종속항에서, "또는"의 사용은 양자택일적으로만 하나 이상의 선행한 독립항 또는 종속항을 인용하는 것이다. 또한, 용어들 예를 들면 "요소" 또는 "성분"은 명시적으로 다른 언급이 없는 한, 한 개 단위를 포함하는 요소들과 성분들 그리고 하나 이상의 단위를 포함하는 요소들과 성분들 모두를 포함한다.
- [0037] 본 내용에 따라 이용하였을 때, 다른 언급이 없는 한, 다음의 용어들은 다음의 의미들을 가진 것으로 이해해야 한다:
- [0038] 용어들 "핵산 분자" 및 "폴리뉴클레오티드"는 호환적으로 이용하며, 그리고 뉴클레오티드의 폴리머를 지칭한다. 이러한 뉴클레오티드의 폴리머들은 천연 및/또는 비-천연 뉴클레오티드를 포함하고, 그리고 DNA, RNA, 및 PNA를 포함하나 이에 한정되지 않는다. "핵산 서열"은 핵산 분자 또는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 뉴클레오티드의 선형 서열을 지칭한다.
- [0039] 용어들 "폴리펩티드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기들의 폴리머를 지칭하는데 호환적으로 이용하며, 그리고 최저 길이에 제한이 없다. 이러한 아미노산 잔기들의 폴리머는 천연 또는 비-천연 아미노산 잔기들을 포함할 수 있으며, 그리고 펩티드, 올리고펩티드, 아미노산 잔기들의 이량체, 삼량체, 및 다량체를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 전장의(full-length) 단백질 및 이의 단편 모두 이 정의에 포함된다. 이 용어들은 또한 이 폴리펩티드의 발현 후 변형, 예를 들면, 당화, 시알릴화, 아세틸화, 인산화, 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다. 게다가, 본 발명의 목적을 위하여, "폴리펩티드"는 단백질의 바람직한 활성이 보존되는 한, 고유의 서열에 변형들, 예를 들면 결손, 추가, 및 치환 (일반적으로 전적으로 보존성임)을 포함하는 단백질을 지칭한다. 이러한 변형들은 부위-지정된 돌연변이형성을 통하여 의도적인 변형일 수도 있고, 또는 우발적인 변형 예를 들면, 단백질을 생산하는 숙주의 돌연변이를 통하여, 또는 PCR 증폭에 의한 오류를 통한 변형일 수도 있다.
- [0040] 용어 "CSF1R"는 여기에서 N-말단 리더 서열을 가진 또는 없는 전장의 CSF1R을 지칭하는데, 이는 N-말단 ECD, 막통과 도메인, 그리고 세포내 터로신키나제 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, CSF1R은 서열 번호: 1 또는 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 보유한 인간의 CSF1R이다.
- [0041] 여기에서 이용된 것과 같이, 용어 "CSF1R 세포외 도메인" ("CSF1R ECD")는 세포내 그리고 막통과 도메인들이 없는 CSF1R 폴리펩티드를 지칭한다. CSF1R ECDs는 CSF1R 및/또는 IL34에 결합할 수 있는 전장의 CSF1R ECD 및 CSF1R ECD 단편들을 포함한다. 인간 전장의 CSF1R ECD는 서열 번호: 2의 아미노산 1 내지 512 (가령, 리더 서열을 포함) 또는 아미노산 20 내지 512 (가령, 리더 서열이 없는)을 포함하는 것으로 여기에서 정의한다. 일부 구체예들에서, 인간 CSF1R ECD 단편은 서열 번호: 2의 아미노산 20 내지 506를 포함한다(서열 번호: 5 참고). 일부 구체예들에서, 인간 CSF1R 단편은 아미노산 507, 508, 509, 510, 또는 511에서 끝난다. 일부 구체예들에서, cynoCSF1R ECD는 서열 번호: 7의 서열(리더 서열을 포함) 또는 서열 번호: 7의 아미노산 20 내지 506 (리더 서열 없음)을 포함한다.
- [0042] 여기에서 사용된 것과 같이, 용어 "항체"는 중쇄의 최소한 상보성-결정 영역 (CDR) 1, CDR2, 및 CDR3과 경쇄의 최소한 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 분자를 지칭하며, 여기에서 이 분자는 항원에 결합할 수 있다. 용어 항체는 항원에 결합할 수 있는 단편들, 예를 들면 Fv, 단일 쇄 Fv (scFv), Fab, Fab', 및 (Fab')₂를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 용어 항체는 또한 키메라 항체들, 인간화된 항체들, 그리고 다양한 종 예를 들면 마우스, 인간, 게잡이원숭이 등의 항체들을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0043] 일부 구체예들에서, 항체는 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구체예들에서, 항체는 중쇄 가변 영역 그리고 중쇄 불변 영역의 최소한 일부를 포함하는 최소한 하나의 중쇄와, 경쇄 가변 영역과 경쇄 불변 영역의 최소한 일부분을 포함하는 최소한 하나의 경쇄를 포함한다. 일부 구체예들에서, 항체는 두 개의 중쇄와 두 개의 경쇄를 포함하며, 여기에서 각 중쇄는 중쇄 가변 영역과 중쇄 불변 영역의 최소한 일부를 포함하며, 각

경쇄는 경쇄 가변 영역과 경쇄 불변 영역의 최소한 일부를 포함한다. 여기에서 이용된 것과 같이, 단일-쇄 Fv (scFv), 또는 예를 들면, 6개 CDRs (3개의 중쇄 CDRs과 3개의 경쇄 CDRs)을 모두 포함하는 단일 폴리펩티드 쇄를 포함하는 임의의 기타 항체는 경쇄와 중쇄를 보유한 것으로 간주한다. 이러한 일부 구체예들에서, 중쇄는 3개의 중쇄 CDRs를 포함하는 항체의 영역이며 그리고 경쇄는 3개의 경쇄 CDRs를 포함하는 항체의 영역이다.

[0044] 여기에서 이용된 것과 같이, 용어 "중쇄 가변 영역"은 중쇄 CDR1, 골격 (FR) 2, CDR2, FR3, 및 CDR3을 포함하는 영역을 지칭한다. 일부 구체예들에서, 중쇄 가변 영역은 또한 FR1의 최소한 일부 및/또는 FR4의 최소한 일부를 포함한다. 일부 구체예들에서, 중쇄 CDR1은 Kabat 잔기들 26 내지 35에 상응하고; 중쇄 CDR2는 Kabat 잔기들 50 내지 65에 상응하고; 그리고 중쇄 CDR3은 Kabat 잔기들 95 내지 102에 상응한다. 가령, *Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (1987 and 1991, NIH, Bethesda, Md.)*; 및 도 1 참고. 일부 구체예들에서, 중쇄 CDR1은 Kabat 잔기들 31 내지 35에 상응하고; 중쇄 CDR2는 Kabat 잔기들 50 내지 65에 상응하고; 그리고 중쇄 CDR3은 Kabat 잔기들 95 내지 102에 상응한다. 상기 동일 문헌 참고.

[0045] 여기에서 이용된 것과 같이, 용어 "중쇄 불변 영역"은 최소한 3개의 중쇄 불변 도메인, C_H1, C_H2, 및 C_H3을 포함하는 영역을 지칭한다. 비제한적 예시적인 중쇄 불변 영역들은 γ , δ , 및 α 를 포함한다. 비제한적 예시적인 중쇄 불변 영역들은 또한 ϵ 및 μ 를 포함한다. 각 중쇄 불변 영역은 항체 이소타입(isotype)에 상응한다. 예를 들면, γ 불변 영역을 포함하는 항체는 IgG 항체이며, δ 불변 영역을 포함하는 항체는 IgD 항체이며, 그리고 α 불변 영역을 포함하는 항체는 IgA 항체이다. 게다가, μ 불변 영역을 포함하는 항체는 IgM 항체이며, 그리고 ϵ 불변 영역을 포함하는 항체는 IgE 항체이다. 특정 이소타입들은 아류(subclass)로 더 세분할 수 있다. 예를 들면, IgG 항체들은 IgG1 (γ_1 불변 영역을 포함), IgG2 (γ_2 불변 영역을 포함), IgG3 (γ_3 불변 영역을 포함), 그리고 IgG4 (γ_4 불변 영역을 포함) 항체들을 포함하나 이에 한정되지 않으며; IgA 항체들은 IgA1 (α_1 불변 영역을 포함) 및 IgA2 (α_2 불변 영역을 포함) 항체들을 포함하나 이에 한정되지 않으며; 그리고 IgM 항체들은 IgM1 및 IgM2를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0046] 일부 구체예들에서, 중쇄 불변 영역은 이 항체에 바람직한 특징을 부여하는 하나 이상의 돌연변이 (또는 치환), 추가, 또는 결손을 포함한다. 비제한적 예시적인 돌연변이는 IgG4 헌지 영역 (불변 도메인 C_H1 및 C_H2 사이)에서 S241P 돌연변이인데, 이는 IgG4 모티프 CPPCP를 CPPCP로 변경시키는데, IgG1에서 대응하는 모티프와 유사하다. 일부 구체예들에서, 이 돌연변이는 좀더 안정적인 IgG4 항체를 만든다. 가령, *Angal et al., Mol. Immunol. 30: 105-108 (1993); Bloom et al., Prot. Sci. 6: 407-415 (1997); Schuurman et al., Mol. Immunol. 38: 1-8 (2001)* 참고.

[0047] 여기에서 이용된 것과 같이, 용어 "중쇄"는 리더서열과 함께, 또는 리더서열 없이 최소한 중쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 중쇄는 중쇄 불변 영역의 최소한 일부를 포함한다. 여기에서 이용된 것과 같이 용어 "전장의 중쇄"는 리더서열과 함께, 또는 리더서열 없이, 중쇄 가변 영역과 중쇄 불변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다.

[0048] 여기에서 이용된 것과 같이, 용어 "경쇄 가변 영역"은 경쇄 CDR1, 골격 (FR) 2, CDR2, FR3, 및 CDR3을 포함하는 영역을 지칭한다. 일부 구체예들에서, 경쇄 가변 영역은 또한 FR1 및/또는 FR4를 포함한다. 일부 구체예들에서, 경쇄 CDR1은 Kabat 잔기들 24 내지 34에 상응하고; 경쇄 CDR2는 Kabat 잔기들 50 내지 56에 상응하고; 그리고 경쇄 CDR3은 Kabat 잔기들 89 내지 97에 상응한다. 가령, *Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (1987 and 1991, NIH, Bethesda, Md.)*; 및 도 1 참고.

[0049] 여기에서 이용된 것과 같이, 용어 "경쇄 불변 영역"은 경쇄 불변 도메인, C_L을 포함하는 영역을 지칭한다. 비제한적 예시적인 경쇄 불변 영역들은 λ 및 κ 를 포함한다.

[0050] 여기에서 이용된 것과 같이, 용어 "경쇄"는 여기에서 이용된 것과 같이 리더서열과 함께, 또는 리더서열 없이, 최소한 경쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 경쇄는 경쇄 불변 영역의 최소한 일부를 포함한다. 여기에서 이용된 것과 같이, 용어 "전장의 경쇄"는 리더서열과 함께, 또는 리더서열 없이, 경쇄 가변 영역과 경쇄 불변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다.

[0051] 여기에서 이용된 것과 같이, "키메라 항체"는 제 1 종(예를 들면 마우스, 쥐, 계집이원숭이, 등)으로부터의 최소한 하나의 가변 영역과 제 2 종 (예를 들면 인간, 계집이원숭이, 등)으로부터 최소한 하나의 불변 영역을 포함하는 항체를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 키메라 항체는 최소한 하나의 마우스 가변 영역과 최소한 하나의 인간 불변 영역을 포함한다. 일부 구체예들에서, 키메라 항체는 최소한 하나의 계집이원숭이 가변 영역과 최소

한 하나의 인간 불변 영역을 포함한다. 일부 구체예들에서, 이 키메라 항체의 모든 가변 영역들은 제 1 종으로부터 유래되며, 이 키메라 항체의 모든 불변 영역들은 제 2 종으로부터 유래된다.

[0052] 여기에서 이용된 것과 같이, "인간화된 항체"는 비-인간 가변 영역의 골격 영역내 최소한 하나의 아미노산이 인간 가변 영역의 대응하는 하나 이상의 아미노산으로 대체된 항체를 말한다. 일부 구체예들에서, 인간화된 항체는 최소한 하나의 인간 불변 영역 또는 이의 단편을 포함한다. 일부 구체예들에서, 인간화된 항체는 Fab, scFv, (Fab')₂, 등이다.

[0053] 여기에서 이용된 것과 같이, "CDR-접목된 항체"는 제 1 종(비-인간)의 상보성 결정 영역들 (CDRs)이 제 2 종(인간)의 골격 영역들 (FRs)에 접목된 항체를 지칭한다.

[0054] 여기에서 이용된 것과 같이, "인간 항체"는 인간에서 만들어진 항체들, 인간 면역글로불린 유전자들을 포함하는 비-인간 동물에서 만들어진 항체들, 예를 들면 Xeno마우스®, 그리고 시험관(*in vitro*) 방법들, 예를 들면 파아지 디스플레이를 이용하여 선택한 항체들을 지칭하는데, 여기에서 이 항체 레파토리는 인간 면역글로불린 서열들을 기초한다.

[0055] 용어 "리더 서열"은 포유동물 세포로부터 폴리펩티드의 배출을 용이하게 하는 폴리펩티드의 N-말단에 위치한 아미노산 잔기들의 서열을 지칭한다. 리더 서열은 포유동물 세포로부터 폴리펩티드의 방출시에 절단될 수 있고, 성숙 단백질을 형성하게 된다. 리더 서열들은 천연 또는 합성 서열일 수 있고, 그리고 이들이 부착되는 단백질에 이종기원(heterologous) 또는 동종기원(homologous)일 수 있다. 예시적인 리더 서열들은 항체 리더 서열들, 예를 들면, 인간의 경쇄 및 중쇄 리더 서열에 상응하는 서열번호: 3 및 4의 아미노산 서열들을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 비제한적 예시적인 리더 서열들은 또한 이종기원의 단백질의 리더 서열들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 항체는 리더 서열이 없다. 일부 구체예들에서, 항체는 최소한 하나의 리더 서열을 포함하는데, 이는 고유의 항체 리더 서열들과 이종기원의 리더 서열들로부터 선택할 수 있다.

[0056] 용어 "벡터"는 숙주 세포 안에서 증식할 수 있는 클론된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드를 포함하도록 조작할 수 있는 폴리뉴클레오티드를 설명하는데 이용한다. 벡터는 다음의 하나 이상의 요소들을 포함할 수 있다: 복제 원점, 관심 대상의 폴리펩티드, 및/또는 하나 이상의 선택가능한 표식 유전자들 (예를 들면, 예를 들면, 항생제 저항성 유전자들와 발색 분석에 이용할 수 있는 유전자들, 가령, β -갈اكتоз이다제)의 발현을 조절하는 하나 이상의 조절 서열들 (예를 들면, 예를 들면, 프로모터들 및/또는 인핸서들). 용어 "발현 벡터"는 숙주 세포 안에서 관심 대상의 폴리펩티드를 발현시키는데 이용하는 벡터를 말한다.

[0057] "숙주 세포"는 벡터 또는 단리된 폴리뉴클레오티드이거나 이의 수용체인 세포를 지칭한다. 숙주 세포들은 원핵 생물 세포들 또는 진핵생물 세포들일 수 있다. 예시적인 진핵생물 세포들은 포유동물 세포들, 예를 들면 영장류 또는 비-영장류 동물 세포들; 곰팡이 세포들, 예를 들면 효모; 식물 세포들; 그리고 곤충 세포들을 포함한다. 비제한적 예시적인 포유동물 세포들은 NSO 세포들, PER.C6® 세포들 (Cruce11), 및 293 및 CHO 세포들, 그리고 이들의 유도체들, 예를 들면 각각 293-6E 및 DG44 세포들을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0058] 여기에서 이용된 것과 같이, 용어 "단리된"은 전형적으로 자연계에서 볼 수 있는 성분들의 최소한 일부로부터 분리된 분자를 말한다. 예를 들면, 폴리펩티드는 이를 만드는 세포의 성분들의 최소 일부분으로부터 분리되었을 때, "단리된"이라고 말한다. 폴리펩티드가 발현 후 세포에 의해 분비될 때, 폴리펩티드를 생산하는 세포로부터 이를 포함하는 상청액을 물리적으로 분리시키는 것을 이 폴리펩티드를 "단리하는"것으로 간주한다. 유사하게, 폴리뉴클레오티드는 일반적으로 자연계에서 볼 수 있는 더 큰 폴리뉴클레오티드 (예를 들면, DNA 폴리뉴클레오티드의 경우 게놈 DNA 또는 미토콘드리아 DN)의 일부가 아닐 때, 또는 RNA 폴리뉴클레오티드의 경우 이것이 만들어지는 세포의 성분들의 최소한 일부로부터 분리되었을 때, "단리된"것이라고 한다. 따라서, 숙주 세포 내부의 벡터에 포함된 DNA 폴리뉴클레오티드는 이 폴리뉴클레오티드가 자연 상태의 이 벡터안에서 볼 수 없는 한, "단리된"것이라고 말할 수 있다.

[0059] 용어들 "피험자(subject)"와 "환자"는 여기에서 호환적으로 이용하며, 인간을 지칭한다. 일부 구체예들에서, 기타 포유류, 가령, 설치류, 유인원, 고양잇과동물, 갯과동물, 말과동물, 소, 돼지, 양, 염소, 포유류 실험실 동물들, 포유류 농장 동물들, 포유류 스포츠 동물들, 그리고 포유류 애완동물을 포함하나 이에 한정되지 않는 기타 포유류를 치료하는 방법들 또한 제시한다.

[0060] 용어 "류마티스성 관절염" ("RA")은 주로 관절의 라이닝(활막) 염증으로 인하여, 관절 손상으로 이어질 수 있고, 만성 통증을 유발하고, 기능 상실 및 신체장애를 유발하는 만성 자가면역 질환을 지칭한다. RA는 신체의 다중 장기들, 가령, 피부, 폐 및 눈을 포함하는 장기에 영향을 끼칠 수 있기 때문에, 이를 전신 질환이라고 한

다.

[0061] 용어 "다발성 경화증" ("MS")은 미엘린 갑(sheath)을 만드는 세포들에 대항하여 항체들과 백혈구를 생산하는, CNS의 만성적, 자가면역적, 탈미엘린 질환을 말한다. "탈미엘린화(Demyelination)"은 이 미엘린 갑에 염증이 생기기 시작하고, 손상되고 그리고 신경 섬유로부터 탈락될 때 발생한다.

[0062] 용어 "암"은 통체불능의 세포 증식, 억제되지 않는 세포 성장, 그리고 감소된 세포 사멸 아폽토시스와 연관된 증식성 질환을 지칭한다. 암은 유방암, 전립선암, 폐암, 신장암, 갑상선암, 식도암, 흑색종, 여포성 림프종, 암구 흑색종, 뇌암, 두경부암, 폐 선종, 결장암, 심장 종양, 췌장암, 망막아종, 교아종, 장의 암, 고환암, 위암, 신경아종, 점액종, 근종, 임파종, 내피종, 골모세포종, 골거세포종, 골육종, 연골육종, 선종, Kaposi의 육종, 난소암, 백혈병 (including 급성 백혈병 (예를 들면, 급성 림프구 백혈병, 골수아구성, 전골수성, 골수단핵구성, 단핵구성, 그리고 적혈구백혈병을 포함하는 급성 골수성 백혈병)) 및 만성 백혈병 (예를 들면, 만성 골수성 (과립구성) 백혈병 및 만성 림프구 백혈병), 골수이형성 증후군 적혈구 증다증, 임파종 (예를 들면, Hodgkin 질환, 비-Hodgkin 질환), 다발성 골수종, Waldenstrom의 거대글로불린혈증, 종쇄 질환들, 그리고 충실성 종양 가령, 육종 및 암종 예를 들면 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 골원성 육종, 척색종, 맥관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활액종, 중피종, Ewing 종양, 평활육종근, 횡문근육종, 편평세포 암종, 기저세포 암종, 선종, 땀샘 암종, 피지선 암종, 유두 암종, 유두 선종, 난소낭샘암종, 수질부 암종, 기관지 암종, 신장 세포 암종, 간암종, 담관 암종, 융모막암종, 정상피종, 배아 암종, Wilms의 종양, 자궁경부암, 자궁내막암, 소(small) 세포 폐암종, 방광암종, 상피 암종, 신경교종, 성상세포종, 수아종, 두개인두종, 상의세포종, 송파체종, 모세혈관아세포종, 청각 신경종, 펩지신경교종, 그리고 수막종을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 여기에서 용어들 "전이" 및 "암 전이"는 호환적으로 이용하며 암 세포가 다른 조직으로 퍼지는 능력을 지칭한다. 예를 들면, "글로의 전이"는 유방, 전립선, 폐, 신장, 갑상선 및 흑색종을 포함하나 이에 한정되지 않는 특정 유형의 암이 골로 전이되는 능력을 지칭한다.

[0063] 용어 "골용해성 장애"는 골 재흡수를 담당하는 파골세포의 활성 증가가 원인이 된 임의의 이상 상태를 지칭하는데 이용된다. 용어들 "골용해" 및 "골용해성 골 상실"은 파골세포-증개된 골 재흡수 또는 골용해성 장애와 연관된 골 상실을 지칭하는데 서로 호환적으로 이용할 수 있다. 골용해성 장애는 골용해성 장애가 발달할 소인을 가진 피험자에서 일어날 수 있고, 또는 파골세포 활성의 자극에 의한 골용해성 장애로 이어지는 또는 이의 원인이 되는 질환을 가진 피험자에서 일어날 수 있다. 본 발명의 예시적인 구체예들에서, 골용해성 장애는 골용해성 골 상실과 암 전이-유도된 골용해성 골 상실을 포함할 수 있다. 본 발명의 추가 예시적인 구체예들에서, 골용해성 골 장애는 내분비병, 예를 들면 고코티솔증, 생식샘기능저하증, 주요 또는 2차 부갑상선기능항진증, 그리고 갑상선기능항진을 포함하는 대사 골 질환; 구루병, 골연화증, 괴혈병, 그리고 영양불량을 포함하는 식이성 결핍증; 골다공증; 당질코르티코이드 (당질코르티코이드-유도된 골다공증), 헤파린 및 알코올을 포함하는 약물 사용; 흡수불량 증후군을 포함하는 만성 질환; 신성 골이영영증을 포함하는 만성 신부전; 간의 골이영양증을 포함하는 만성 간질환; 불완전 골생성증과 호모시스테인뇨증을 포함하는 유전된 질환; 그리고 관절염, 류마티즈성 관절염, 전선 관절염, 섬유성 형성 장애, 치근막 질환, 그리고 Paget 질환과 관련된 골 염증을 포함한다.

[0064] 용어들 "전이-유도된 골용해성 골 상실" 및 "암 전이-유도된 골용해성 골 상실"은 암 세포가 골로 전이됨으로써 발생된 골용해 또는 골용해성 골 상실을 지칭하는데 호환적으로 이용한다. 용어 "암 전이-유도된 파골세포 활성화"는 여기에서 파골세포의 활성화를 유도하기 위하여 골로 전이된 암 세포들의 능력을 지칭하는데 이용한다.

[0065] 여기에서 용어 "종양"은 비정상적으로 높은 수준의 증식 및 성장을 나타내는 세포집단을 지칭하는데 이용한다. 종양은 양성, 전-악성(pre-malignant) 또는 악성일 수 있으며; 악성 종양 세포들은 암이다. 종양 세포들은 충실성 종양 세포들 또는 백혈병 종양 세포들일 수 있다. 용어 "종양 성장"은 여기에서 종양의 크기를 대응하게 증가시키는 종양을 포함하는 세포 또는 세포들에 의한 증식 또는 성장을 지칭하는데 사용한다. 용어 "CSF1R-의존적 종양 성장"은 종양 세포 또는 세포들이 증식 또는 성장하기 위하여 종양 세포 또는 세포들이 CSF1R-증개된 기능을 요구하는 것을 지칭한다.

[0066] 여기에서 이용된 것과 같이, "치료"는 인간을 포함하는 포유류에서 질환 치료의 적용 또는 임의의 투여를 포함하고, 그리고 예를 들면, 퇴화를 일으키거나, 또는 상실, 유실 또는 결합 기능을 복귀 또는 수리하고; 또는 비효율적 공정을 자극함으로써, 이 질환을 억제 또는 질환의 진행을 억제, 이 질환을 억제 또는 이의 진행을 지연, 질환의 발달을 정지, 이 질환을 부분적으로 또는 완전하게 완화, 또는 질환의 치료를 포함한다.

[0067] 용어들 "억제" 또는 "저해"는 임의의 표현형 특징의 감소 또는 중단을 지칭하거나, 또는 이 특징의 발생, 수준 또는 가능성의 감소 또는 중단을 지칭한다.

[0068] "약제학적으로 허용가능한 운반체"는 비-독성 고체, 반고체, 또는 액체 충전제, 희석제, 포집화 물질, 제형화 보조제, 또는 피험자에게 투여하기 위한 "약제학적 조성물"과 함께 포함되는 치료제의 사용을 위하여 당업계에서 통상적인 운반체를 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 운반체는 이용된 투약량 및 농도가 수취인에게 비-독성이며, 그리고 제형의 기타 성분들과 양립가능하다. 이 약제학적으로 허용가능한 운반체는 이용된 제형에 적합하다. 예를 들면, 이 치료제가 경구로 투여되는 경우, 이 운반체는 웰 캡슐일 수 있다. 이 치료제가 피하로 투여되는 경우, 이 운반체는 이상적으로는 피부에 자극이 없고, 주사 부위 반응을 일으키지 않는다.

[0069] 항-CSF1R 항체들

[0070] 본 발명자들은 CSF1R에 대항하는 새로운 일련의 항체를 발명하였다. 항-CSF1R 항체들은 여기에서 설명된 중쇄 및/또는 경쇄 CDRs을 포함하는 인간화된 항체들, 키메라 항체들, 마우스 항체들, 인간 항체들, 그리고 항체들을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0071] 예시적인 인간 항체들

[0072] 일부 구체예들에서, 인간화된 CSF1R에 결합하는 항체들을 제공한다. 인간화된 항체들은 치료 분자로 유용한데, 그 이유는 항체 치료에 대해 면역 반응을 일으킬 수 있고, 이 치료의 효과를 감소시킬 수 있 비-인간 항체들 (예를 들면 인간 항-마우스 항체 (HAMA) 반응)에 대한 인간 면역 반응을 인간화된 항체들이 감소 또는 제거할 수 있기 때문이다.

[0073] 비제한적 예시적인 인간화된 항체들은 여기에서 설명된 Ab1 내지 Ab16을 포함한다. 비제한적 예시적인 인간화된 항체들은 Ab1 내지 Ab16로부터 선택된 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 Ab1 내지 Ab16로부터 선택된 항체의 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체들을 또한 포함한다. 비제한적 예시적인 인간화된 항체들은 서열번호: 39 내지 45로부터 선택된 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호: 46 내지 52로부터 선택된 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 포함한다. 예시적인 인간화된 항체들은 0301, 0302, 및 0311로부터 선택된 항체의 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3, 및/또는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 인간화된 항체들을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0074] 일부 구체예들에서, 인간화된 항-CSF1R 항체는 0301, 0302, 및 0311로부터 선택된 항체의 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 및/또는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다. 비제한적 예시적인 인간화된 항-CSF1R 항체들은 서열번호: 15, 16, 및 17; 서열번호: 21, 22, 및 23; 그리고 서열번호: 27, 28, 및 29로부터 선택된 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 세트를 포함하는 항체들을 포함한다. 비제한적 예시적인 인간화된 항-CSF1R 항체들은 서열번호: 18, 19, 및 20; 서열번호: 24, 25, 및 26; 그리고 서열번호: 30, 31, 및 32로부터 선택된 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 세트를 또한 포함한다.

[0075] 비제한적 예시적인 인간화된 항-CSF1R 항체들은 표 1 (표시된 서열번호: 표 8의 서열들 참고)에 있는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3, 그리고 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 세트를 포함하는 항체들을 포함한다. 표 1의 각 줄은 예시적인 항체의 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3, 그리고 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3를 나타낸다.

표 1

중쇄와 경쇄 CDRs

중쇄			경쇄		
CDR1 서열 번호	CDR2 서열 번호	CDR3 서열 번호	CDR1 서열 번호	CDR2 서열 번호	CDR3 서열 번호
15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31	32

[0076]

[0077] 추가 예시적인 인간화된 항체들

[0078] 일부 구체예들에서, 인간화된 항-CSF1R 항체는 서열번호: 9, 11, 13, 및 39 내지 45로부터 선택된 서열에 최소

한 90%, 최소한 91%, 최소한 92%, 최소한 93%, 최소한 94%, 최소한 95%, 최소한 96%, 최소한 97%, 최소한 98%, 또는 최소한 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 중쇄를 포함하며, 여기에서 이 항체는 CSF1R에 결합한다. 일부 구체예들에서, 인간화된 항-CSF1R 항체는 서열번호: 10, 12, 14, 및 46 내지 52로부터 선택된 서열에 최소한 90%, 최소한 91%, 최소한 92%, 최소한 93%, 최소한 94%, 최소한 95%, 최소한 96%, 최소한 97%, 최소한 98%, 또는 최소한 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며, 여기에서 이 항체는 CSF1R에 결합한다. 일부 구체예들에서, 인간화된 항-CSF1R 항체는 서열번호: 9, 11, 13, 및 39 내지 45로부터 선택된 서열에 최소한 90%, 최소한 91%, 최소한 92%, 최소한 93%, 최소한 94%, 최소한 95%, 최소한 96%, 최소한 97%, 최소한 98%, 또는 최소한 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 중쇄; 그리고 서열번호: 10, 12, 14, 및 46 내지 52로부터 선택된 서열에 최소한 90%, 최소한 91%, 최소한 92%, 최소한 93%, 최소한 94%, 최소한 95%, 최소한 96%, 최소한 97%, 최소한 98%, 또는 최소한 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며; 여기에서 이 항체는 CSF1R에 결합한다.

[0079] 여기에서 이용된 것과 같이, 특정 폴리펩티드가 아미노산 서열에 예를 들면 최소한 95% 동일한지는 가령, 컴퓨터 프로그램을 이용하여 측정할 수 있다. 특정 서열이 참고 서열에 예를 들면 95% 동일한지를 판단할 때, 동일성 백분율은 참고 아미노산 서열의 전장에 걸쳐 계산한다.

[0080] 일부 구체예들에서, 인간화된 항-CSF1R 항체는 여기에서 설명된 CDR중 최소한 하나를 포함한다. 즉, 일부 구체예들에서, 인간화된 항-CSF1R 항체는 여기에서 설명된 중쇄 CDR1, 여기에서 설명된 중쇄 CDR2, 여기에서 설명된 중쇄 CDR3, 여기에서 설명된 경쇄 CDR1, 여기에서 설명된 경쇄 CDR2, 그리고 여기에서 설명된 경쇄 CDR3으로부터 선택한 최소한 하나의 CDR을 포함한다. 게다가, 일부 구체예들에서, 인간화된 항-CSF1R 항체는 여기에서 설명된 CDR에 근거하여 최소한 하나의 돌연변이된 CDR을 포함하는데, 여기에서 이 돌연변이된 CDR은 여기에서 설명된 CDR과 비교하여 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 보존성 아미노산 치환이다. 당업계 숙련자는 특정 CDR 서열에 대하여 하나 이상의 보존성 아미노산 치환을 선택할 수 있으며, 여기에서 적합한 보존성 아미노산 치환은 돌연변이된 CDR을 포함하는 이 항체의 결합 성질을 심각하게 변경시키지 않을 것으로 기대한다.

[0081] 예시적인 인간화된 항-CSF1R 항체들은 여기에서 설명된 항체와 CSF1R에 결합하는 것을 경쟁하는 항체들을 또한 포함한다. 따라서, 일부 구체예들에서, Fabs 0301, 0302, 및 0311로부터 선택된 항체; 그리고 이들 Fabs의 이가(bivalent) (가령, 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 보유하는) 항체 형태(version)와 CSF1R에 결합하는 것을 경쟁하는 인간화된 항-CSF1R 항체를 제공한다.

예시적인 인간화된 항체 불변 영역들

[0083] 일부 구체예들에서, 여기에서 설명된 인간화된 항체는 하나 이상의 인간 불변 영역들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 이 인간 중쇄 불변 영역은 IgA, IgG, 및 IgD로부터 선택된 이소타입의 것이다. 일부 구체예들에서, 이 인간 경쇄 불변 영역은 κ 및 λ로부터 선택된 이소타입의 것이다. 일부 구체예들에서, 여기에서 설명된 인간화된 항체는 인간 IgG 불변 영역을 포함한다. 일부 구체예들에서, 여기에서 설명된 인간화된 항체는 인간 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 이러한 구체예들에서, 여기에서 설명된 인간화된 항체는 인간 IgG4 불변 영역에 S241P 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예들에서, 여기에서 설명된 인간화된 항체는 인간 IgG4 불변 영역 및 인간 κ 경쇄를 포함한다.

[0084] 중쇄 불변 영역의 선택은 항체가 생체에서 효과기(effectector) 기능을 보유하는지를 결정할 수 있다. 일부 구체예들에서, 이러한 효과기 기능은 항체-의존적 세포-중개된 세포독성 (ADCC) 및/또는 보체-의존적 세포독성 (CDC)을 포함하고, 그리고 이 항체가 결합된 세포의 사멸을 야기할 수 있다. 일부 암을 치료하는 방법들을 포함한 일부 치료 방법들에 있어서, 세포 사멸은 예를 들면, 종양의 유지 또는 성장을 지원하는 세포에 이 항체가 결합할 때, 바람직할 것이다. 종양의 유지 또는 성장을 지원할 수 있는 예시적인 세포들은 종양 세포들 자체, 종양에 맥관구조의 보충을 지원하는 세포들, 그리고 종양 성장 또는 생존을 지원 또는 촉진하는 리간드들, 성장 인자들, 또는 반대-수용체들을 제공하는 세포들을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예들에서, 효과기 기능이 바람직할 때, 인간 IgG1 중쇄 또는 인간 IgG3 중쇄를 포함하는 항-CSF1R 항체를 선택한다.

[0085] 일부 치료 방법들에서, 효과기 기능이 바람직하지 않을 수도 있다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, MS 및/또는 RA 및/또는 골용해의 치료에 이용되는 항체들은 효과기 기능을 보유하지 않는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 일부 구체예들에서, 암 치료를 위하여 개발된 항-CSF1R 항체들은 MS 및/또는 RA 및/또는 골용해의 치료에 사용하는 것이 적합하지 않을 것이다. 따라서, 일부 구체예들에서, 중요한 효과기 기능이 부족한 항-CSF1R 항체들은 MS 및/또는 RA 및/또는 골용해의 치료에 이용한다. 일부 구체예들에서, MS 및/또는 RA 및/또는 골용해의 치

료를 위한 항-CSF1R 항체는 인간 IgG4 또는 IgG2 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구체예들에서, IgG4 불변 영역은 S241P 돌연변이를 포함한다.

[0086] 항체는 임의의 방법으로 인간화될 수 있다. 인간화의 비제한적 예시적인 방법들은 가령, 미국 특허 제 5,530,101호; 제5,585,089호; 제5,693,761호; 제5,693,762호; 제6,180,370호; Jones *et al.*, *Nature* 321: 522-525 (1986); Riechmann *et al.*, *Nature* 332: 323-27 (1988); Verhoeven *et al.*, *Science* 239: 1534-36 (1988); 그리고 미국 공개 번호 US 2009/0136500에서 설명한다.

[0087] 상기에서 명시한 것과 같이, 인간화된 항체는 비-인간 가변 영역의 골격 영역내 최소한 하나의 아미노산은 인간 골격 영역내 대응하는 위치의 아미노산으로 대체된 항체다. 일부 구체예들에서, 비-인간 가변 영역의 골격 영역내 최소한 2개, 최소한 3개, 최소한 4개, 최소한 5개, 최소한 6개, 최소한 7개, 최소한 8개, 최소한 9개, 최소한 10개, 최소한 11개, 최소한 12개, 최소한 15개, 또는 최소한 20개의 아미노산은 인간 골격 영역내 대응하는 위치의 아미노산으로 대체된다.

[0088] 일부 구체예들에서, 치환에 이용하는 일부 대응하는 인간 아미노산은 상이한 인간 면역글로불린 유전자들의 골격 영역들로부터 얻는다. 즉, 이러한 일부 구체예들에서, 하나 이상의 비-인간 아미노산은 제 1 인간 항체의 인간 골격 영역의 또는 제 1 인간 면역글로불린 유전자에 의해 인코드된 대응하는 아미노산으로 대체할 수 있고, 하나 이상의 비-인간 아미노산은 제 2 인간 항체의 인간 골격 영역의 또는 제 2 인간 면역글로불린 유전자에 의해 인코드된 대응하는 아미노산으로 대체될 수 있고, 하나 이상의 비-인간 아미노산은 제 3 인간 항체의 인간 골격 영역의 또는 제 3 인간 면역글로불린 유전자에 의해 인코드된 대응하는 아미노산으로 대체될 수 있다. 게다가, 일부 구체예들에서, 단일 골격 영역, 예를 들면, FR2에서 치환에 이용하는 모든 대응하는 인간 아미노산은 동일한 인간 골격으로부터 얻을 필요는 없다. 그러나, 일부 구체예들에서, 치환에 이용되는 모든 대응하는 인간 아미노산은 동일한 인간 항체의 것이거나 또는 동일한 인간 면역글로불린 유전자에 의해 인코드된다.

[0089] 일부 구체예들에서, 항체는 하나 이상의 전체 골격 영역들을 대응하는 인간 골격 영역들로 대체함으로써 인간화된다. 일부 구체예들에서, 인간 골격 영역은 대체시킬 비-인간 골격 영역에 최대한의 상동성 수준을 가지는 것으로 선택한다. 일부 구체예들에서, 이러한 인간화된 항체는 CDR-접목된 항체다.

[0090] 일부 구체예들에서, CDR-접목후, 하나 이상의 골격 아미노산은 마우스 골격 영역에서 대응하는 아미노산으로 복귀된다. 일부 구체예들에서, 하나 이상의 CDRs의 구조에 기여하는 및/또는 항원 접촉에 관련될 수 있는 및/또는 이 항체의 전체 구조적 온전성(integrity)에 관련된 것으로 보이는 하나 이상의 마우스 골격 아미노산을 유지하도록 이러한 "복귀(back) 돌연변이"를 만든다. 일부 구체예들에서, CDR 접목 후 항체의 골격 영역들에서 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 2개 이하, 1개 또는 0개의 복귀 돌연변이를 만든다.

[0091] 일부 구체예들에서, 인간화된 항체는 또한 인간 중쇄 불변 영역 및/또는 인간 경쇄 불변 영역을 포함한다.

예시적인 키메라 항체들

[0093] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 키메라 항체다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 최소한 하나의 비-인간 가변 영역과 최소한 하나의 인간 불변 영역을 포함한다. 이러한 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체의 모든 가변 영역들은 비-인간 가변 영역들이며, 그리고 항-CSF1R 항체의 모든 불변 영역들은 인간 불변 영역들이다. 일부 구체예들에서, 키메라 항체의 하나 이상의 가변 영역들은 마우스 가변 영역들이다. 키메라 항체의 인간 불변 영역은 대체되는(만일 존재한다면) 비-인간 불변 영역과 동일한 이소타입일 필요는 없다. 키메라 항체들은 가령, 미국 특허 제4,816,567호; 그리고 Morrison *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 6851-55 (1984)에서 논의된다.

[0094] 비제한적 예시적인 키메라 항체들은 0301, 0302, 및 0311로부터 선택된 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역들을 포함하는 키메라 항체들을 포함한다. 추가적인 비제한적 예시적인 키메라 항체들은 0301, 0302, 및 0311로부터 선택한 항체의 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3, 및/또는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 키메라 항체들을 포함한다.

[0095] 비제한적 예시적인 키메라 항-CSF1R 항체들은 다음의 중쇄 및 경쇄 가변 영역들의 쌍을 포함하는 항체들을 포함한다: 서열번호: 9와 10; 서열번호: 11과 12; 그리고 서열번호: 13과 14.

[0096] 비제한적 예시적인 항-CSF1R 항체들은 상기 표 1에서 나타낸 것과 같은 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3, 및 경쇄

CDR1, CDR2, 및 CDR3의 세트를 포함하는 항체들을 포함한다.

[0097] 추가 예시적인 키메라 항체들

일부 구체예들에서, 키메라 항-CSF1R 항체는 서열번호: 9, 11, 13, 및 39 내지 45로부터 선택한 서열에 최소한 90%, 최소한 91%, 최소한 92%, 최소한 93%, 최소한 94%, 최소한 95%, 최소한 96%, 최소한 97%, 최소한 98%, 또는 최소한 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 중쇄를 포함하고, 여기에서 이 항체는 CSF1R에 결합한다. 일부 구체예들에서, 키메라 항-CSF1R 항체는 서열번호: 10, 12, 14, 및 46 내지 52로부터 선택한 서열에 최소한 90%, 최소한 91%, 최소한 92%, 최소한 93%, 최소한 94%, 최소한 95%, 최소한 96%, 최소한 97%, 최소한 98%, 또는 최소한 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고, 여기에서 이 항체는 CSF1R에 결합한다. 일부 구체예들에서, 키메라 항-CSF1R 항체는 서열번호: 9, 11, 13, 및 39 내지 45로부터 선택한 서열에 최소한 90%, 최소한 91%, 최소한 92%, 최소한 93%, 최소한 94%, 최소한 95%, 최소한 96%, 최소한 97%, 최소한 98%, 또는 최소한 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 중쇄; 그리고 서열번호: 10, 12, 14, 및 46 내지 52로부터 선택한 서열에 최소한 90%, 최소한 91%, 최소한 92%, 최소한 93%, 최소한 94%, 최소한 95%, 최소한 96%, 최소한 97%, 최소한 98%, 또는 최소한 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고, 여기에서 이 항체는 CSF1R에 결합한다.

일부 구체예들에서, 키메라 항-CSF1R 항체는 여기에서 설명된 최소한 하나의 CDRs을 포함한다. 즉, 일부 구체예들에서, 키메라 항-CSF1R 항체는 여기에서 설명된 중쇄 CDR1, 여기에서 설명된 중쇄 CDR2, 여기에서 설명된 중쇄 CDR3, 여기에서 설명된 경쇄 CDR1, 여기에서 설명된 경쇄 CDR2, 그리고 여기에서 설명된 경쇄 CDR3로부터 선택한 최소한 하나의 CDR을 포함한다. 게다가, 일부 구체예들에서, 키메라 항-CSF1R 항체는 여기에서 설명된 CDR을 바탕으로 한 최소한 하나의 돌연변이된 CDR을 포함하며, 여기에서 이 돌연변이된 CDR은 여기에서 설명된 CDR과 비교하여 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 보존성 아미노산 치환이다. 당업계의 숙련자는 특정 CDR 서열을 위한 하나 이상의 적합한 보존성 아미노산 치환을 선택할 수 있으며, 여기에서 적합한 보존성 아미노산 치환은 이 돌연변이된 CDR을 포함하는 항체의 결합 성질을 심각하게 변경시키지 않는 것으로 예측된다.

[0100] 예시적인 키메라 항-CSF1R 항체들은 여기에서 설명된 항체와 CSF1R에 결합하는 것에 대해 경쟁하는 키메라 항체들을 또한 포함한다. 따라서, 일부 구체예들에서, Fabs 0301, 0302, 및 0311로부터 선택된 항체; 그리고 이들 Fabs의 이가(bivalent) (가령, 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 보유하는) 항체 형태와 CSF1R에 결합하는 것을 경쟁하는 키메라 항-CSF1R 항체를 제공한다.

[0101] 예시적인 키메라 항체 불변 영역들

일부 구체예들에서, 여기에서 설명된 키메라 항체는 하나 이상의 인간 불변 영역들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 인간 중쇄 불변 영역은 IgA, IgG, 및 IgD로부터 선택한 이소타입의 것이다. 일부 구체예들에서, 인간 경쇄 불변 영역은 κ 및 λ로부터 선택한 이소타입의 것이다. 일부 구체예들에서, 여기에서 설명된 키메라 항체는 인간 IgG 불변 영역을 포함한다. 일부 구체예들에서, 여기에서 설명된 키메라 항체는 인간 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 이러한 일부 구체예들에서, 여기에서 설명된 키메라 항체는 인간 IgG4 불변 영역 안에 S241P 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예들에서, 여기에서 설명된 키메라 항체는 인간 IgG4 불변 영역과 인간 κ 경쇄를 포함한다.

[0103] 상기에서 언급한 바와 같이, 효과기 기능이 바람직한 것인지는 항체의 의도된 특정 치료 방법에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 일부 구체예들에서, 효과기 기능이 바람직할 경우, 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 또는 인간 IgG3 중쇄 불변 영역을 포함하는 키메라 항-CSF1R 항체를 선택한다. 일부 구체예들에서, 효과기 기능이 바람직하지 않을 때, 인간 IgG4 또는 IgG2 중쇄 불변 영역을 포함하는 키메라 항-CSF1R 항체를 선택한다.

[0104] 예시적인 인간 항체들

인간 항체들은 임의의 적합한 방법으로 만들 수 있다. 비체한적 예시적인 방법들은 인간 면역글로불린 콤(loci)를 포함하는 이식유전자(transgenic) 마우스에서 인간 항체를 만드는 것을 포함한다. 가령, Jakobovits *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2551-55 (1993); Jakobovits *et al.*, *Nature* 362: 255-8 (1993); Lonberg *et al.*, *Nature* 368: 856-9 (1994); 그리고 미국 특허 제5,545,807호; 제6,713,610호; 제6,673,986호; 제6,162,963호; 제5,545,807호; 제6,300,129호; 제6,255,458호; 제5,877,397호; 제5,874,299호; 그리고 제5,545,806호 참고.

[0106] 비체한적 예시적인 방법들은 파아지 디스플레이 라이브러리를 이용하여 인간 항체들을 만드는 것을 또한 포함

한다. 가령, *Hoogenboom et al.*, *J. Mol. Biol.* 227: 381-8 (1992); *Marks et al.*, *J. Mol. Biol.* 222: 581-97 (1991); 그리고 PCT 공개 WO 99/10494 참고.

[0107] 일부 구체예들에서, 인간 항-CSF1R 항체는 서열 번호: 1의 서열을 보유한 폴리펩티드에 결합한다. 예시적인 인간 항-CSF1R 항체들은 여기에서 설명된 항체와 CSF1R에 결합하는 것을 경쟁하는 항체들을 또한 포함한다. 따라서, 일부 구체예들에서, Fabs 0301, 0302, 및 0311로부터 선택된 항체; 그리고 이들 Fabs의 이가(bivalent) (가령, 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 보유하는) 항체 형태와 CSF1R에 결합하는 것을 경쟁하는 인간 항-CSF1R 항체를 제공한다.

[0108] 일부 구체예들에서, 인간 항-CSF1R 항체는 하나 이상의 인간 불변 영역들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 인간 중쇄 불변 영역은 IgA, IgG, 및 IgD로부터 선택한 이소타입의 것이다. 일부 구체예들에서, 인간 경쇄 불변 영역은 κ 및 λ로부터 선택한 이소타입의 것이다. 일부 구체예들에서, 여기에서 설명된 인간 항체는 인간 IgG 불변 영역을 포함한다. 일부 구체예들에서, 여기에서 설명된 인간 항체는 인간 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 이러한 일부 구체예들에서, 여기에서 설명된 인간 항체는 인간 IgG4 불변 영역 안에 S241P 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예들에서, 여기에서 설명된 인간 항체는 인간 IgG4 불변 영역과 인간 κ 경쇄를 포함한다.

[0109] 일부 구체예들에서, 효과기 기능이 바람직 할 경우, 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 또는 인간 IgG3 중쇄 불변 영역을 포함하는 인간 항-CSF1R 항체를 선택한다. 일부 구체예들에서, 효과기 기능이 바람직하지 않을 때, 인간 IgG4 또는 IgG2 중쇄 불변 영역을 포함하는 인간 항-CSF1R 항체를 선택한다.

추가 예시적인 항-CSF1R 항체들

[0111] 예시적인 항-CSF1R 항체들은 또한 예를 들면 여기에서 설명된 하나 이상의 CDR 서열을 포함하는 마우스, 인간화된, 인간, 키메라, 그리고 조작된(engineered) 항체들을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 여기에서 설명된 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 여기에서 설명된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 여기에서 설명된 중쇄 가변 영역과 여기에서 설명된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 여기에서 설명된 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 여기에서 설명된 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 여기에서 설명된 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 그리고 여기에서 설명된 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다.

[0112] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 Fabs 0301, 0302, 및 0311으로부터 선택된 항체의 중쇄 가변 영역을 포함한다. 비제한적 예시적인 항-CSF1R 항체들은 인간화된 항체들 Ab1 내지 Ab16로부터 선택된 항체의 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 또한 포함한다. 비제한적 예시적인 항-CSF1R 항체들은 서열번호: 9, 11, 13, 및 39 내지 45로부터 선택된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체들을 포함한다.

[0113] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 Fabs 0301, 0302, 및 311로부터 선택된 항체의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 비제한적 예시적인 항-CSF1R 항체들은 인간화된 항체들 Ab1 내지 Ab16로부터 선택된 항체의 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 또한 포함한다. 비제한적 예시적인 항-CSF1R 항체들은 서열번호: 10, 12, 14, 및 46 내지 52로부터 선택된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체들을 포함한다.

[0114] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 Fabs 0301, 0302, 및 0311로부터 선택된 항체의 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역을 포함한다. 비제한적 예시적인 항-CSF1R 항체들은 인간화된 항체들 Ab1 내지 Ab16로부터 선택된 항체의 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 또한 포함한다. 비제한적 예시적인 항-CSF1R 항체들은 다음과 같은 중쇄 및 경쇄 가변 영역들의 쌍을 포함하는 항체들을 포함한다: 서열번호: 9와 10; 서열번호: 11과 12; 그리고 서열번호: 13과 14; 서열번호: 39와 40; 서열번호: 41과 42; 서열번호: 43과 44; 서열번호: 45와 46; 서열번호: 47과 48; 서열번호: 49와 50; 그리고 서열번호: 51과 52. 비제한적 예시적인 항-CSF1R 항체들은 또한 다음의 중쇄 및 경쇄 쌍을 포함하는 항체들을 포함한다: 서열번호: 33과 34; 서열번호: 35와 36; 그리고 서열번호: 37과 38.

[0115] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 Fabs 0301, 0302, 및 0311로부터 선택된 항체의 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다. 비제한적 예시적인 항-CSF1R 항체들은 다음에서 선택된 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3의 세트를 포함하는 항체들을 포함한다: 서열번호: 15, 16, 및 17; 서열번호: 21, 22, 및 23; 그리고 서열번호: 27, 28, 및 29.

[0116] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 Fabs 0301, 0302, 및 0311로부터 선택된 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다. 비제한적 예시적인 항-CSF1R 항체들은 다음에서 선택된 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 세트를 포함하는 항

체들을 포함한다: 서열번호: 18, 19, 및 20; 서열번호: 24, 25, 및 26; 그리고 서열번호: 30, 31, 및 32.

[0117] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 Fabs 0301, 0302, 및 0311로부터 선택된 항체의 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3, 그리고 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다.

[0118] 비제한적 예시적인 항-CSF1R 항체들은 상기 표 1에 나타낸 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3, 그리고 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 세트를 포함하는 항체들을 포함한다.

추가 예시적인 항체들

[0120] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 서열번호: 9, 11, 13, 및 39 내지 45로부터 선택한 서열에 최소한 90%, 최소한 91%, 최소한 92%, 최소한 93%, 최소한 94%, 최소한 95%, 최소한 96%, 최소한 97%, 최소한 98%, 또는 최소한 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 중쇄를 포함하며, 여기에서 이 항체는 CSF1R에 결합한다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 서열번호: 10, 12, 14, 및 46 내지 52로부터 선택된 서열에 최소한 90%, 최소한 91%, 최소한 92%, 최소한 93%, 최소한 94%, 최소한 95%, 최소한 96%, 최소한 97%, 최소한 98%, 또는 최소한 99% 동일한 가변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하며, 여기에서 이 항체는 CSF1R에 결합한다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 서열번호: 9, 11, 13, 및 39 내지 45로부터 선택한 서열에 최소한 90%, 최소한 91%, 최소한 92%, 최소한 93%, 최소한 94%, 최소한 95%, 최소한 96%, 최소한 97%, 최소한 98%, 또는 최소한 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하는 중쇄; 그리고 서열번호: 10, 12, 14, 및 46 내지 52로부터 선택된 서열에 최소한 90%, 최소한 91%, 최소한 92%, 최소한 93%, 최소한 94%, 최소한 95%, 최소한 96%, 최소한 97%, 최소한 98%, 또는 최소한 99% 동일한 가변 영역을 포함하는 경쇄를 포함하며; 여기에서 이 항체는 CSF1R에 결합한다.

[0121] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 여기에서 설명된 최소한 하나의 CDRs을 포함한다. 즉, 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 여기에서 설명된 중쇄 CDR1, 여기에서 설명된 중쇄 CDR2, 여기에서 설명된 중쇄 CDR3, 여기에서 설명된 경쇄 CDR1, 여기에서 설명된 경쇄 CDR2, 그리고 여기에서 설명된 경쇄 CDR3으로부터 선택된 최소한 하나의 CDR을 포함한다. 게다가, 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 여기에서 설명된 CDR에 기초하여 최소한 하나의 돌연변이된 CDR을 포함하며, 여기에서 이 돌연변이된 CDR은 여기에서 설명된 CDR과 비교하여 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 보존성 아미노산 치환이다. 당업계 숙련자는 특정 CDR 서열을 위한 하나 이상의 적합한 보존성 아미노산 치환을 선택할 수 있으며, 여기에서 적합한 보존성 아미노산 치환은 이 돌연변이된 CDR을 포함하는 항체의 결합 성질을 심각하게 변경시키지 않을 것으로 예측한다.

[0122] 예시적인 항-CSF1R 항체들은 여기에서 설명된 항체와 CSF1R에 결합하는 것을 경쟁하는 항체들을 또한 포함한다. 따라서, 일부 구체예들에서, Fabs 0301, 0302, 및 0311로부터 선택된 항체; 그리고 이들 Fabs의 이가 (bivalent) (가령, 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 보유하는) 항체 형태와 CSF1R에 결합하는 것을 경쟁하는 항-CSF1R 항체를 제공한다.

예시적인 항체 불변 영역들

[0124] 일부 구체예들에서, 여기에서 설명된 항체는 하나 이상의 인간 불변 영역들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 인간 중쇄 불변 영역은 IgA, IgG, 및 IgD로부터 선택한 이소타입의 것이다. 일부 구체예들에서, 인간 경쇄 불변 영역은 κ 및 λ로부터 선택한 이소타입의 것이다. 일부 구체예들에서, 여기에서 설명된 인간 항체는 인간 IgG 불변 영역을 포함한다. 일부 구체예들에서, 여기에서 설명된 인간 항체는 인간 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 이러한 일부 구체예들에서, 여기에서 설명된 인간 항체는 인간 IgG4 불변 영역 안에 S241P 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예들에서, 여기에서 설명된 인간 항체는 인간 IgG4 불변 영역과 인간 κ 경쇄를 포함한다.

[0125] 상기에서 언급한 바와 같이, 효과기 기능이 바람직한 것인지는 항체의 의도된 특정 치료 방법에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 일부 구체예들에서, 효과기 기능이 바람직할 경우, 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 또는 인간 IgG3 중쇄 불변 영역을 포함하는 항-CSF1R 항체를 선택한다. 일부 구체예들에서, 효과기 기능이 바람직하지 않을 때, 인간 IgG4 또는 IgG2 중쇄 불변 영역을 포함하는 항-CSF1R 항체를 선택한다.

예시적인 항-CSF1R 중쇄 가변 영역들

[0127] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체 중쇄 가변 영역들을 제공한다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체 중쇄 가변 영역은 마우스 가변 영역, 인간 가변 영역, 또는 인간화된 가변 영역이다.

[0128] 항-CSF1R 항체 중쇄 가변 영역은 중쇄 CDR1, FR2, CDR2, FR3, 및 CDR3을 포함한다. 일부 구체예들에서, 항-

CSF1R 항체 중쇄 가변 영역은 중쇄 FR1 및/또는 FR4을 더 포함한다. 비제한적 예시적인 중쇄 가변 영역들은 서열번호: 9, 11, 13, 및 39 내지 45로부터 선택된 아미노산 서열을 보유한 중쇄 가변 영역들을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

- [0129] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체 중쇄 가변 영역은 서열번호: 15, 21, 및 27로부터 선택된 서열을 포함하는 CDR1을 포함한다.
- [0130] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체 중쇄 가변 영역은 서열번호: 16, 22, 및 28로부터 선택된 서열을 포함하는 CDR2를 포함한다.
- [0131] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체 중쇄 가변 영역은 서열번호: 17, 23, 및 29로부터 선택된 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0132] 비제한적 예시적인 중쇄 가변 영역들은 서열번호: 15, 16, 및 17; 서열번호: 21, 22, 및 23; 그리고 서열번호: 27, 28, 및 29로부터 선택된 CDR1, CDR2, 및 CDR3 세트를 포함하는 중쇄 가변 영역들을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0133] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체 중쇄는 서열번호: 9, 11, 13, 및 39 내지 45로부터 선택된 서열에 최소한 90%, 최소한 91%, 최소한 92%, 최소한 93%, 최소한 94%, 최소한 95%, 최소한 96%, 최소한 97%, 최소한 98%, 또는 최소한 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하며, 여기에서 중쇄는 경쇄와 함께, CSF1R에 결합하는 항체를 형성할 수 있다.
- [0134] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체 중쇄는 여기에서 설명된 최소한 하나의 CDRs을 포함한다. 즉, 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체 중쇄는 여기에서 논의된 중쇄 CDR1, 여기에서 논의된 중쇄 CDR2, 그리고 여기에서 논의된 중쇄 CDR3로부터 선택된 최소한 하나의 CDR을 포함한다. 게다가, 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체 중쇄는 여기에서 논의된 CDR에 기초하여 최소한 하나의 돌연변이된 CDR을 포함하며, 여기에서 돌연변이된 CDR은 여기에서 논의된 CDR과 비교하여 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 보존성 아미노산 치환이다. 당업계 숙련자는 특정 CDR 서열을 위한 하나 이상의 적합한 보존성 아미노산 치환을 선택할 수 있으며, 여기에서 적합한 보존성 아미노산 치환은 이 돌연변이된 CDR을 포함하는 항체의 결합 성질을 심각하게 변경시키지 않을 것으로 예측한다. 당업계 숙련자는 특정 CDR 서열을 위한 하나 이상의 적합한 보존성 아미노산 치환을 선택할 수 있으며, 여기에서 적합한 보존성 아미노산 치환은 이 돌연변이된 CDR을 포함하는 항체의 결합 성질을 심각하게 변경시키지 않을 것으로 예측한다.
- [0135] 일부 구체예들에서, 중쇄는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구체예들에서, 중쇄는 인간 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구체예들에서, 인간 중쇄 불변 영역은 IgA, IgG, 및 IgD로부터 선택된 이소타입의 것이다. 일부 구체예들에서, 인간 중쇄 불변 영역은 IgG 불변 영역이다. 일부 구체예들에서, 중쇄는 인간 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 이러한 일부 구체예들에서, 인간 IgG4 중쇄 불변 영역은 S241P 돌연변이를 포함한다.
- [0136] 일부 구체예들에서, 효과기 기능이 바람직할 경우, 중쇄는 인간 IgG1 또는 IgG3 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구체예들에서, 효과기 기능이 다소 바람직하지 못할 경우, 중쇄는 인간 IgG4 또는 IgG2 중쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0137] 예시적인 항-CSF1R 경쇄 가변 영역들
- [0138] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체 경쇄 가변 영역들을 제공한다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체 경쇄 가변 영역은 마우스 가변 영역, 인간 가변 영역, 또는 인간화된 가변 영역이다.
- [0139] 항-CSF1R 항체 경쇄 가변 영역은 경쇄 CDR1, FR2, CDR2, FR3, 및 CDR3을 포함한다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체 경쇄 가변 영역은 경쇄 FR1 및/또는 FR4를 더 포함한다. 비제한적 예시적인 경쇄 가변 영역들은 서열번호: 10, 12, 14, 및 46 내지 52로부터 선택된 아미노산 서열을 보유한 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0140] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체 경쇄 가변 영역은 서열번호: 18, 24 및 30로부터 선택된 서열을 포함하는 CDR1을 포함한다.
- [0141] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체 경쇄 가변 영역은 서열번호: 19, 25, 및 31로부터 선택된 서열을 포함하는 CDR2를 포함한다.
- [0142] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체 경쇄 가변 영역은 서열번호: 20, 26, 및 32로부터 선택된 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다.

- [0143] 비제한적 예시적인 경쇄 가변 영역들은 서열번호: 18, 19, 및 20; 서열번호: 24, 25, 및 26; 그리고 서열번호: 30, 31, 및 32로부터 선택된 CDR1, CDR2, 및 CDR3 세트를 포함하는 경쇄 가변 영역들을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0144] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체 경쇄는 서열번호: 10, 12, 14, 및 46 내지 52로부터 선택된 서열에 최소한 90%, 최소한 91%, 최소한 92%, 최소한 93%, 최소한 94%, 최소한 95%, 최소한 96%, 최소한 97%, 최소한 98%, 또는 최소한 99% 동일한 가변 영역 서열을 포함하며, 여기에서 경쇄는 중쇄와 함께, CSF1R에 결합하는 항체를 형성할 수 있다.
- [0145] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체 경쇄는 여기에서 설명된 최소한 하나의 CDRs를 포함한다. 즉, 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체 경쇄는 여기에서 논의된 경쇄 CDR1, 여기에서 논의된 경쇄 CDR2, 그리고 여기에서 논의된 경쇄 CDR3으로부터 선택된 최소한 하나의 CDR을 포함한다. 게다가, 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체 경쇄는 여기에서 논의된 CDR에 바탕을 둔 최소한 하나의 돌연변이된 CDR을 포함하고, 여기에서 돌연변이된 CDR은 여기에서 논의된 CDR와 비교하여 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 보존성 아미노산 치환이다. 당업계 숙련자는 특정 CDR 서열을 위한 하나 이상의 적합한 보존성 아미노산 치환을 선택할 수 있으며, 여기에서 적합한 보존성 아미노산 치환은 이 돌연변이된 CDR을 포함하는 항체의 결합 성질을 심각하게 변경시키지 않을 것으로 예측한다.
- [0146] 일부 구체예들에서, 경쇄는 인간 경쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구체예들에서, 인간 경쇄 불변 영역은 인간 및 인간 경쇄 불변 영역으로부터 선택된다.
- [0147] 예시적인 추가 CSF1R 결합 분자들
- [0148] 일부 구체예들에서, CSF1R에 결합하는 추가 분자들을 제공한다. 이러한 분자들은 비-정규적 스카폴드 (scaffold), 예를 들면 항-칼린, 아드넥틴(adnectins), 안키린 반복체(ankyrin repeats), 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 가령, Hosse *et al.*, *Prot. Sci.* 15:14 (2006); Fiedler, M. and Skerra, A., "Non-antibody scaffold" pp. 467-499 in *Handbook of Therapeutic Antibodies*, Dubel, S., ed., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2007.
- [0149] 항-CSF1R 항체들의 예시적인 성질들
- [0150] 일부 구체예들에서, 1nM 미만의 결합 친화력(K_D)으로 CSF1R에 결합하는 상기에서 설명한 구조를 보유하는 항체는 CSF1R에 CSF1 및/또는 IL34가 결합하는 것을 차단하고, 그리고 CSF1 및/또는 IL34에 의해 유도된 CSF1R 인산화를 억제한다.
- [0151] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 CSF1R의 세포외 도메인 (CSF1R-ECD)에 결합한다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 1 nM 미만, 0.5 nM 미만, 0.1 nM 미만, 또는 0.05 nM 미만의 CSF1R에 대한 결합 친화력(K_D)를 보유한다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 0.01 내지 1 nM, 0.01 내지 0.5 nM, 0.01 내지 0.1 nM, 0.01 내지 0.05 nM, 또는 0.02 내지 0.05 nM의 K_D 를 보유한다.
- [0152] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 CSF1R에 리간드 결합을 차단한다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 CSF1이 CSF1R에 결합하는 것을 차단한다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 IL34가 CSF1R에 결합하는 것을 차단한다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 CSF1 및 IL34 둘 모두가 CSF1R에 결합하는 것을 차단한다. 일부 구체예들에서, 리간드 결합을 차단하는 항체는 CSF1R의 세포외 도메인에 결합한다. 실시예 7에서 설명한 분석을 이용하였을 때, 리간드가 CSF1R에 결합하는 탐지가능한 결합량이 최소한 50% 감소되었을 때, 이 항체는 "CSF1R에 리간드 결합을 차단"하는 것으로 간주한다. 일부 구체예들에서, 실시예 7에서 설명한 분석을 이용하였을 때, 항체는 리간드가 CSF1R에 결합하는 탐지가능한 결합량을 최소한 60%, 최소한 70%, 최소한 80%, 또는 최소한 90% 감소시킨다. 이러한 일부 구체예들에서, 이 항체는 리간드 결합을 최소한 50%, 최소한 60%, 최소한 70%, 등 차단시킨다고 한다.
- [0153] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 리간드-유도된 CSF1R 인산화를 억제한다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 CSF1-유도된 CSF1R 인산화를 억제한다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 IL34-유도된 CSF1R 인산화를 억제한다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 CSF1-유도된 인산화와 IL34-유도된 CSF1R 인산화 모두를 억제한다. 실시예 6에서 설명한 분석을 이용하였을 때, 리간드-유도된 탐지가능한 CSF1R 인산화의 양이 최소한 50% 감소되었을 때, 이 항체는 "리간드-유도된 CSF1R 인산화를 억제한다"하는 것으로 간주한다. 일부 구체예들에서, 실시예 6에서 설명한 분석을 이용하였을 때, 항체는 리간드-유도된 탐지가능한 CSF1R 인산화의 양을 최소

한 60%, 최소한 70%, 최소한 80%, 또는 최소한 90% 감소시킨다. 이러한 일부 구체예들에서, 이 항체는 리간드-유도된 CSF1R 인산화를 최소한 50%, 최소한 60%, 최소한 70%, 등 억제한다고 한다.

[0154] 일부 구체예들에서, 항체는 CSF1 및/또는 IL34 존재하에 단핵세포 증식 및/또는 생존 반응들을 억제한다. 실시예 10에서 설명한 분석을 이용하여, CSF1 및/또는 IL34 존재하에 단핵세포 증식 및/또는 생존 반응들의 양을 최소한 50% 감소시킬 때, 이 항체는 "단핵세포 증식 및/또는 생존 반응들을 억제"하는 것으로 간주한다. 일부 구체예들에서, 실시예 10에서 설명한 분석을 이용하였을 때, 항체는 CSF1 및/또는 IL34의 존재하에 단핵세포 증식 및/또는 생존 반응들의 양을 최소한 60%, 최소한 70%, 최소한 80%, 또는 최소한 90% 감소시킨다. 이러한 일부 구체예들에서, 이 항체는 단핵세포 증식 및/또는 생존 반응들을 최소한 50%, 최소한 60%, 최소한 70%, 등 억제한다고 한다.

예시적인 항체 콘쥬게이트

[0156] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 라벨 및/또는 세포독성 물질에 콘쥬게이트된다. 여기에서 이용된 것과 같이, 라벨은 이 항체의 탐지 및/또는 이 항체가 결합하는 분자의 탐지를 용이하게 하는 모이어티다. 비제한적 예시적인 라벨들은 방사능동위원소, 형광 집단, 효소 집단, 화학발광 집단, 바이오틴, 에피토프 테그, 금속-결합 테그, 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 당업계 숙련자는 의도된 용도에 따라 적합한 라벨을 선택할 수 있다.

[0157] 여기에서 이용된 것과 같이, 세포독성 물질은 하나 이상의 세포들의 증식 능력을 감소시키는 모이어티다. 예를 들면, 세포가 아폽토시스를 겪거나 또는 다른 방식으로 사멸하여, 세포가 세포 주기를 진행하지 못하거나 및/또는 분할을 못하거나, 세포 분화를 못하기 때문에 세포가 증식할 수 없을 때, 이 세포의 증식 능력은 감소되었다. 비제한적 예시적인 세포독성 물질들은 방사능동위원소, 톡신들, 그리고 화학치료제들을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 당업계 숙련자는 의도된 용도에 따라 적합한 세포독성을 선택할 수 있다.

[0158] 일부 구체예들에서, 라벨 및/또는 세포독성 물질은 시험관(*in vitro*)내 화학 방법들을 이용하여 항체에 콘쥬게이트시킨다. 콘쥬게이트의 비제한적 예시적인 화학 방법들은 당업계에 공지되어 있으며, 그리고 가령, Thermo Scientific Life Science Research Produces (formerly Pierce; Rockford, IL), Prozyme (Hayward, CA), SACRI Antibody Services (Calgary, Canada), AbD Serotec (Raleigh, NC), 등으로부터 시판되는 서비스, 방법들 및/또는 시약들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 라벨 및/또는 세포독성 물질이 폴리펩티드인 경우, 항체 쇄에 융합된 라벨 및/또는 세포독성 물질을 포함하는 폴리펩티드를 만들기 위하여 최소한 하나의 항체 쇄와 동일한 발현 벡터로부터 라벨 및/또는 세포독성 물질을 발현시킬 수 있다. 당업계 숙련자는 의도된 용도에 따라 라벨 및/또는 세포독성 물질을 항체에 콘쥬게이트시키는 적합한 방법을 선택할 수 있다.

예시적인 리더 서열들

[0160] 일부 분리된 단백질을 대량으로 발현 및 분비시키기 위하여, 이종기원의 단백질의 리더 서열이 바람직할 수 있다. 일부 구체예들에서, 리더 서열은 서열번호: 3 및 4로부터 선택하는데, 차례로 경쇄 및 중쇄 리더 서열들이다. 일부 구체예들에서, 이종기원의 리더 서열들을 이용하면, 분비 과정 동안 리더 서열이 ER에서 제거되기 때문에 생성된 성숙 폴리펩티드는 변경되지 않고 유지될 수 있어서 유리할 것이다. 일부 단백질들을 발현 및 분비시키기 위하여 이종기원의 리더 서열의 추가를 요구할 수 있다.

[0161] 특정 예시적인 리더 서열들은 가령, 온라인 리더 서열 데이터베이스 (Department of Biochemistry, National University of Singapore에서 관리)에서 설명된다. *Choo et al.*, *BMC Bioinformatics*, 6: 249 (2005); 및 PCT 공개번호 WO 2006/081430 참고.

항-CSF1R 항체들을 인코드하는 핵산 분자들

[0163] 항-CSF1R 항체들의 하나 이상의 쇄를 인코드하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 분자들을 제시한다. 일부 구체예들에서, 핵산 분자는 항-CSF1R 항체의 중쇄 또는 경쇄를 인코드하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 구체예들에서, 핵산 분자는 항-CSF1R 항체의 중쇄를 인코드하는 폴리뉴클레오티드와 항-CSF1R 항체의 경쇄를 인코드하는 폴리뉴클레오티드 모두를 포함한다. 일부 구체예들에서, 제 1 핵산 분자는 중쇄를 인코드하는 제 1 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 그리고 제 2 핵산 분자는 경쇄를 인코드하는 제 2 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0164] 이러한 일부 구체예들에서, 중쇄와 경쇄는 하나의 핵산 분자로부터 발현되거나, 또는 2개의 별도 핵산 분자들로부터 2개의 별도 폴리펩티드로 발현된다. 일부 구체예들에서, 예를 들면 항체가 scFv인 경우, 단일 폴리뉴클레

오티드는 경쇄와 중쇄가 모두 연결된 단일 폴리펩티드를 인코드한다.

[0165] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체의 중쇄 또는 경쇄를 인코드하는 폴리뉴클레오티드는 리더 서열을 인코드하는 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 해독되었을 때, 리더 서열은 중쇄 또는 경쇄의 N 말단에 위치한다. 상기에서 논의한 바와 같이, 이 리더 서열은 고유의 중쇄 또는 경쇄 리더 서열이거나, 또는 또다른 이종기원의 리더 서열일 수 있다.

[0166] 핵산 분자들은 당업계의 통상적인 재조합 DNA 기술들을 이용하여 작제할 수 있다. 일부 구체예들에서, 핵산 분자는 선택된 숙주 세포 안에서 발현하는데 적합한 발현 벡터다.

항-CSF1R 항체 발현 및 생산

벡터

항-CSF1R 중쇄 및/또는 항-CSF1R 경쇄를 인코드하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 제공한다. 항-CSF1R 중쇄 및/또는 항-CSF1R 경쇄를 인코드하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또한 제공한다. 이러한 벡터들은 DNA벡터들, 과아지(phage) 벡터들, 바이러스 벡터들, 레트로바이러스 벡터들, 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예들에서, 벡터는 중쇄를 인코드하는 제 1 폴리뉴클레오티드 서열과 경쇄를 인코드하는 제 2 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 중쇄 및 경쇄는 벡터로부터 2개의 별도 폴리펩티드로 발현된다. 일부 구체예들에서, 예를 들면, 이 항체가 scFv인 경우, 중쇄 및 경쇄는 단일 폴리펩티드의 일부로 발현된다.

[0170] 일부 구체예들에서, 제 1 벡터는 중쇄를 인코드하는 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 그리고 제 2 벡터는 경쇄를 인코드하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 구체예들에서, 제 1 벡터와 제 2 벡터는 유사한 양(예를 들면 유사한 물 양 또는 유사한 질량)으로 숙주 세포들 안으로 형질감염된다. 일부 구체예들에서, 5:1 내지 1:5의 물 비율 또는 질량비율의 제 1 벡터와 제 2 벡터를 숙주 세포들 안으로 형질감염시킨다. 일부 구체예들에서, 질량비 1:1 내지 1:5의 중쇄를 인코드하는 벡터와 경쇄를 인코드하는 벡터를 이용한다. 일부 구체예들에서, 질량비 1:2의 중쇄를 인코드하는 벡터와 경쇄를 인코드하는 벡터를 이용한다.

[0171] 일부 구체예들에서, CHO 또는 CHO-유도된 세포들, 또는 NSO 세포들 안에서 폴리펩티드의 발현에 최적인 벡터를 선택한다. 예시적인 이러한 벡터들은 가령, *Running Deer et al., Biotechnol. Prog. 20:880-889 (2004)*에서 설명한다.

[0172] 일부 구체예들에서, 인간을 포함한 동물들에서 항-CSF1R 중쇄 및/또는 항-CSF1R 경쇄의 생체내(*in vivo*) 발현을 위하여 벡터를 선택한다. 이러한 일부 구체예들에서, 폴리펩티드의 발현은 조직-특이적 방식으로 기능을 하는 프로모터의 관리하에 있다. 예를 들면, 간-특이적 프로모터들은 가령, PCT 공개 번호 WO 2006/076288에서 설명한다.

숙주 세포들

[0174] 다양한 구체예들에서, 항-CSF1R 중쇄 및/또는 항-CSF1R 경쇄는 원핵생물 세포들, 예를 들면 박테리아 세포들; 또는 진핵생물 세포들, 예를 들면 곰팡이 세포들 (예를 들면 효모), 식물 세포들, 곤충 세포들, 그리고 포유동물 세포들에서 발현될 수 있다. 이러한 발현은 예를 들면, 당업계에 공지되어 있는 과정에 따라 실행할 수 있다. 폴리펩티드를 발현시키는데 이용할 수 있는 예시적인 진핵생물 세포들은 COS 7 세포들을 포함하는 COS 세포들; 293-6E 세포들을 포함하는 293 세포들; CHO-S 포함하는 CHO 세포들 및 DG44 세포들; PER.C6®세포들 (Cruce11); 그리고 NSO 세포들을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 중쇄 및/또는 항-CSF1R 경쇄는 효모에서 발현시킬 수 있다. 가령, 미국 공개 번호 US 2006/0270045 A1 참고. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 중쇄 및/또는 항-CSF1R 경쇄에 바람직한 해독후 변형들을 만드는 능력에 근거하여 특정 진핵생물 숙주 세포를 선택한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, CHO 세포들은 293 세포들에서 만들어진 동일한 폴리펩티드보다 더 높은 수준의 시알릴화를 보유하는 폴리펩티드를 만든다.

[0175] 하나 이상의 핵산을 원하는 숙주 세포 안으로 도입시키는 것은 인산칼슘 형질감염, DEAE-덱스트란 중개된 형질감염, 양이온 지질-중개된 형질감염, 전기천공, 형질유도, 감염, 등을 포함하나 이에 한정되지 않는 임의의 방법을 이용하여 실행할 수 있다. 비제한적 예시적인 방법들은 가령, *Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 3rd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001)*에서 설명하고 있다. 핵산들은 임의의 적합한 방법에 따라 원하는 숙주 세포들 안으로 일시적으로 또는 안정적으로 형질감염시킬 수 있다.

[0176] 일부 구체예들에서, 하나 이상의 폴리펩티드는 임의의 적합한 방법에 따라, 폴리펩티드를 인코드하는 하나 이상

의 핵산 분자들을 포함하도록 또는 이러한 핵산분자들로 형질감염된 동물의 생체내에서 만들어질 수 있다.

[0177] 항-CSF1R 항체들의 정제

[0178] 항-CSF1R 항체들은 임의의 적합한 방법에 의해 정제할 수 있다. 이러한 방법들은 친화력 매트릭스 또는 소수성 상호작용 크로마토그래피의 이용을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 적합한 친화력 리간드들은 항체 불변 영역들에 결합하는 CSF1R ECD 및 리간드를 포함한다. 예를 들면, 단백질 A, 단백질 G, 단백질 A/G, 또는 항체 친화력 컬럼을 이용하여 이 불변 영역에 결합하고, 그리고 항-CSF1R 항체를 정제할 수 있다. 소수성 상호작용 크로마토그래피, 예를 들면, 부틸 또는 페닐 컬럼은 일부 폴리펩티드를 정제하는데 또한 적합할 수 있다. 폴리펩티드를 정제하는 많은 방법들이 당업계에 공지되어 있다.

[0179] 항-CSF1R 항체들의 무-세포(Cell-free) 생산

[0180] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 무-세포 시스템에서 만든다. 비제한적 예시적인 무-세포 시스템은 가령, *Sitaraman et al., Methods Mol. Biol. 498: 229-44 (2009); Spirin, Trends Biotechnol. 22: 538-45 (2004); Endo et al., Biotechnol. Adv. 21: 695-713 (2003)*에서 설명한다.

[0181] 치료 조성물 및 방법들

[0182] 항-CSF1R 항체들을 이용하여 질환을 치료하는 방법들

[0183] 인간 또는 동물의 치료 방법에 사용하기 위하여 본 발명의 항체들, 그리고 본 발명의 항체들을 포함하는 조성물들을 제공한다. 항-CSF1R 항체들을 투여하는 것을 포함하는 질환 치료 방법들 또한 제공한다. 항-CSF1R 항체들을 이용하여 치료할 수 있는 비제한적 예시적인 질환들은 RA, MS, 암, 전이-유도된 골용해성 골 상실, 골용해성 장애, 그리고 과잉칼슘혈증-유도된 골 상실을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0184] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체를 투여하는 것을 포함하는 염증 상태를 치료하는 방법들을 제공한다. 일부 구체예들에서, 염증 상태는 건선, SLE (낭창), COPD, 아토피성 피부염, 그리고 아테롬성경화증, 대식세포 활성화 증후군, 그리고 조직구증식증 X로부터 선택된다.

[0185] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체를 투여하는 것을 포함하는 염증 상태를 치료하는 방법들을 제공하는데, 여기에서 염증 상태는 다음으로부터 선택된다: 증식성 맥관 질환, 급성 호흡 곤란 증후군, 사이토kin-중개된 독성, 인터루킨-2 독성, 맹장염, 소화성, 위의 그리고 십이지장 궤양, 복막염, 췌장염, 궤양성, 가막성(pseudomembranous), 급성 그리고 허혈성 결장염, 계실염, 후두개염, 이완불능, 담관염, 담낭염, 간염, 염증성 장 질환, Crohn 질환, 장염, Whipple 질환, 천식, 알레르기, 과민증 쇼크, 면역 복합 질환, 장기 허혈, 재판류 손상, 장기 괴사, 건초열, 폐혈증(sepsis), 폐혈증(septicemia), 내독소 쇼크, 악액질, 이상고열, 호산구성 육아종, 육아종증, 유육종증, 폐혈성 유산, 부고환염, 질염, 전립선염, 요도염, 기관지염, 폐기종, 비염, 낭포성 섬유증, 폐렴, 폐포염, 세기관지염, 인두염, 늑막염, 부비강염, 인플루엔자, 호흡기 합포체 바이러스 감염, 포진 감염, HIV 감염, B형 간염 바이러스 감염, C형 간염 바이러스 감염, 과종성 균혈증, 뎅기열, 칸디다증, 말라리아, 사상충증, 아메비증, 회충의 낭포, 범스(bums), 피부염, 피부근염, 피부변색, 두드러기, 사마귀, 모기에 물린자국, 맥관염(vasulitis), 맥관염(angiitis), 심내막염, 동맥염, 아테롬성경화증, 혈전정맥염, 심막염, 심근염, 심근허혈, 결절다발동맥염, 류마티스성 열, Alzheimer 질환, 복강 질환, 울혈성 심부전, 수막염, 뇌염, 뇌경색, 뇌 색전증, Guillain-Barre 증후군, 신경염, 신경통, 척수 손상, 마비, 포도막염, 판절종, 판절통, 골수염, 근막염, Paget 질환, 통풍, 치근막 질환, 활액막염, 중증 근무력증, 갑상선염, 전신 홍반성 낭창, Goodpasture의 증후군, Behcets의 증후군, 동종이식편 거부, 이식편-대-숙주 질환, 유착성 척추염, Berger 질환, 유형 I 당뇨병, 유형 2 당뇨병, Berger 질환, Retier 증후군, 그리고 Hodgkins 질환, 또는 이를 상태와 연합된 염증 치료.

[0186] 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체를 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법들을 제공한다. 일부 구체예들에서, 이 암은 CSF1-분비성 암이다. 일부 구체예들에서, 이 암은 유방암, 전립선암, 자궁내막암, 방광암, 신장암, 식도암, 편평세포 암종, 안구 흑색종, 여포성 림프종, 신장 세포 암종, 자궁경부암, 그리고 난소암으로부터 선택된 하나 이상의 암이다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체는 폐암, 결장직장암, 뇌암, 췌장암, 두경부암, 간암, 백혈병, 임파종, Hodgkin 질환, 다발성 골수종, 흑색종, 성상세포종, 위암, 그리고 폐 선종으로부터 선택된 하나 이상의 암을 치료하는데 유용하다.

[0187] 투여 경로 및 운반체

[0188] 다양한 구체예들에서, 항-CSF1R 항체들은 경구, 동맥내, 비-경구, 비강내, 근육내, 심장내, 심실내, 도관내,

볼, 직장, 복막내, 내피, 국소, 경피 및 수막강또는 이식 또는 흡입을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 경로를 통하여 생체내에서 투여할 수 있다. 해당 조성물들은 태블릿, 캡슐, 분말, 과립, 연고, 용액, 쥐약, 관장액, 주사액, 흡입체 및 에어로졸을 포함하나 이에 한정되지 않는 고체, 반-고체, 액체 또는 기체형의 조합약으로 조제할 수 있다. 항-CSF1R 항체를 인코드하는 핵산 분자는 금 극미립자위에 피복하여, 문헌에서 설명하고 있는 입자 투하 장치 또는 "유전자 총"에 의해 경피로 전달할 수 있다(가령, *Tang et al., Nature 356:152-154 (1992)* 참고). 적합한 제형화 및 투여 경로는 의도된 용도에 따라 선택할 수 있다.

[0189] 다양한 구체예들에서, 항-CSF1R 항체들을 포함하는 조성물은 다양한 약제학적으로 허용가능한 운반체들과 함께 제형으로 제공된다(가령, *Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 20th ed. (2003); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)*). 비이를, 어쥬번트 및 희석제를 포함하는 다양한 약제학적으로 허용가능한 운반체들이 이용가능하다. 더욱이, 다양한 약제학적으로 허용가능한 보조제 물질들, 예를 들면 pH 조정 및 완충 물질들, 강장성 조정 물질들, 안정화제, 가습 물질들 그리고 이와 유사한 것들 또한 이용가능하다. 비-제한적 예시적인 운반체들은 염용액, 완충염용액, 텍스트로즈, 물, 글리세롤, 에탄올 및 이의 조합을 포함한다.

[0190] 다양한 구체예들에서, 항-CSF1R 항체들을 포함하는 조성물은 예를 들면 식물성 오일 또는 기타 오일, 합성 지방족산 글리세리드, 고차 지방족산 에스테르, 또는 프로필렌 글리콜과 같은 수성 또는 비수성 용매에 이를 용해, 혼탁 또는 유화시켜, 피하 투여를 포함하는 주사용으로 제형화될 수 있고, 필요하다면, 통상적인 첨가제, 예를 들면 가용화제, 등장성 물질들, 혼탁 물질들, 유화 물질들, 안정화제 및 보존제를 포함한다. 다양한 구체예들에서, 이 조성물들은 예를 들면, 가압된 허용가능한 추진체, 예를 들면 디클로로디플로오르메탄, 프로판, 질소, 그리고 이와 유사한 것들을 이용하여 흡입용으로 제형화할 수 있다. 다양한 구체예들에서, 이 조성물들은 또한 예를 들면, 생분해가능한 또는 비-생분해가능한 폴리머와 함께 지역 방출 미소캡슐 안에 제형화할 수 있다. 비-제한적 예시적인 생분해가능한 제형은 폴리 락트산-글리콜산 폴리머를 포함한다. 비-제한적 예시적인 비-생분해가능한 제형은 폴리글리세린 지방산 에스테르를 포함한다. 이러한 제형을 만드는 특정 방법들은 예를 들면, EP 1 125 584 A1에서 설명하고 있다.

[0191] 하나 이상의 용기, 각 용기는 하나 이상의 투약량의 항-CSF1R 항체를 포함하는 용기를 포함하는 약제학적 팩 및 키트를 또한 제공한다. 일부 구체예들에서, 하나 이상의 추가 물질들과 함께 또는 추가 물질 없이, 항-CSF1R 항체를 포함하는 예정된 양의 조성물을 포함하는 단위 투약량을 제공한다. 일부 구체예들에서, 이러한 단위 투약량은 주사용 1회용 사전-충전된 주사기에 공급한다. 다양한 구체예들에서, 단위 투약량에 포함된 이 조성물은 염용액, 슈크로즈, 또는 이와 유사한 것; 완충액, 예를 들면 인산염, 또는 이와 유사한 것들을 포함할 수 있거나; 및/또는 안정적이고 효과적인 pH 범위내에서 제형화된다. 대안으로, 일부 구체예들에서, 이 조성물은 적절한 액체, 예를 들면, 멸균 수를 첨가하였을 때, 재구성시킬 수 있는 동결건조된 분말로 제공할 수 있다. 일부 구체예들에서, 이 조성물은 단백질 응집을 억제하는 하나 이상의 물질, 가령, 슈크로즈 및 아르기닌을 포함하나 이에 한정되지 않는 물질을 포함한다. 일부 구체예들에서, 본 발명의 조성물은 혜파린 및/또는 프로테오글리칸을 포함한다.

[0192] 약제학적 조성물은 특정 정후의 치료 또는 예방을 위한 유효량으로 투여한다. 치료상으로 유효량은 치료할 피험자의 체중, 이들의 신체적 또는 건강 상태, 치료할 질환의 정도 또는 치료할 피험자의 연령에 일반적으로 따라 달라진다. 일반적으로, 항-CSF1R 항체들은 한 번 투약시 체중 kg당 약 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 100 mg/kg 범위의 양으로 투여할 수 있다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체들은 한 번 투약시 체중 kg당 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 5 mg/kg 범위의 양으로 투여할 수 있다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체들은 한 번 투약시 체중 kg당 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 10 mg/kg 범위의 양으로 투여할 수 있다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체들은 한 번 투약시 체중 kg당 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 20 mg/kg 범위의 양으로 투여할 수 있다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체들은 한 번 투약시 체중 kg당 약 0.5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg 범위의 양으로 투여할 수 있다.

[0193] 항-CSF1R 항체 조성물들은 피험자에게 필요할 때 투여할 수 있다. 투여 빈도의 결정은 당업계 숙련자, 예를 들면 주치의가 치료할 상태, 치료할 피험자의 연령, 치료할 상태의 심각도, 치료할 피험자의 전반적인 건강 상태 및 이와 유사한 것들을 고려하여 결정할 수 있다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체의 유효 투여량을 피험자에게 1회 이상 투여한다. 다양한 구체예들에서, 항-CSF1R 항체의 유효 투여량을 피험자에게 1개월에 1번, 1개월에 1회 이상 예를 들면, 2개월에 한번 또는 3개월에 한 번씩 투여한다. 기타 구체예들에서, 항-CSF1R 항체의 유효 투여량을 1개월 이내에 1회 예를 들면, 2주에 1번 또는 1주일에 한번 투여한다. 항-CSF1R 항체의 유효 투여 빈도는

여량을 피험자에게 최소한 한번 투여한다. 일부 구체예들에서, 항-CSF1R 항체의 유효 투여량은 최소한 1개월, 최소한 6개월 또는 최소한 1년을 포함한 기간 동안 여러 차례 투여할 수 있다.

[0194] 복합 요법(Combination Therapy)

항-CSF1R 항체들은 단독으로 또는 다른 치료 방식과 함께 투여할 수 있다. 이들 항체는 다른 치료 예를 들면, 외과술, 화학요법, 방사능요법 또는 생물학적 예를 들면 또다른 치료 항체의 투여 전, 실질적으로 동시에 또는 이 치료 후에 제공할 수 있다. 류마티즈성 관절염의 치료를 위하여, 항-CSF1R 항체들은 다른 치료제들, 예를 들면, 메토트렉세이트, 항-TNF 물질들 예를 들면 Remicade, Humira, Simponi, 및 Enbrel; 당질코르티코이트, 예를 들면 프레드니손; Leflunomide; Azothioprine; JAK 억제제들 예를 들면, CP 590690; SYK 억제제들 예를 들면 R788; 항-IL-6 항체들; 항-IL-6R 항체들; 항-CD-20 항체들; 항-CD19 항체들; 항-GM-CSF 항체들; 그리고 항-GM-CSF-R 항체들과 함께 투여할 수 있다. 다발성 경화증의 치료를 위하여, 항-CSF1R 항체들은 다른 치료제들, 예를 들면, 인터페론 알파; 인터페론 베타; 프레드니손; 항-알파4 인테그린 항체들, 예를 들면 Tysabri; 항-CD20 항체들, 예를 들면 Rituxan; FTY720 (Fingolimod); 그리고 Cladribine (Leustatin)과 함께 투여할 수 있다.

[0196] 실시예들

하기에서 논의하는 실시예들은 본 발명의 순수한 예일 뿐이며, 임의의 방식으로던 본 발명을 제한시키는 것으로 간주해서는 안된다. 실시예들은 하기 실험이 전부 또는 일부 실행된 실험임을 나타내는 의도는 아니다. 이용된 수치(예를 들면, 양, 온도 등)에 대해 정확성을 확보하기 위한 노력을 했지만, 일부 실험적 오차 및 편차를 고려해야한다. 다른 언급이 없는 한, 비율(part)은 중량 비율(parts by weight)이며, 분자량은 중량 평균 분자량이며, 온도는 섭씨이고, 압력은 대기압 또는 대기압에 가깝다.

[0198] 실시예 1: CSF1R 세포의 도메인 (ECD)에 결합하는 Fabs의 선택

마우스는 인간 CSF1R 세포의 도메인 Fc 융합, hCSF1R ECD.506-Fc (서열 번호: 6)로 면역화시켰다. 면역화된 마우스의 비장을 단리하였고, 그리고 비장세포로부터 Fab 파아지 디스플레이 라이브러리를 만들었다. 인간 CSF1R ECD에 결합하는 것에 대하여 Fab-발현 파아지를 선택하였다. 양성(positive)-결합 파아지로부터 Fab를 발현시키고, 박테리아로부터 정제하였다. 추가 분석을 위하여 총 1056개의 Fab 클론을 선택하였다.

인간 CSF1R ECD에 결합하는 능력, 인간 CSF1R ECD에 인간 CSF1의 결합을 차단하는 능력, 그리고 인간 CSF1R ECD에 인간 IL34의 결합을 차단하는 능력에 대하여 Fabs를 스크리닝하였다. 이 스크린으로부터 선택한 Fabs 군집화 및 서열 분석을 그 다음 실행하여, 특정 독특한 Fabs를 선택하였다.

인간 CSF1R ECD에 결합하는 능력, 게잡이원숭이 CSF1R ECD에 결합하는 능력, 그리고 마우스 CSF1R ECD에 결합하는 능력에 대하여 이 독특한 Fabs를 추가 분석하였다. 인간 CSF1R ECD에 인간 CSF1의 결합을 차단시키는 능력과 인간 CSF1R ECD에 인간 IL34의 결합을 차단시키는 능력, 그리고 CSF1 또는 IL34 존재하에 리간드-유도된 CSF1R 인산화를 억제하는 능력에 대하여 이 Fabs를 또한 분석하였다. (데이터는 나타내지 않음)

[0202] 실시예 2: 키메라 항체들을 만들기 위하여 항-CSF1R Fabs의 재포맷화

Fab 특징화 이후, 키메라 항체들로 재포맷화를 위하여 11개의 Fab를 선택하였다. 각 Fab는 S241P 돌연변이를 가지는 인간 IgG4 중쇄 불변 영역과 인간 경쇄 불변 영역을 포함하는 키메라 항체로 재포맷하였다. 간략하게 설명하자면, Fab VH 영역들은 마우스 IgH 리더 서열 (서열 번호: 4)과 S241P 돌연변이를 가진 인간 IgG4 중쇄 불변 영역(서열 번호: 94)을 포함하도록 변형된 벡터 pTT5로 클론시키고, 이로부터 발현시켰다(Biotechnology Research Institute, Montreal, Canada; and National Research Research Council of Canada, Ottawa, Canada). Fab VL 영역들은 마우스 Ig 리더 서열 (서열 번호: 3)과 인간 Ig 경쇄 불변 영역 (서열 번호: 95)을 포함하도록 변형된 벡터 pTT5에 클론시키고, 이로부터 발현시켰다. Fab V 영역들은 비-항체 유도된 아미노산 서열들이 최종 단백질로 인입되지 않도록 하는 방식으로 삽입하였다.

[0204] 실시예 3: 키메라 항체들의 발현 및 특징화

이 키메라 항체들은 실질적으로 하기 실시예 5에서 설명한 것과 같이 일시적으로 발현시키고, 정제하였다.

인간, 게잡이원숭이, 및 마우스 CSF1R ECD에 결합하는 것에 대하여 11개의 키메라 항체들을 분석하였다. 인간 CSF1R ECD에 인간 CSF1의 결합을 차단시키는 능력, 인간 CSF1R ECD에 인간 IL34의 결합을 차단시키는 능력, 게잡이원숭이 CSF1R ECD에 인간 CSF1의 결합을 차단시키는 능력, 그리고 CSF1 또는 IL34 존재하에 리간드-유도된

CSF1R 인산화를 억제하는 능력에 대하여 이 키메라 항체들을 또한 분석하였다. 세포들의 표면에서 CSF1R에 결합하는 것에 대하여도 이 키메라 항체들을 추가 분석하였다. 끝으로, 리간드 없이 이들 키메라 항체가 CSF1R 인산화를 유도하지 않는다는 것을 확인하기 위하여 이 키메라 항체들을 분석하였다. (데이터는 나타내지 않음)

[0207] **실시예 4: 항-CSF1R 항체들의 인간화**

[0208] 상기에서 설명하는 분석들로부터, 인간화를 위하여 키메라 항-CSF1R 항체들 0301, 0302, 및 0311을 선택하였다.

이 항체들은 중쇄 및 경쇄 가변 영역들의 골격 영역들에 있는 특정 아미노산 잔기들을 변화시킴으로써 인간화된다. 인간화에 이용되는 기준은 가령, U.S. 공개 번호 US 2009/0136500에서 이미 설명하고 있다.

[0209] cAb 0301의 경우, 총 6개의 인간화된 항체들, Ab1 내지 Ab6에 대하여 3개의 인간화된 중쇄 가변 영역들과 2개의 인간화된 경쇄 가변 영역들을 기획하였다. cAb 0302의 경우, 총 6개의 인간화된 항체들, Ab7 내지 Ab12에 대하여 2개의 인간화된 중쇄 가변 영역들과 3개의 인간화된 경쇄 가변 영역들을 기획하였다. cAb 0311의 경우, 총 4개의 인간화된 항체들, Ab13 내지 Ab16에 대하여 2개의 인간화된 중쇄 가변 영역들과 2개의 인간화된 경쇄 가변 영역들을 기획하였다..

[0210] 부모 키메라 항체 가변 영역들의 서열들과 인간 수용체(acceptor) 가변 골격 영역들의 서열들과 함께 배열된, 각 인간화된 중쇄 가변 영역들과 인간화된 경쇄 가변 영역들의 서열을 도 1 (중쇄)과 2 (경쇄)에 나타낸다. 인간 수용체 가변 골격 영역 서열들과 비교하여 인간화된 가변 영역 서열들에서의 변화를 네모상자로 표시한다. 각 가변 영역들의 각 CDR은 네모 상자로 표시된 영역에 나타내고, 이 상자 서열들위에 "CDR"로 표시한다.

[0211] 하기 표 8은 항체 Ab1 내지 Ab16의 인간화된 중쇄와 인간화된 경쇄의 전장 서열을 나타낸다. 이들 항체들의 각 인간화된 중쇄와 인간화된 경쇄의 이름 및 서열 번호는 표 2에 나타낸다.

표 2

Ab1 내지 Ab16의 인간화된 중쇄 및 경쇄

인간화된 항체	인간화된 HC	서열 번호	인간화된 LC	서열 번호
Ab1	h0301-H10	53	h0301-L0	60
Ab2	h0301-H11	54	h0301-L0	60
Ab3	h0301-H12	55	h0301-L0	60
Ab4	h0301-H10	53	h0301-L1	61
Ab5	h0301-H11	54	h0301-L1	61
Ab6	h0301-H12	55	h0301-L1	61
Ab7	h0302-H11	56	h0302-L0	62
Ab8	h0302-H11	56	h0302-L1	63
Ab9	h0302-H11	56	h0302-L2	64
Ab10	h0302-H12	57	h0302-L0	62
Ab11	h0302-H12	57	h0302-L1	63
Ab12	h0302-H12	57	h0302-L2	64
Ab13	h0311-H11	58	h0311-L0	65
Ab14	h0311-H11	58	h0311-L1	66
Ab15	h0311-H12	59	h0311-L0	65
Ab16	h0311-H12	59	h0311-L1	66

[0212]

[0213] **실시예 5: 인간 및 게잡이원숭이 CSF1R ECD에 결합하지만, 마우스 CSF1R ECD에 결합하지 않는 인간화된 항-CSF1R 항체들**

[0214] 16개의 인간화된 항체들을 다음과 같이 일시적으로 CHO 세포들 안에 발현시켰다. CHO-3E7 세포들은 DNA:PEI 1:5의 비율에서 폴리에틸렌이민(PEI)를 이용하여 2중쇄 플라스미드에 대한 1 중쇄 플라스미드의 질량비로 개별 중쇄 및 경쇄 발현 플라스미드로 공동-형질감염시켰다. 형질감염당 이용된 총 DNA는 세포 ml 당 1.5 μ g이다.

- [0215] 인간화된 항체들은 HiTrap 단백질 A HP 컬럼(GE Healthcare)을 이용하여 형질감염된 세포 상청액으로부터 정제하고, 이어서 페닐 HP 컬럼(GE Healthcare)을 이용하여 추가 정제하였다. 상청액을 포함하는 항체는 PBS/0.5M NaCl로 사전-평형화시킨 HiTrap 단백질 A HP 컬럼에 적하하였다. 항체 적하된 컬럼은 컬럼 용적의 10배 PBS/0.5M NaCl로 세척하였고, 그리고 0.1 M 글리신, pH 2.7/0.5 M NaCl의 혼합된 선형-단계 구배로 $100\mu\text{l}$ 의 1M 트리스 완충액, pH 8.0에 바로 용리시켰다. 항체를 포함하는 용리액은 PBS에 대항하여 투석하였고, 그 다음 2.4 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (Sigma)를 추가하여 10mM 인산칼륨염 pH7.0/1.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 과 동일한 전도성을 얻었다. 그 다음 항체들은 10mM 인산칼륨염 pH7.0/1.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 으로 사전 평형화시킨 1 $\text{m}\ell$ 페닐 HP 컬럼(GE Healthcare)에 적하하였다. 항체 적하된 컬럼은 10mM 인산칼륨염 pH7.0/1.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 의 15배 컬럼 용적으로 세척하였고, 그리고 10 mM 인산칼륨염, pH 7.0의 20배 컬럼 용적 구배로 용리시켰다. 항체를 포함하는 분획물을 모으고, PBS에 대항하여 투석하였다.
- [0216] 인간화된 항체들과 이들의 부모 키메라 항체들 (cAbs)은 다음과 같이, 인간, 계집이원숭이, 및 마우스 CSF1R ECD에 결합하는 것에 대하여 분석하였다.
- [0217] **인간 CSF1R 결합 활성**
- [0218] 96개 웰의 투명 바닥 ELISA 플레이트는 1 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ 재조합 hCSF1R ECD.506-Fc (서열 번호: 6; FivePrime Therapeutics) 또는 인간 M-CSF R Fc Chimera (R&D System)/PBS로 하룻밤 동안 피복하였다. 그 다음날 아침, 웰은 0.05% Tween20/PBS (PBST)로 4회 세척하였고, 그리고 Blocker-Blotto (Pierce)으로 차단시켰다. 인간화된 항체 또는 부모 키메라 항체를 2000 ng/ $\text{m}\ell$ 으로 시작하여, Blocker-Blotto에서 1:1로 희석한 $50\mu\text{l}$ 의 0.5x 연속 희석물을 CSF1R-피복된 웰에 추가하였다. 실온(RT)에서 90분간 항온처리한 후, 웰을 PBST로 4회 세척하였고, 그리고 Blocker-Blotto에서 페옥시다제-콘쥬게이트된 염소 항-인간 카파 경쇄 항체 (Sigma)의 1:5000 희석액을 각 웰에 추가하였다. RT에서 60분간 항온처리한 후, 웰을 PBST로 4회 세척하였고, 그리고 50 μl 의 o-페닐렌디아민 디하이드로클로라이드 페옥시다제 기질(Sigma)을 각 웰에 추가하였다. RT에서 30분간 항온처리한 후, 각 웰의 A450 값은 SoftMaxPro 소프트웨어를 갖춘(Molecular Devices) SpectraMaxPlus 분광광도계에서 직접 판독하였다.
- [0219] 도 3에 이 실험 결과를 나타낸다. 모든 인간화된 항체들은 테스트한 농도 범위내에서 인간 CSF1R ECD에 결합하였다.
- [0220] **계집이원숭이 CSF1R 결합 곡선**
- [0221] 계집이원숭이 CSF1R ECD에 각 인간화된 항체의 결합에 대한 결합 곡선은 인간 CSF1R의 경우에서 설명한 것과 같이 측정하였지만, 단, 투명한 바닥 ELISA 플레이트의 웰은 2 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ 의 재조합 cynoCSF1R ECD-Fc (FivePrime Therapeutics, 서열 번호: 8, 단, 19 아미노산 리더 서열은 없음)으로 하룻밤 동안 피복하였다.
- [0222] 도 4에 이 실험 결과를 나타내었다. 모든 인간화된 항체들은 테스트한 농도 범위내에서 계집이원숭이 CSF1R ECD에 결합하였다.
- [0223] **마우스 CSF1R 결합 곡선**
- [0224] 마우스 CSF1R ECD에 각 인간화된 항체의 결합에 대한 결합 곡선은 인간 CSF1R의 경우에서 설명한 것과 같이 측정하였지만, 단, 투명한 바닥 ELISA 플레이트의 웰은 2 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ 의 재조합 mCSF1R ECD-Fc (FivePrime Therapeutics, 서열 번호: 93)으로 하룻밤 동안 피복하였다.
- [0225] 도 5에 이 실험 결과를 나타내었다. 테스트한 농도 범위에 걸쳐 마우스 CSF1R ECD에 탐지가능하도록 결합된 인간화된 항체들, 또는 부모 키메라 항체들은 없었다.
- [0226] **EC50s의 계산**
- [0227] 표 3은 인간 CSF1R ECD 및 계집이원숭이 CSF1R ECD에 각 인간화된 항체 결합에 대하여 GraphPad Prism 소프트웨어(GraphPad Software)의 비-선형 회귀(곡선-피트) 분석 알고리즘을 이용하여 계산한 EC50을 나타낸다. 이 키메라 항체들중 어느 것도 마우스 CSF1R ECD에 탐지가능하도록 결합하지 않기 때문에, 이들 데이터로부터 EC50을 계산할 수 없다. 표 3은 또한 부모 키메라 항체들에 대한 계산치 EC50을 포함한다.

표 3

인간화된 항-CSF1R 항체들의 결합 활성

인간화된 항체	인간 CSF1R ECD EC50 (ng/ml)	제3자원송이 CSF1R ECD EC50 (ng/ml)
cAb 0301	11.4	15.18
h0301-L0H0	13.4	15.11
h0301-L0H1	14.23	14.39
h0301-L0H2	14.77	13.79
h0301-L1H0	13.35	11.93
h0301-L1H1	16.47	16.66
h0301-L1H2	16.23	16.59
cAb 0302	15.94	17.34
h0302-L0H1	14.64	466.5
h0302-L1H1	21.43	1058
h0302-L2H1	7.741	66.04
h0302-L0H2	17.85	154.9
h0302-L1H2	22.1	172.5
h0302-L2H2	10.15	17.96
cAb 0311	17.65	20.06
h0311-L0H1	13.12	21.65
h0311-L1H1	14.32	30.88
h0311-L0H2	11.54	17.47
h0311-L1H2	13.26	20.27

[0228]

[0229] 실시예 6: 인간화된 항-CSF1R 항체들은 리간드-유도된 CSF1R 인산화를 억제한다

[0230] CSF1R는 리간드를 CSF1 또는 IL34 존재하에 인산화된다. 인간화된 항체들과 함께 이를 부모 키메라 항체들 (cAbs)은 다음과 같이 리간드에 의해 유도된 CSF1R 인산화를 억제하는 능력이 있는지에 대하여 테스트하였다.

CSF1-유도된 인산화의 억제

[0232] CSF1R (서열 번호: 2)-형질감염된 CHO 세포들은 8 μ g/ml에서 시작하여 각 인간화된 항체 또는 부모 키메라 항체의 연속 희석물과 함께 열음위에서 60분간 항온처리하였고, 그 다음 3.3 nM의 인간 CSF1 (M-CSF, R&D System)을 이 세포에 추가하였다(0301 시리즈의 인간화된 항체들의 경우, 2 μ g/ml에서 시작한 인간화된 항체 및 부모 키메라 항체의 연속 희석물을 이용한다). 이 세포들은 3분간 37°C에서 항온처리하였고, 그 다음 1/10x 용적의 10x 세포 용해 완충액 (Cell Signaling Technology)를 추가하여 용해시켰다. 세포 용해물 안에 인산화된 CSF1R의 양은 제조업자의 지시에 따라 인간 포스포-M-CSF R ELISA 키트(R&D System)를 이용하여 정량화하였다.

[0233] 도 6A 내지 6C에 이 실험 결과를 나타낸다. 모든 인간화된 항체들은 테스트한 농도 범위내에서 인간 CSF1R ECD의 인간 CSF1-유도된 인산화를 억제할 수 있었다.

IL34-유도된 인산화의 억제

[0235] CSF1R (서열 번호: 2)-형질감염된 CHO 세포들은 0.002 내지 8 μ g/ml의 각 인간화된 항체 또는 부모 키메라 항체와 함께 열음위에서 60분간 항온처리하였고, 그 다음 3.3 nM의 인간 IL34 (FivePrime Therapeutics; 서열

번호: 68)을 이 세포에 추가하였다. 이 세포들은 3분간 37°C에서 항온처리하였고, 그 다음 1/10x 용적의 10x 세포 용해 완충액 (Cell Signaling Technology)를 추가하여 용해시켰다. 세포 용해물 안에 인산화된 CSF1R의 양은 제조업자의 지시에 따라 인간 포스포-M-CSF R ELISA 키트(R&D System)를 이용하여 정량화하였다.

[0236] 도 7A 내지 7C에 이 실험 결과를 나타낸다. 모든 인간화된 항체들은 테스트한 농도 범위내에서 인간 CSF1R ECD의 인간 IL34-유도된 인산화를 억제할 수 있었다.

[0237] 실시예 7: 인간화된 항-CSF1R 항체들은 인간 및 게잡이원숭이 CSF1R에 인간 CSF1와 인간 IL34의 결합을 차단한다.

인간 CSF1/CSF1R 차단 활성

[0239] 인간화된 항체들과 함께 이들 부모 키메라 항체들 (cAbs)은 다음과 같이 인간 및 게잡이원숭이 CSF1R ECD에 인간 CSF1 결합을 차단하는 능력이 있는지에 대하여 테스트하였다.

[0240] 재조합 인간 CSF1 (M-CSF; R&D System)은 NH2-바이오틴 라벨링 키트 (Dojindo Molecular Technologies)를 이용하여 바이오틴화하였다. 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 바이오틴화된 CSF1/PBST/0.1% BSA의 100 μl 를 제조업자의 지시에 따라 SuperBlock 차단 완충액(Pierce)으로 사전-차단시켜둔 Reacti-Bind Streptavidin 피복된 플레이트(Pierce)의 웰에 추가하였다. 인간화된 항체 또는 부모 키메라 항체는 2000 ng/ml에서 시작하여 0.5x 연속 희석물 50 μl 를 50 ng/ml hCSF1R ECD.506-Fc (서열 번호: 6; FivePrime Therapeutics) 또는 50 ng/ml cynoCSF1R ECD-Fc (FivePrime Therapeutics, 서열 번호: 8, 단, 19개 아미노산의 리더 서열이 없음)/100 μl 의 PBST/0.1% BSA과 함께 실온에서 90분간 항온처리하고, 그 다음 이 혼합물을 리간드-피복된 플레이트의 하나 이상의 웰로 이동시켰다. 실온에서 90분 뒤, 웰은 PBST로 세척하였고, 그리고 Fc-단편-특이적인 페옥시다제-콘주제이트된 염소 항-인간 IgG (Jackson Immuno Research)의 PBST/0.1% BSA 1:5000 희석물을 각 웰에 추가하였다. 실온에서 60분간 항온처리 후, 웰을 PBST/0.1% BSA로 세척하였고, o-페닐렌디아민 디하이드로클로라이드 페옥시다제 기질(Sigma)을 각 웰에 추가하였다. RT에서 30분간 항온처리한 후, 각 웰의 A450 값은 SoftMaxPro 소프트웨어를 갖춘 (Molecular Devices) SpectraMaxPlus 분광광도계에서 직접 판독하였다.

[0241] 게잡이원숭이 CSF1R에 대한 실험 결과를 도 8A 내지 8C에 나타낸다. Fabs 0301 및 0311에 기초한 모든 인간화된 항체들은 테스트한 농도 범위 안에서 게잡이원숭이 CSF1R ECD에 인간 CSF1의 결합을 차단시킬 수 있었다. Fab 0302에 기초한 인간화된 항체들 중 어느 것도 cAb 0302의 차단 활성과 비교하여 이 실험에서 유사한 차단 활성을 보이는 것은 없었다.

인간 IL34/CSF1R 차단 활성

[0243] 인간 CSF1R ECD에 인간 IL34 결합을 차단하는 인간화된 항체들의 능력을 테스트하였다. 각 인간화된 항체의 차단 활성은 상기에서 설명한 CSF1의 차단과 같이 측정하였지만, 단, 재조합 인간 IL34 (FivePrime Therapeutics; 서열 번호: 68)은 NH2-바이오틴 라벨링 키트(Dojindo Molecular Technologies)를 이용하여 바이오틴화시켰고, 그리고 그 다음 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 바이오틴화된 재조합 IL34/PBST/0.1% BSA 100 μl 를 제조업자의 지시에 따라 SuperBlock 차단 완충액(Pierce)으로 사전-차단시켜둔 Reacti-Bind Streptavidin 피복된 플레이트(Pierce)의 웰에 추가하였다.

[0244] 게잡이원숭이 CSF1R에 대한 실험 결과를 도 9A 내지 9C에 나타낸다. Fabs 0301 및 0311에 기초한 모든 인간화된 항체들은 테스트한 농도 범위 안에서 게잡이원숭이 CSF1R ECD에 인간 IL34의 결합을 차단시킬 수 있었다. Fab 0302에 기초한 인간화된 항체들 중 어느 것도 cAb 0302의 차단 활성과 비교하여 이 실험에서 유사한 차단 활성을 보이는 것은 없었다.

IC50s의 계산

[0246] 표 4는 각 인간화된 항체에 의한 리간드-유도된 CSF1R 인산화 억제에 대하여 GraphPad Prism 소프트웨어 (GraphPad Software)의 비-선형 회귀(곡선-피트) 분석 알고리즘을 이용하여 계산한 IC50을 나타낸다. 표 4는 각 인간화된 항체에 의한 CSF1R ECD에 리간드 결합 차단에 대한 GraphPad Prism 소프트웨어(GraphPad Software)의 비-선형 회귀(곡선-피트) 분석 알고리즘을 이용하여 계산한 IC50을 또한 나타낸다. 끝으로, 표 4는 각 인간화된 항체의 경쇄 및 중쇄 골격 영역 내 대응하는 마우스 아미노산 잔기로 복귀-돌연변이된 아미노산의 수를 나타낸다. 예를 들면, 인간화된 항체 h0301L1H1은 경쇄 골격 영역 안에 마우스 아미노산으로 복귀 돌연변이된 한 개의 아미노산을 보유하고, 그리고 중쇄 골격 영역들 안에 마우스 아미노산으로 복귀-돌연변이 한 개의 아미노산을 보유한다. 도 1과 2를 참고하면, 경쇄 골격안에 복귀-돌연변이된 아미노산은 골격 1의 위치 1(Kabat 넘버링

에 따라, 도 1B 참고)에 있으며, 그리고 중쇄에서 복귀-돌연변이된 아미노산은 골격 3의 위치 71에 있다.

표 4

인간화된 항-CSF1R 항체들의 차단 활성

인간화된 항체	인간 CSF1 / 인간 CSF1R ECD IC50 (ng/mL)	인간 IL34 / 인간 CSF1R ECD IC50 (ng/mL)	인간 CSF1 / CynoCSF1R ECD IC50 (ng/mL)	인간 IL34 / CynoCSF1R ECD IC50 (ng/mL)	FR내 복귀-돌연변이된 마우스 잔기들 (L+H)
cAb0301	307.2	312.2	22.01	29.53	
h0301-L0H0	1031	433	27.64	35.92	0 + 0
h0301-L0H1	778.1	452.6	27.45	36.43	0 + 1
h0301-L0H2	1317	480.9	28.05	37.37	0 + 4
h0301-L1H0	6150	378	25.53	34.84	1 + 0
h0301-L1H1	814.2	384.4	31.07	42.41	1 + 1
h0301-L1H2	682.1	397.1	27.77	36.53	1 + 4
cAb0302	263.5	350.8	33.09	49.38	
h0302-L0H1	927.7	615	15.55	2.00E+12	0 + 2
h0302-L1H1	742	363.7	60.49	676.4	1 + 2
h0302-L2H1	384	303.1	89827	509.1	3 + 2
h0302-L0H2	438.2	474.2	none	248.1	0 + 5
h0302-L1H2	597.8	495.3	1085	541.3	1 + 5
h0302-L2H2	354.4	240.1	837.6	278.7	3 + 5
cAb 0311	577	994.2	43.47	52.1	
h0311-L0H1	291.3	343.2	32.47	50.4	0 + 2
h0311-L1H1	507.5	667.4	24.68	53.69	2 + 2
h0311-L0H2	435.5	633.3	25.96	40.79	0 + 5
h0311-L1H2	419	578.2	30.76	48.56	2 + 5

[0247]

실시예 8: 인간화된 항-CSF1R 항체 결합 상수들

[0248] 다음과 같이 각 인간화된 항체들의 경우에서 인간 CSF1R ECD에 결합하는 k_a , k_d , 및 K_D 을 측정하였다.

[0249]

[0250] CSF1R ECD에 대한 항-CSF1R 인간화된 항체들의 결합 동력학은 Biacore T100 Surface Plasmon Resonance (SPR) (GE Healthcare Life Sciences, Piscataway, NY)을 이용하여 측정하였다. 각 인간화된 항-CSF1R 항체들은 150RU에서 인간 항체 캡쳐 키트(GE Healthcare Life Sciences, Piscataway, NY)를 이용하여 항-인간 IgG 항체가 고정된 CM5 센서 칩 상에 캡쳐되어 hCSF1R ECD.506 (서열 번호: 5) 결합의 R_{max} 값은 100RU이었다. 정확하게 동력학 값을 측정하기 위하여 150RU 미만의 R_{max} 값을 권장한다. 0.05% Tween20 (HPS-P; GE Healthcare Life Sciences, Piscataway, NY)과 함께, 10 mM Hepes 완충된 염용액, pH 7.4은 운영(running) 완충액 및 회석 완충액으로 이용하였다. hCSF1R ECD.506는 6가지 농도(90 nM, 30 nM, 10 nM, 3.33 nM, 1.11 nM, 및 0 nM)로 2분간 주입하였고, 그리고 인간화된 항체/hCSF1R ECD 결합 동력학 매개변수를 측정하기 위하여 5분간 해리를 관찰하였다. 인간 CSF1R ECD에 대한 각 Fabs의 연합 상수, 해리 상수, 친화력 및 결합 능력은 1:1 결합 모델을 이용한 Biacore T100 Evaluation 소프트웨어 패키지를 이용하여 계산하였다. model.

[0251]

동력학 측정 결과들은 표 5에 나타낸다.

표 5

인간 CSF1R에 대한 인간화된 항체 결합 친화력

huAbAb	$k_a (M^{-1}s^{-1})$	$K_d (s^{-1})$	$K_D (nM)$
huAb 0301- L0H0	3.22 x 106	1.11 x 10-03	0.35
huAb 0301- L0H1	3.56 x 106	1.22 x 10-03	0.34
huAb 0301- L0H2	2.32 x 106	6.60 x 10-04	0.28
huAb 0301- L1H0	3.29 x 106	1.15 x 10-03	0.35
huAb 0301- L1H1	2.87 x 106	9.21 x 10-04	0.32
huAb 0301- L1H2	2.95 x 106	7.42 x 10-04	0.25
huAb 0302- L0H1	3.54 x 106	3.69 x 10-03	1.04
huAb 0302- L1H1	3.47 x 106	4.04 x 10-03	1.17
huAb 0302- L2H1	1.60 x 106	9.14 x 10-04	0.57
huAb 0302- L0H2	3.40 x 106	1.79 x 10-03	0.53
huAb 0302- L1H2	2.71 x 106	1.53 x 10-03	0.56
huAb 0302- L2H2	1.84 x 106	8.40 x 10-04	0.46
huAb 0311- L0H1	1.22 x 106	5.40 x 10-04	0.44
huAb 0311- L1H1	1.32 x 106	6.64 x 10-04	0.50
huAb 0311- L0H2	1.34 x 106	4.73 x 10-04	0.35
huAb 0311- L1H2	1.51 x 106	6.09 x 10-04	0.40

[0252]

[0253] 인간화된 항체들중 2개를 제외한 모든 항체들은 인간 CSF1R ECD에 대하여 나노몰 미만의 결합 친화력을 나타내었고, 그리고 나머지 2개의 인간화된 항체들은 인간 CSF1R ECD에 대하여 2 nM 미만의 결합 친화력을 나타내었다.

[0254]

실시예 9: 인간화된 항-CSF1R 항체들은 리간드-유도된 인산화를 차단한다

[0255]

각 인간화된 항체에 대하여 CSF1R 결합 및 리간드 억제를 포함한, 면역원성 가능성을 포함하는 상기 데이터에 근거하여, 추가 연구를 위하여 3개의 인간화된 항체들을 선택하였다: 0301-L0H0, 0301-L1H0, 및 0311-L0H1.

[0256]

0301-L0H0, 0301-L1H0, 및 0311-L0H1 각각은 세포들의 표면에서 CSF1R에 결합한다는 것을 확인한 후(데이터는 나타내지 않음), 실시예 6에서 설명한 것과 같이, CHO 세포들 안에서 리간드-유도된 CSF1R 인산화를 차단하는 능력이 있는지에 대하여 이들 각 항체를 테스트하였다.

[0257]

도 10에 이 실험 결과를 나타낸다. 3개의 인간화된 항체들은 모두 CHO 세포들 안에서 CSF1-유도된 인산화 (A) 와 IL34-유도된 (B) 인산화를 모두 차단하였다. 표 6은 각 항체의 리간드-유도된 CSF1R 인산화 차단에 대한 IC50을 나타낸다.

표 6

인간화된 항체들의 리간드-유도된 인산화 차단 IC50

인간화된 항체	CSF1 차단 IC50 (ng/ml)	IL34 차단 IC50 (ng/ml)
0301-LOH0	305.4	340.8
0301-L1H0	213.2	242.2
0311-L0H1	127.2	337.6

[0258]

[0259] 실시예 10: 인간화된 항-CSF1R 항체들은 주요 인간 단핵세포들의 리간드-유도된 증식/생존 반응들을 차단한다

[0260]

리간드-유도된 단핵세포 증식/생존 반응들을 차단하는 능력에 대하여 다음과 같이 인간화된 항체들 0301-LOH0, 0301-L1H0, 및 0311-L0H1을 테스트하였다.

[0261]

건강한 기증자 혈액으로부터 제조업자의 지시에 따라 Ficoll-Paque cushion (GE Healthcare Bio-Sciences) 상에서 원심분리에 의해 인간 말초 혈액 단핵 세포들 (PBMCs)을 단리하였다. 48.5% Percoll™ cushion (GE Healthcare Bio-Sciences) 상에서 원심분리에 의해 회수한 PBMC 분획물로부터 후속적으로 말초 혈액 단핵세포들을 단리하였다. Percoll™ cushion으로부터 회수한 후, 정제된 말초 혈액 단핵세포들은 인간화된 항체 0301-LOH0, 인간화된 항체 0301-L1H0, 또는 인간화된 항체 0311-L0H1의 연속 희석물 존재 또는 부재하에 162 pM 재조합 인간 CSF1 또는 1.6 nM 재조합 인간 IL34 (둘다 R&D System사의 것)으로 자극하였다. 37°C에서 48시간 동안 항온처리한 후, 제조업자의 지시에 따라 CellTiter-Glo® 시약 (Promega)을 이용하여 각 개별 배양물의 상대적인 세포의 ATP 함량을 평가하였다. 이 분석에서, 상대적인 세포의 ATP 함량은 세포 배양물에서 살아있는 세포들의 수에 직접적으로 비례하고, 따라서 단핵세포 증식/생존 반응들을 반영한다.

[0262]

도 11에 이 실험 결과를 나타낸다. 테스트한 3개의 인간화된 항체들은 모두 CSF1 자극 (A) 또는 IL34 자극 (B) 후 단핵세포 증식/생존 반응들을 차단할 수 있었다. 표 7은 각 항체의 리간드-유도된 단핵세포 증식/생존 반응들을 차단하는 것에 대한 IC50값을 보여준다. 표 7에 나타낸 값들은 테스트한 3가지 상이한 주요 기증자로부터 관찰된 범위를 나타낸다.

표 7

인간화된 항체들에 대한 단핵세포 증식/생존 차단 IC50

인간화된 항체	CSF1 차단 IC50 (ng/ml)	IL34 차단 IC50 (ng/ml)
0301-LOH0	31.9-77.5	12.2-29.9
0301-L1H0	19.0-71.9	10.5-30.6
0311-L0H1	75.9-134.8	26.9-152.2

[0263]

[0264] 실시예 11: 인간화된 항-CSF1R 항체들은 주요 인간 단핵세포 증식 또는 생존 반응들을 직접적으로 자극하지 않는다

[0265]

주요 단핵세포 증식 및/또는 생존을 직접적으로 자극하는 지에 대하여 인간화된 항체들 0301-LOH0, 0301-L1H0, 및 0311-L0H1의 능력에 대해 다음과 같이 테스트하였다.

[0266]

인간 말초 혈액 단핵세포들은 실시예 10에서 설명하는 것과 같이 단리하였다. 인간화된 항체 0301-LOH0, 인간화된 항체 0301-L1H0, 또는 인간화된 항체 0311-L0H1의 연속 희석물은 외생성의 CSF1 또는 외생성의 IL34에 의한 자극없이 단핵 세포들에게 추가하였다. 37°C에서 48시간 동안 항온처리한 후, 실시예 10과 같이 CellTiter-

Glo®시약 (Promega)을 이용하여 각 개별 배양물의 상대적인 세포의 ATP 함량을 평가하였다. 3개의 상이한 기증자의 말초 혈액 단핵세포들에서 이 실험을 실행하였다.

[0267] 도 12에 이 실험 결과를 나타낸다. 인간화된 항체들중 테스트한 주요 단핵세포 조합물에서 주요 단핵세포 증식 또는 생존을 자극하는 것은 없었다.

서열의 표

[0269] 표 8은 여기에서 논의한 특정 서열들을 제공한다. 다른 언급이 없는 한, 모든 폴리펩티드 및 항체 서열들은 리더 서열들 없이 나타낸다.

표 8

서열들 및 설명들

서열 번호	설명	서열				
1	hCSF1R (전장, 리더 서열 없음)	ipviepsvpe lysdgsssil yvkdparpwn lrvrgrplm lmgrkvmsi aqivcsassv vltlnldqvd ylnlsseqnl gpfshqpep sflarnpggw aasgypqpnv qepfhkvvtvq pisagaahthp ykqkpkqyqvr nnlqfgktlg stahadekea lviteyccyg knihlekkyv qd1dkedgrp aarnvlltng kwmapesifd lvnskfykfv rptfqqicsf seleeessse	lvvkpgatvt stnnatfqnt vlaqevvvfe rhtnysfspw sirlkvqkvi dvnfdvflqh faghagnyscv 1gevtvgegl klanattkdt raltfeltlr twlqcsghtd slltvetleh pdeflftpvv ykiiesyegn nnlqfgktlg stahadekea lviteyccyg knihlekkyv qd1dkedgrp aarnvlltng kwmapesifd lvnskfykfv rptfqqicsf seleeessse	lrcvgngsve gtyrctepgd dqdalpc11 hgftihrakf pgppaltlvp nntklaipqq asnvqgkhst nlkvvmveayp yrhtftlslp yppevsviwt rcdeaqv1qv nqtyecrahn vacmsimall sytfidptql agafgkvvea lmselkimsh d1lnflrrka rrdsgfssqg lelrd11hfs hvakigdfgl cvytvqsdvw kdgypqmaqpa lqeqaqedrr hltcceqgdi	wdgppspwh plggssaihl tdpvleagvs iqsqdyqcsa aelvrirgea sdfhnnryqk smffrvvesa glqgfnwtyl rlkpseagry fingsgt11c wddpypewlvs svgsgswafi 1111111lyk pynekwefpr vlkvavkm1k lgacthggpv gqdpeggvdy stssndsfse askncihrdv ivkgnarlpv slglnpypgi qacwalepth srsggsgsss	
2	hCSF1R (전장, + 리더 서열)	mgpgv11111 rcvgngsview tyrctepgd qdallpc11t gftihrakfi gppaltlvp ntklaipqqs snvqgkhsts 1kvmveaypg rhtftls1pr ppevsviwtf cdeaqv1qv qtyecrahn acmsimall ytfidptqlp afglgkedav gqhenivnll	vatawhgqgi dgppspwh1 1ggsaaihly dpvleagvsl qsqdyqcsal elvrireaa dfhnnryqkv mffrvvesay 1qgfnwtylg 1kpseagrys ingsgt11ca ddpypewlsv epfhkvvtvqs vsgswafip isagaahthpp 111111lyky ynekwefprn 1kvavkm1ks gacthggpvl	pviepsvpel ysdgsssil vdkdparpwn vrvrgrplmr mggrkvmsis qivcsassvd 1tlnldqvd1 qhagnyscva 1nlsseqnl1 qevtvgegl1 pfshqpepk flarnpggwr 1anattkdt 1ltvetlehn deflftpvv kiiesyegns kqkpkqyqrvw tahadekeal mseikimsh1 l1nflrrkae	vvkpgatvt1 tnnatfqntg laqevvvfed htnysfspwh 1rlkvqkvp vnfdvflqh1 qhagnyscva 1qevtvgegl1 1qhagnyscva 1qevtvgegl1 1anattkdt 1altfeltlry 1w1qcsghtdr 1l1tvetlehn 1deflftpvv 1kiiesyegns 1kqkpkqyqrvw 1tahadekeal 1mseikimsh1 1l1nflrrkae	

[0270]

		amlgpslspg qdpeggvdyk nihlekkyvr rdsgfssqgv dtyvemrvps tssndsfseq dldkedgrpl elrdllhfss qvaqgmafla skncihrdva arnviltngh vakigdfgla rdimndsn yi vkgnarlpvk wmapesifdc vytvqsdvws ygillweifs lglnpypg il vnskfylkv dgyqmaqpf apkniy simq acwalepthr ptfqqicsf1 qeqaqedre rdytnlpss srggsgssss eleeesseh ltcceqgdia qpl1qpnnyq fcc
5	hCSF1R ECD.506	ipviepsvpe lvvkpgatvt lrcvgngsve wdgppsp hwt lysdgssil stnnatfqnt gtyrctepgd plggsaaihl yvkdparpwn vlaqevvvfe dqdallpc11 tdpvleagvs lvrvrgrplm rhtnysfspw hgftihrakf iqsgdyqcsa lmggrkvmsi sirlkvqkvi pgppalt1vp aelvrirgea aqivcsassv dvnfdvflqh nntklaipqq sdfhnnryqk vltlnldqvd fqhagnyscv asnvqgkhst smfrvvesa ylnisseql iqvttvgegl nlkvmveayp glqgfnwtyl gpfsdhqpep klanattkdt yrhtft1slp r1kpseagry sflarnpggw ralftelt1r ypp evsviwt fingsgt1lc aasgypqpnv twlqcsghd rcdeaqv1qv wddpypevls qepfhkvtvq s11tvetleh nqtyecrahn svsgswafi pisagah
6	hCSF1R ECD.506-Fc	ipviepsvpe lvvkpgatvt lrcvgngsve wdgppsp hwt lysdgssil stnnatfqnt gtyrctepgd plggsaaihl yvkdparpwn vlaqevvvfe dqdallpc11 tdpvleagvs lvrvrgrplm rhtnysfspw hgftihrakf iqsgdyqcsa lmggrkvmsi sirlkvqkvi pgppalt1vp aelvrirgea aqivcsassv dvnfdvflqh nntklaipqq sdfhnnryqk vltlnldqvd fqhagnyscv asnvqgkhst smfrvvesa ylnisseql iqvttvgegl nlkvmveayp glqgfnwtyl gpfsdhqpep klanattkdt yrhtft1slp r1kpseagry sflarnpggw ralftelt1r ypp evsviwt fingsgt1lc aasgypqpnv twlqcsghd rcdeaqv1qv wddpypevls qepfhkvtvq s11tvetleh nqtyecrahn svsgswafi pisagahEPK SSDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWFY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYR VVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTI SK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWE SNGQPE NNYKTTPV L DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK
7	cynoCSF1R ECD	MGPGVLLLL VVTAWHGQGI PVIEPSGPEL VVKPGETVTL RCVGNGSVEW DGPISPHWTL YSDGPSSVLT TTNATFQNT TYRCTEPGDP LGGSAAIHLV VKDPARPNV LAKEVVVFED

	(리더 서열)	QDALLPCLLT GFTIHRAKFI GPPALTLVPA TTKLAIPQRS SNVQGKHSTS LKVMEAYPG RHTFTLSLPR PPEVSVIWT CDEAQVLQVW QTYECRAHNS	DPVLEAGVSL QGQDYQCSAL ELVRIRGEAA DFHDNRYQKV MFFRVVESAY LQGFNWTYLG LKPSEAGRYS INGSGTLLCA VDPHPEVLSQ VGSGSWAFIP	VRLRGRPLLR MGSRKVMSIS QIVCSASNID LTLSLGQVDF LDLSSEQNLI PFSDHQPEPK FLARNPQGWR ASGYPQPNVT EPFQKVTVQS ISAGAR	HTNYSFSPWH IRLKVQKVIP VDFDVFLQHN QHAGNYSCVA QEVTVGEGLN LANATTKDTY ALTFELTLRY WLQCAGHTDR LLTAETLEHN
8	cynoCSF1R ECD-Fc (리더 서열)	MGPGVLLLL RCVGNGSVEW TYRCTEPGDP QDALLPCLLT GFTIHRAKFI GPPALTLVPA TTKLAIPQRS SNVQGKHSTS LKVMEAYPG RHTFTLSLPR PPEVSVIWT CDEAQVLQVW QTYECRAHNS PCPAPELLGG HEDPEVKFNW VLHQDWLNGK VYTLPPSRDE ENNYKTPPPV MHEALHNHYT	VVIAWHGQGI DGPISPHWTL LGGSAAIHLY DPVLEAGVSL QGQDYQCSAL ELVRIRGEAA DFHDNRYQKV MFFRVVESAY LQGFNWTYLG LKPSEAGRYS INGSGTLLCA VDPHPEVLSQ VGSGSWAFIP PSVFLFPPKP YVDGVEVHN EYKCKVSNKA LTKNQVSLTC LSDGSFFLY QKSLSLSPGK	PVIEPSGPEL YSDGPSSVLT VKDPARPWNV VRLRGRPLLR MGSRKVMSIS QIVCSASNID LTLSLGQVDF LDLSSEQNLI PFSDHQPEPK FLARNPQGWR ASGYPQPNVT EPFQKVTVQS ISAGARGSEP KDTLMISRTP KTKPREEQYN LPAPIEKTI LVKGFYPSDI SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV	VVKPGETVTL TTNATFQNTR LAKEVVVFED HTNYSFSPWH IRLKVQKVIP VDFDVFLQHN QHAGNYSCVA QEVTVGEGLN LANATTKDTY ALTFELTLRY WLQCAGHTDR LLTAETLEHN KSSDKHTTCP EVTCVVVDVS STYRVSVLT KAKGQPREPQ AVEWESNGQP QQGNVFSCSV
3	경쇄 리더 서열	METDTLLLWV	LLLWVPGSTG		
4	중쇄 리더 서열	MAVLGLLLCL	VTFPSCVLS		
9	Fab 0301 중쇄 가변 영역	EVQLQQSGPE HGKSLEWIGD MQLNSLTSED SS	LVRPGASVKM INPYNGGTTF SAVYYCARES	SCKASGYTFT NQKFKGKATL PYFSNLYVMD	DNYMIWVKQS TVEKSSSTAY YWGQGTSVTV
10	Fab 0301 경쇄 가변 영역	NIVLTQSPAS QQKPGQPPKL PVEEEADAATY	LAVSLGQRAT LIYAASNLES YCHLSNEDLS	ISCKASQSVD GIPARFSGSG TFGGGTKLEI K	YDGDNYMNWy SGTDFTLNiH
11	Fab 0302 중쇄 가변 영역	EIQLQQSGPE PGQGLEWIGY MDLSSLTSED	LVKPGASVKM INPYTDVTYY SAVYYCASYF	SCKASGYTFS NEFKFKGKATL DGTFDYALDY	DFNIHWVKQK TSDRSSSTAY WGQGTSITVS S
12	Fab 0302 경쇄 가변 영역	DVVVTQTPAS QQKPGQPPKL PVEADDAATY	LAVSLGQRAT LIYTASNLES FCQQQSKELPW	ISCRASESVD GIPARFSGGG TFGGGTRLEI K	NYGLSFMNWF SRTDFTLTID
13	Fab 0311 중쇄 가변 영역	EIQLQQSGPD QGKSLEWMGE MDLHSLTSED SS	LMKPGASVKM INPNNGVVVY SAVYYCTRAL	SCKASGYIFT NQKFKGTTTL YHSNFGWYFD	DYNMHWVKQN TVDKSSSTAY SWGKGTTLTV

14	Fab 0311 경쇄 가변 영역	DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGDSHMNWY QQKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIH PVEEEADAATY YCQQGNEDPW TFGGGTRLEI K
15	0301 중쇄 CDR1	GYTFTDNYMI
16	0301 중쇄 CDR2	DINPYNGGTT FNQKFKG
17	0301 중쇄 CDR3	ESPYFSNLYV MDY
18	0301 경쇄 CDR1	KASQSVVDYDG DNVMN
19	0301 경쇄 CDR2	AASNLES
20	0301 경쇄 CDR3	HLSNEDLST
21	0302 중쇄 CDR1	GYTFSDFNIH
22	0302 중쇄 CDR2	YINPYTDVTY YNEKFKG
23	0302 중쇄 CDR3	YFDGTFDYAL DY
24	0302 경쇄 CDR1	RASESVDNYG LSFMN
25	0302 경쇄 CDR2	TASNLES
26	0302 경쇄 CDR3	QQSKELPWT
27	0311 중쇄 CDR1	GYIFTDYNMH
28	0311 중쇄 CDR2	EINPNNGVVV YNQKFKG
29	0311 중쇄 CDR3	ALYHSNFGWY FDS
30	0311 경쇄 CDR1	KASQSVVDYDG DSHMN
31	0311 경쇄 CDR2	TASNLES
32	0311 경쇄 CDR3	QQGNEDPWT
33	cAb 0301 중쇄	EVQLQQSGPE LVRPGASVKM SCKASGYTFT DNYMIWVKQS HGKSLEWIGD INPYNGGTTF NQKFKGKATL TVEKSSSTAY MQLNSLTSED SAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTSVTV

		SSASTKGPSV VSWNSGALT KTYTCNDHK SVFLFPPKPK VDGVEVHN YKCKVSNKGL TKNQVSLTCL DSDGSFFLYS KSLSLSLGK	FPLAPCSRST GVHTFPAVLQ PSNTKVDKRV DTLMISRTPE TKPREEQFNS PSSIEKTISK VKGFYPSDIA RLTVDKSRWQ	SESTAALGCL SSGLYSLSSV ESKGPPCPP VTCVVVDVSQ TYRVVSVLTV AKGQPREPQV VEWESNGQPE EGNVFSCSVM	VKDYFPEPVT VTVPSSSLGT CPAPEFLGGP EDPEVQFNWY LHQDWLNGKE YTLPPSQEEM NNYKTPPVVL HEALHNHYTQ
34	cAb 0301 경쇄	NIVLTQSPAS QQKPGQPPKL PVEEEADAATY IFPPSDEQLK GNSQEVTEQ THQGLSSPVT	LAVSLGQRAT LIYYASNLES YCHLSNEDLS SGTASVVCLL DSKDSTYSLS	ISCKASQSV GIPARFSGSG TFGGGKLEI NNFYPREAKV STLTLSKADY	YDGDNYMN SGTDFTLN KRTVAAPS QWKVDNAL EKKVYACE
35	cAb 0302 중쇄	EIQLQQSGPE PGQGLEWIGY MDLSSLTSED SASTKGPSVF SWNSGALTSG TYTCNDHKP VFLFPPPKD DGVEVHN KCKVSNKGLP KNQVSLTCLV SDGSFFLYSR SLSLSLGK	LVKPGASV INPYTDVT SAVYYCASY PLAPCSR VHTFP SNTKVDK TLMISRT KPFREEQF SSIEKTIS KGFYPSDIA LTVDKSR KSFNRGEC	SCKASGYTFS NEFKFKATL DGTFDYALD ESTAALGCL SGLYSLSSV SKYGPPC TCVVVDVS YRVVSVL KGQPREPQ EWESNGQ GNVFSCS EALHNHY	DFNIHWVK TSDRSS WGQTSIT KDYFPE PAPEFLGG DPEVQFN HQDWLNG TLPPSQEEM NYKTPPV LD
36	cAb 0302 경쇄	DVVVTQTPAS QQKPGQPPKL PVEEEADAATY IFPPSDEQLK GNSQEVTEQ THQGLSSPVT	LAVSLGQRAT LIYTASNLES FCQQSKE SGTASVVCL DSKDSTYSLS	ISCRASES GIPARFSG TFGGGTR NNFYPRE STLTLSKAD Y	NYGLSFM SRTDFLT KRTVAAPS QWKVDNAL EKKVYACE
37	cAb 0311 중쇄	EIQLQQSGPD QGKSLEWMGE MDLHSLTSED SSASTKGPSV VSWNSGALT KTYTCNDHK SVFLFPPKPK VDGVEVHN YKCKVSNKGL TKNQVSLTCL DSDGSFFLYS KSLSLSLGK	LMKPGASV INPNNGVV SAVYYCT FPLAPCSR GVHTFP PSNTKVD DTLMISRT TKPREEQF PSSIEKT VKGFYPS RLTVDKSR Q	SCKASGYIFT NQKFKG SESTAALG SSGLYSLSS ESKGPPCPP VTCVVVD TYRVVSVL AKGQPREP VEWESNG EGNVFSC Y	DYNMHWVK TVDKSS SWGKG V V LHQDWLNG YTLPPSQE NNYKTPPV HEALHNHY
38	cAb 0311 경쇄	DIVLTQSPAS QQKPGQPPKL PVEEEADAATY IFPPSDEQLK	LAVSLGQRAT LIYTASNLES YCQQGNED SGTASVVCL	ISCKASQSV GIPARFSG TFGGGTR NNFYPRE	YDGDSHM SGADFTL KRTVAAPS QWKVDNAL

		GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC		
39	h0301-H0 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYSMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTTF NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTLVTV SS		
40	h0301-H1 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYSMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTTF NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTLVTV SS		
41	h0301-H2 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYSMIWVRQA PGQGLEWIGD INPYNGGTTF NQKFKGRATL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTLVTV SS		
42	H0302-H1 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS DFNIHWVRQA PGQGLEWMGY INPYTDVTVY NEKFKGRVTI TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGTLVTV S		
43	H0302-H2 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS DFNIHWVRQA PGQGLEWIGY INPYTDVTVY NEKFKGRATL TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGTLVTV S		
44	H0311-H1 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGQGTLVTV SS		
45	H0311-H2 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGTTTL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGQGTLVTV SS		
46	h0301-L0 경쇄 가변 영역	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI K		
47	h0301-L1 경쇄 가변 영역	NIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI K		
48	H0302-L0 경쇄 가변 영역	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTTKVEI K		
49	H0302-L1 경쇄 가변 영역	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTTKVEI K		
50	H0302-L2 경쇄 가변 영역	EIVVTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTTKVEI K		
51	H0311-L0 경쇄 가변 영역	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDSHMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTTKVEI K		
52	H0311-L1 경쇄 가변 영역	DIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDSHMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTTKVEI K		

53	h0301-H0 중쇄	QVQLVQSGAE PGQGLEWMD MELSSLRSED SSASTKGPSV VSWNSGALTS KTYTCNVDHK SVFLFPPKPK VDGVEVHNAK YKCKVSNKGL TKNQVSLTCL DSDGSFFLYS KSLSLSLGK	VKKPGSSVKV INPYNGGTTF TAVYYCARES FPLAPCSRST GVHTFPAVLQ PSNTKVDKRV DTLMISRTPE TKPREEQFNS PSSIEKTISK VKGFYPSDIA RLTVDKSRWQ	SCKASGYTFT NQKFKGRVTI PYFSNLYVMD SESTAALGCL SSGLYSLSSV ESKYGPPCPP VTCVVVDVSQ TYRVSVLTV AKGQPREPQV VEWESNGQPE EGNVFSCSVM	DNYMIWVRQA TADKSTSTAY YWGQGTLVTV VKDYFPEPVT VTPSSSLGT CPAPEFLGGP EDPEVQFNWY LHQDWLNGKE YTLPPSQEEM NNYKTPPVVL HEALHNHYTQ
54	h0301-H1 중쇄	QVQLVQSGAE PGQGLEWMD MELSSLRSED SSASTKGPSV VSWNSGALTS KTYTCNVDHK SVFLFPPKPK VDGVEVHNAK YKCKVSNKGL TKNQVSLTCL DSDGSFFLYS KSLSLSLGK	VKKPGSSVKV INPYNGGTTF TAVYYCARES FPLAPCSRST GVHTFPAVLQ PSNTKVDKRV DTLMISRTPE TKPREEQFNS PSSIEKTISK VKGFYPSDIA RLTVDKSRWQ	SCKASGYTFT NQKFKGRVTI PYFSNLYVMD SESTAALGCL SSGLYSLSSV ESKYGPPCPP VTCVVVDVSQ TYRVSVLTV AKGQPREPQV VEWESNGQPE EGNVFSCSVM	DNYMIWVRQA TVDKSTSTAY YWGQGTLVTV VKDYFPEPVT VTPSSSLGT CPAPEFLGGP EDPEVQFNWY LHQDWLNGKE YTLPPSQEEM NNYKTPPVVL HEALHNHYTQ
55	h0301-H2 중쇄	QVQLVQSGAE PGQGLEWIGD MELSSLRSED SSASTKGPSV VSWNSGALTS KTYTCNVDHK SVFLFPPKPK VDGVEVHNAK YKCKVSNKGL TKNQVSLTCL DSDGSFFLYS KSLSLSLGK	VKKPGSSVKV INPYNGGTTF TAVYYCARES FPLAPCSRST GVHTFPAVLQ PSNTKVDKRV DTLMISRTPE TKPREEQFNS PSSIEKTISK VKGFYPSDIA RLTVDKSRWQ	SCKASGYTFT NQKFKGRATL PYFSNLYVMD SESTAALGCL SSGLYSLSSV ESKYGPPCPP VTCVVVDVSQ TYRVSVLTV AKGQPREPQV VEWESNGQPE EGNVFSCSVM	DNYMIWVRQA TVDKSTSTAY YWGQGTLVTV VKDYFPEPVT VTPSSSLGT CPAPEFLGGP EDPEVQFNWY LHQDWLNGKE YTLPPSQEEM NNYKTPPVVL HEALHNHYTQ
56	H0302-H1 중쇄	QVQLVQSGAE PGQGLEWMD MELSSLRSED SASTKGPSVF SWNSGALTSG TYTCNVDHKP VFLFPPKPKD DGVEVHNAKT KCKVSNKGLP KNQVSLTCLV SDGSFFFLYSR SLSLSLGK	VKKPGSSVKV INPYTDVTYV TAVYYCASYF PLAPCSRSTS VHTFPAVLQS SNTKVDKRVE TLMISRTPE KPREEQFNST SSIEKTISKA KGFYPSDIAV LTVDKSRWQE	SCKASGYTFS NEFKFKGRVTI DGTFDYALDY ESTAALGCLV SGLYSLSSVV SKYGPPCPPC TCVVVVDVSQE YRVVSVLTVL KGQPREPQVY EWESNGQOPEN GNVFSCSVMH	DFNIHWVRQA TSDKSTSTAY WGQGTLVTV KDYFPEPVT VTPSSSLGTK PAPEFLGGPS DPEVQFNWYV HQDWLNGKEY TLPPSQEEMT NYKTPPVLD EALHNHYTQK
57	H0302-H2 중쇄	QVQLVQSGAE	VKKPGSSVKV	SCKASGYTFS	DFNIHWVRQA

		PGQGLEWIGY MELSSLRSED SASTKGPSVF SWNSGALTSG TYTCNVDHKP VFLFPPPKPD DGVEVHNAKT KCKVSNKGLP KNQVSLTCLV SDGSFFLYSR SLSLSLGK	INPYTDVTIVY TAVYYCASYF PLAPCSRSTS VHTFPAVLQS SNTKVDKRVE TLMISRTPEV KPREEQFNST SSIEKTISKA KGFPYPSDIAV LTVDKSRWQE	NEKFKGRTAL DGTFDYALDY ESTAALGCLV SGLYSLSSVV SKYGPPCPC TCVVVDVSQE YRVVSVLTVL KGQPREPQVY EWESNGQOPEN GNVFSCSVMH	TSDKSTSTAY WGQGTLVTVS KDYFPEPVTV TVPSSSLGTK PAPEFLGGPS DPEVQFNWYV HQDWLNGKEY TLPPSQEEMT NYKTPPPVLD EALHNHYTQK
58	H0311-H1 품체	QVQLVQSGAE PGQGLEWMGE MELSSLRSED SSASTKGPSV VSWNSGALT KTYTCNVDHK SVFLFPPKPK VDGVEVHN YKCKVSNKGL TKNQVSLTCL DSDGSFFLY KSLSLSLGK	VKKPGSSVKV INPNNGVVVY TAVYYCTRAL FPLAPCSRST GVHTFPAVLQ PSNTKVDKRV DTLMISRTPE TKPREEQFNS PSSIEKTISK VKGFPYPSDIA RLTVDKSRWQ	SCKASGYIFT NQKFKGRVTI YHSNFGWYFD SESTAALGCL SSGLYSLSSV ESKYGPPCPC VTCVVVDVSQ TYRVVSVLTV AKGQPREPQV VEWESNGQPE EGNVFSCSVM	DYNMHWVRQA TVDKSTSTAY SWGQGTLVT VKDYFPEPV VTPSSSLGT CPAPEFLGGP EDPEVQFNWY LHQDWLNGKE YTLPPSQEEM NNYKTPPPV HEALHNHYTQ
59	H0311-H2 품체	QVQLVQSGAE PGQGLEWMGE MELSSLRSED SSASTKGPSV VSWNSGALT KTYTCNVDHK SVFLFPPKPK VDGVEVHN YKCKVSNKGL TKNQVSLTCL DSDGSFFLY KSLSLSLGK	VKKPGSSVKV INPNNGVVVY TAVYYCTRAL FPLAPCSRST GVHTFPAVLQ PSNTKVDKRV DTLMISRTPE TKPREEQFNS PSSIEKTISK VKGFPYPSDIA RLTVDKSRWQ	SCKASGYIFT NQKFKGTTL YHSNFGWYFD SESTAALGCL SSGLYSLSSV ESKYGPPCPC VTCVVVDVSQ TYRVVSVLTV AKGQPREPQV VEWESNGQPE EGNVFSCSVM	DYNMHWVRQA TVDKSTSTAY SWGQGTLVT VKDYFPEPV VTPSSSLGT CPAPEFLGGP EDPEVQFNWY LHQDWLNGKE YTLPPSQEEM NNYKTPPPV HEALHNHYTQ
60	h0301-L0 경체	EIVLTQSPAT QQKPGQAPRL SLEPEDFAVY IFPPSDEQLK GNSQESVTEQ THQGLSSPVT	LSLSPGERAT LIYAASNLES YCHLSNEDLS SGTASVVCLL DSKDSTYSLS KSFNRGEC	LSCKASQSD GIPARFSGSG TFGGGTKVEI NNFYPREAKV STTLSKADY	YDGDNYMN SGTDFTLT KRTVAAPS QWKVDNAL EKKVYACE
61	h0301-L1 경체	NIVLTQSPAT QQKPGQAPRL SLEPEDFAVY IFPPSDEQLK GNSQESVTEQ THQGLSSPVT	LSLSPGERAT LIYAASNLES YCHLSNEDLS SGTASVVCLL DSKDSTYSLS KSFNRGEC	LSCKASQSD GIPARFSGSG TFGGGTKVEI NNFYPREAKV STTLSKADY	YDGDNYMN SGTDFTLT KRTVAAPS QWKVDNAL EKKVYACE
62	H0302-L0 경체	EIVLTQSPAT QQKPGQAPRL	LSLSPGERAT LIYTASNLES	LSCRASESVD GIPARFSGSG	NYGLSFMN SGTDFTLT

		SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC	
63	H0302-L1 경쇄	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC	
64	H0302-L2 경쇄	EIVVTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC	
65	H0311-L0 경쇄	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDSHMNWF QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC	
66	H0311-L1 경쇄	DIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDSHMNWF QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC	
67	인간 CSF1	EEVSEYCSHM IGGGHLQSLQ RLIDSQMET S CQITFEFVDQ EQLKDPVCYL KKAFLLVQDI MEDTMRFRDN TPNAIAIVQL QELSLRLKSC FTKDYEEHDK ACVRTFYETP LQLLEKVKNV FNETKNLLDK DWNIFSKNCN NSFAECSSQG HERQSEGS	
68	인간 IL34	NEPLEMWPLT QNEECTVTG F LRDKLQYRSR LQYMKHYFPI NYKISVPYEG VFRIANVTRL QRAQVSEREL RYLWVLVSL SATESVQDVLL EGHPSWKYLQ EVQTLLLNVQ QGLTDVEVSP KVESVLSLLN APGPNLKLVR PKALLDNCFR VMELLYCSCC KQSSVLNWQD CEVPSPQSCS PEPSLQYAT QLYPPPWP SP SSPPHSTGSV RPVRAQGEGL LP	
69	인간 수용체 A FR1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS	
70	인간 수용체 A FR2	WVRQAPGQGL EWMG	
71	인간 수용체 A FR3	RVTITADKST STAYMELSSL RSEDTAVYYC AR	
72	인간 수용체 A FR4	WGQGTLTVS S	

73	인간 수용체 B FR1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
74	인간 수용체 B FR2	WVRQAPGQGL EWMG
75	인간 수용체 B FR3	RVTITADKST STAYMELSSL RSEDTAVYYC AR
76	인간 수용체 B FR4	WGQGTLTVSS
77	인간 수용체 C FR1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
78	인간 수용체 C FR2	WVRQAPGQGL EWMG
79	인간 수용체 C FR3	RVTITADKST STAYMELSSL RSEDTAVYYC AR
80	인간 수용체 C FR4	WGQGTLTVS S
81	인간 수용체 D FR1	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC
82	인간 수용체 D FR2	WYQQKPGQAP RLLIY
83	인간 수용체 D FR3	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC
84	인간 수용체 D FR4	FGGGTKVEIK
85	인간 수용체 E FR1	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC
86	인간 수용체 E FR2	WYQQKPGQAP RLLIY
87	인간 수용체 E FR3	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC
88	인간 수용체 E FR4	FGQGTTKVEIK
89	인간 수용체 F FR1	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC
90	인간 수용체 F FR2	WYQQKPGQAP RLLIY
91	인간 수용체 F FR3	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC
92	인간 수용체 F FR4	FGQGTTKVEIK
93	mCSF1R ECD-Fc	APVIEPSGPE LVVEPGETVT LRCVSNGSVE WDGPISPWT LDPESPGSTL TTRNATFKNT GTYRCTELED PMAGSTTIHL YVKDPAHAWN LLAQEVTVVE GQEAVLPCLI TDPALKDSVS LMREGGRQVL RKTVYFFSPW RGFIIRKAKV LDSNTYVCKT MVNGRESTST GIWLKVNRVH PEPPQIKLEP SKLVRIRGEA AQIVCSATNA EVGFNVILKR GDTKLEIPLN SDFQDNYYKK

		VRALSLNAVD FQDAGIYSCV ASNDVGTRTA TMNFQVVES YLNLTSEQSL LQEVSVDSSL ILTVHADAYP SIQHYNWTYL GPFFEDQRKL EFTQRAIYR YTFKLFLN RV KASEAGQYFL MAQNKAGWNN LTfelTLRYP PEVSVTWMPV NGSDVLFCDV SGYPQPSVTW MECRGHTDRC DEAQALQVWN DTHPEVLSQK PFDKVIIQSQ LPIGTLKHN M TYFCKTHNSV GNSSQYFRAV SLGQSKQEPK SSDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHN TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTI SK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESENQPE NNYKTPPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK
94	인간 IgG4 S241P	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPVPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK
95	인간 Igκ	RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC

[0280]

도면

도면 1a

Ab ID	L/H	4	CDRH1																			
			35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
cAb0301	부모	A	E	V	Q	L	C	C	S	G	P	E	L	V	R	P	G	A	S	C	K	A
인간 수용체 A			Q	V	Q	L	V	O	S	G	A	R	V	X	X	P	G	S	S	V	K	V
Ab1	h0301-LH0		O	V	O	L	V	O	S	G	A	E	V	K	X	P	G	S	S	V	K	V
Ab2	h0301-LRH1		O	V	O	L	V	O	S	G	A	E	V	K	X	P	G	S	S	V	K	V
Ab3	h0301-LRH2		O	V	O	L	V	O	S	G	A	E	V	K	X	P	G	S	S	V	K	V
Ab4	h0301-L1H0		O	V	O	L	V	O	S	G	A	E	V	K	X	P	G	S	S	V	K	V
Ab5	h0301-L1H1		O	V	O	L	V	O	S	G	A	E	V	K	X	P	G	S	S	V	K	V
Ab6	h0301-L1H2		O	V	O	L	V	O	S	G	A	E	V	K	X	P	G	S	S	V	K	V
Ab7	h0301-L2H2		E	I	Q	L	Q	Q	S	G	P	E	L	V	K	P	G	A	S	C	K	A
인간 수용체 B			Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	X	X	P	G	S	S	V	K	V
Ab8	h0302-LH01		O	V	O	L	V	O	S	G	A	E	V	K	X	P	G	S	S	V	K	V
Ab9	h0302-L1H1		O	V	O	L	V	O	S	G	A	E	V	K	X	P	G	S	S	V	K	V
Ab10	h0302-L2H1		O	V	O	L	V	O	S	G	A	E	V	K	X	P	G	S	S	V	K	V
Ab11	h0302-L1H2		O	V	O	L	V	O	S	G	A	E	V	K	X	P	G	S	S	V	K	V
Ab12	h0302-L2H2		O	V	O	L	V	O	S	G	A	E	V	K	X	P	G	S	S	V	K	V
cAb0311	부모	C	E	I	Q	L	Q	Q	S	G	P	D	L	M	K	P	G	A	S	V	K	M
인간 수용체 C			Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	X	P	G	S	S	V	K	V
Ab13	h0311-LH01		O	V	O	L	V	O	S	G	A	E	V	K	X	P	G	S	S	V	K	V
Ab14	h0311-L1H1		O	V	O	L	V	O	S	G	A	E	V	K	X	P	G	S	S	V	K	V
Ab15	h0311-LRH2		O	V	O	L	V	O	S	G	A	E	V	K	X	P	G	S	S	V	K	V
Ab16	h0311-L1H2		O	V	O	L	V	O	S	G	A	E	V	K	X	P	G	S	S	V	K	V

도면1b

Ab ID	L/H	Ab	CDRH2																																						
			9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5																											
인간 수용체 A																																									
Ab1	h0301-L0H0	G	L	S	W	I	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	T	P	N	Q	K	G	K	A	T	L	T	V	E	K	S	S	S	T	A	Y	N	Q	L			
Ab2	h0301-L0H1	G	L	E	W	M	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	T	T	P	N	Q	K	P	K	G	R	V	T	I	T	A	D	K	S	T	S	T	A	Y	N	Q	L
Ab3	h0301-L0H2	G	L	E	W	I	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	T	T	P	N	Q	K	P	K	G	R	A	T	L	T	V	D	K	S	T	S	T	A	Y	N	Q	L
Ab4	h0301-L1H0	G	L	B	W	M	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	T	T	P	N	Q	K	P	K	G	R	V	T	I	T	A	D	K	S	T	S	T	A	Y	N	Q	L
Ab5	h0301-L1H1	G	L	E	W	M	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	T	T	P	N	Q	K	P	K	G	R	V	T	I	T	V	D	K	S	T	S	T	A	Y	N	Q	L
Ab6	h0301-L1H2	G	L	E	W	I	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	T	T	P	N	Q	K	P	K	G	R	A	T	L	T	V	D	K	S	T	S	T	A	Y	N	Q	L
인간 수용체 B															G	K	A	T	L	T	V	E	M	D	L																
Ab7	h0302-L0H1	G	L	B	W	M	G	Y	I	N	P	Y	T	D	V	T	V	Y	N	B	K	P	K	G	R	V	T	I	T	S	D	K	S	T	S	T	A	Y	N	E	L
Ab8	h0302-L1H1	G	L	E	W	M	G	Y	I	N	P	Y	T	D	V	T	V	Y	N	B	K	P	K	G	R	V	T	I	T	S	D	K	S	T	S	T	A	Y	N	E	L
Ab9	h0302-L2H1	G	L	B	W	M	G	Y	I	N	P	Y	T	D	V	T	V	Y	N	B	K	P	K	G	R	A	T	L	T	S	D	K	S	T	S	T	A	Y	N	E	L
Ab10	h0302-L0H2	G	L	B	W	I	G	Y	I	N	P	Y	T	D	V	T	V	Y	N	B	K	P	K	G	R	A	T	L	T	S	D	K	S	T	S	T	A	Y	N	E	L
Ab11	h0302-L1H2	G	L	B	W	I	G	Y	I	N	P	Y	T	D	V	T	V	Y	N	B	K	P	K	G	R	A	T	L	T	S	D	K	S	T	S	T	A	Y	N	E	L
Ab12	h0302-L2H2	G	L	H	W	I	G	Y	I	N	P	Y	T	D	V	T	V	Y	N	B	K	P	K	G	R	A	T	L	T	S	D	K	S	T	S	T	A	Y	N	E	L
인간 수용체 C															G	T	T	L	T	V	D	K	S	S	T	A	Y	D	L												
Ab13	h0311-L0H1	G	L	B	W	M	G	E	I	N	P	N	N	G	V	V	V	N	Q	K	P	K	G	R	V	T	I	T	V	D	K	S	T	S	T	A	Y	N	E	L	
Ab14	h0311-L1H1	G	L	E	W	M	G	E	I	N	P	N	N	G	V	V	V	N	Q	K	P	K	G	R	V	T	I	T	V	D	K	S	T	S	T	A	Y	N	E	L	
Ab15	h0311-L0H2	G	L	B	W	M	G	E	I	N	P	N	N	G	V	V	V	N	Q	K	P	K	G	T	T	L	T	V	D	K	S	T	S	T	A	Y	N	E	L		
Ab16	h0311-L1H2	G	L	E	W	M	G	E	I	N	P	N	N	G	V	V	V	N	Q	K	P	K	G	T	T	L	T	V	D	K	S	T	S	T	A	Y	N	E	L		

도면 1c

Ab ID	L/H	4	부모	인간 수용체 A	인간 수용체 B	인간 수용체 C
cAb0301				N S L T S B D S A R E S P Y P S N L Y V M D Y W G G T S V T L V T V S S		
Ab1	h0301-L0H0	S S L R S B D T A V Y Y C A R E S P Y P S N L Y V M D Y W G G T S V T L V T V S S	69-72			
Ab2	h0301-L1H1	S S L R S B D T A V Y Y C A R E S P Y P S N L Y V M D Y W G G T S V T L V T V S S	39			
Ab3	h0301-L0H2	S S L R S B D T A V Y Y C A R E S P Y P S N L Y V M D Y W G G T S V T L V T V S S	40			
Ab4	h0301-L1H0	S S L R S B D T A V Y Y C A R E S P Y P S N L Y V M D Y W G G T S V T L V T V S S	41			
Ab5	h0301-L1H1	S S L R S B D T A V Y Y C A R E S P Y P S N L Y V M D Y W G G T S V T L V T V S S	39			
Ab6	h0301-L1H2	S S L R S B D T A V Y Y C A R E S P Y P S N L Y V M D Y W G G T S V T L V T V S S	40			
cAb0302				S S L T S B D S A V Y Y C A S Y F D Y A L D Y W G G T S I T V S S	11	
Ab7	h0302-L0H1	S S L R S B D T A V Y Y C A S Y F D Y A L D Y W G G T S I T V S S	73-76			
Ab8	h0302-L1H1	S S L R S B D T A V Y Y C A S Y F D Y A L D Y W G G T S I T V S S	42			
Ab9	h0302-L2H1	S S L R S B D T A V Y Y C A S Y F D Y A L D Y W G G T S I T V S S	42			
Ab10	h0302-L0H2	S S L R S B D T A V Y Y C A S Y F D Y A L D Y W G G T S I T V S S	42			
Ab11	h0302-L1H2	S S L R S B D T A V Y Y C A S Y F D Y A L D Y W G G T S I T V S S	43			
Ab12	h0302-L2H2	S S L R S B D T A V Y Y C A S Y F D Y A L D Y W G G T S I T V S S	43			
cAb 0311				H S L T S B D S A V Y Y C T R A L Y H S N P G W Y F D S W G K G T T L V T V S S	13	
Ab13	h0311-L0H1	S S L R S B D T A V Y Y C A R A L Y H S N P G W Y F D S W G K G T T L V T V S S	77-80			
Ab14	h0311-L1H1	S S L R S B D T A V Y Y C T R A L Y H S N P G W Y F D S W G Q G T L V T V S S	44			
Ab15	h0311-L0H2	S S L R S B D T A V Y Y C T R A L Y H S N P G W Y F D S W G Q G T L V T V S S	44			
Ab16	h0311-L1H2	S S L R S B D T A V Y Y C T R A L Y H S N P G W Y F D S W G Q G T L V T V S S	45			

도면2a

Ab ID	L/H	4	CDR11
cAb0301	부모	인간 수용체 D	W I V L T Q S P A S L A V S L G Q R A T I S C X A S Q S V D Y D G D N Y M N
Ab1	I	h0301-1-LH0	W I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T I S C X A S Q S V D Y D G D N Y M N
Ab2	I	h0301-1-LH1	W I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T I S C X A S Q S V D Y D G D N Y M N
Ab3	I	h0301-1-LH2	W I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T I S C X A S Q S V D Y D G D N Y M N
Ab4	I	h0301-1-LH0	W I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T I S C X A S Q S V D Y D G D N Y M N
Ab5	I	h0301-1-LH1	W I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T I S C X A S Q S V D Y D G D N Y M N
Ab6	I	h0301-1-LH2	W I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T I S C X A S Q S V D Y D G D N Y M N
cAb0302	부모	인간 수용체 E	D V V T Q T P A S L A V S L G Q R A T I S C R A S E S V D N Y G L S P M N
Ab7	I	h0302-1-LH1	E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T I S C R A S E S V D N Y G L S P M N
Ab8	I	h0302-1-LH1	E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T I S C R A S E S V D N Y G L S P M N
Ab9	I	h0302-1-LH2	E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T I S C R A S E S V D N Y G L S P M N
Ab10	I	h0302-1-LH2	E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T I S C R A S E S V D N Y G L S P M N
Ab11	I	h0302-1-LH2	E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T I S C R A S E S V D N Y G L S P M N
Ab12	I	h0302-1-LH2	E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T I S C R A S E S V D N Y G L S P M N
cAb 0311	부모	인간 수용체 F	D I V L T Q S P A S L A V S L G Q R A T I S C X A S Q S V D Y D G D S H M N
Ab13	I	h0311-1-LH1	E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T I S C X A S Q S V D Y D G D S H M N
Ab14	I	h0311-1-LH1	D I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T I S C X A S Q S V D Y D G D S H M N
Ab15	I	h0311-1-LH2	E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T I S C X A S Q S V D Y D G D S H M N
Ab16	I	h0311-1-LH2	D I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T I S C X A S Q S V D Y D G D S H M N

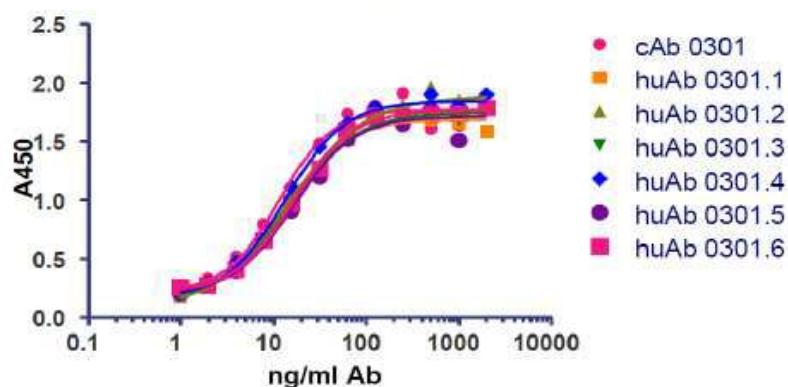
도면2b

Ab ID	L/H	4	CDR12	
			부모	인간 수용체
cAb0301	W	Y	Q Q K P G Q P P	D
Ab1	h0301-L0H0	W	Y Q Q K P G Q P P	h0301-L0H1
Ab2	h0301-L0H1	W	Y Q Q K P G Q P P	h0301-L0H2
Ab3	h0301-L0H2	W	Y Q Q K P G Q P P	h0301-L0H0
Ab4	h0301-L0H1	W	Y Q Q K P G Q P P	h0301-L1H1
Ab5	h0301-L1H1	W	Y Q Q K P G Q P P	h0301-L1H2
Ab6	h0301-L1H2	W	Y Q Q K P G Q P P	h0302-L0H1
cAb0302	W	Y	P Q Q K P G Q P P	부모
Ab7	h0302-L0H1	W	Y Q Q K P G Q P P	h0302-L1H1
Ab8	h0302-L1H1	W	Y Q Q K P G Q P P	h0302-L2H1
Ab9	h0302-L2H1	W	P Q Q K P G Q P P	h0302-L0H2
Ab10	h0302-L0H2	W	Y Q Q K P G Q P P	h0302-L1H2
Ab11	h0302-L1H2	W	Y Q Q K P G Q P P	h0302-L2H2
Ab12	h0302-L2H2	W	P Q Q K P G Q P P	h0302-L2H2
cAb 0311	W	Y	Q Q K P G Q P P	부모
Ab13	h0311-L0H1	W	Y Q Q K P G Q P P	h0311-L0H1
Ab14	h0311-L0H1	W	Y Q Q K P G Q P P	h0311-L0H2
Ab15	h0311-L0H2	W	Y Q Q K P G Q P P	h0311-L1H1
Ab16	h0311-L1H1	W	Y Q Q K P G Q P P	h0311-L1H2

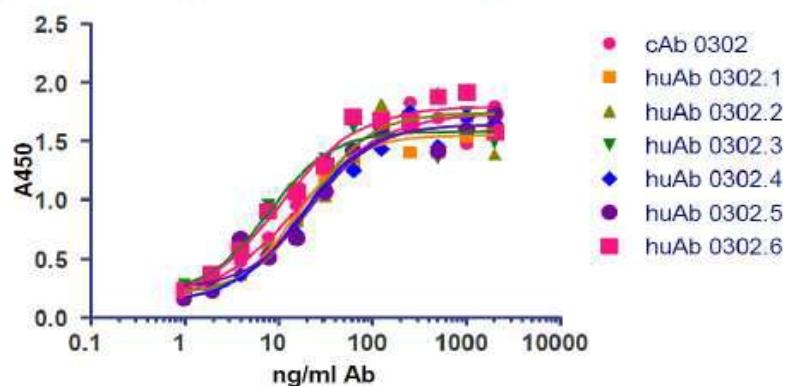
도면2c

도면3

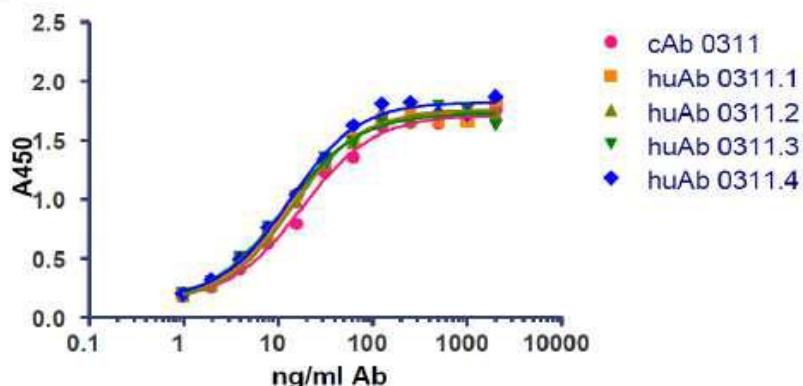
A huAb 0301 시리즈 vs huCSF1R



B huAb 0302 시리즈 vs huCSF1R

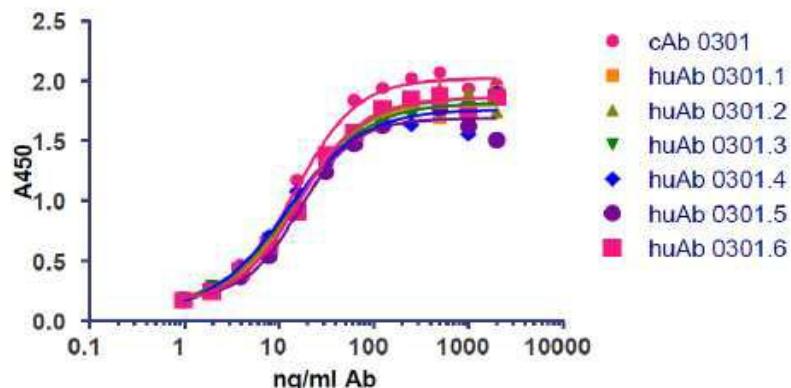


C huAb 0311 시리즈 vs huCSF1R

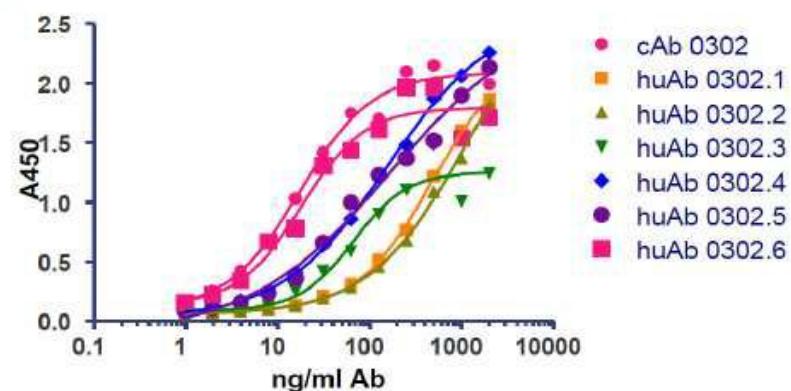


도면4

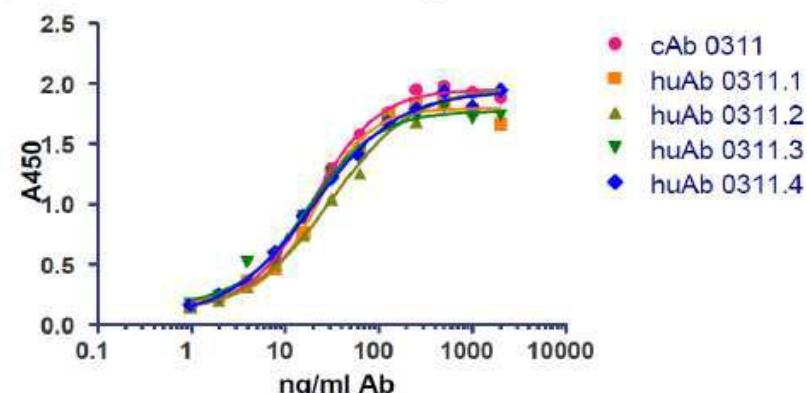
A huAb 0301 시리즈 vs cyCSF1R



B huAb 0302 시리즈 vs cyCSF1R

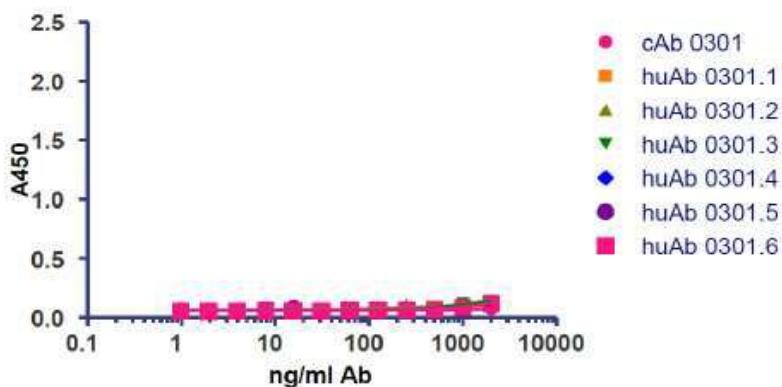


C huAb 0311 시리즈 vs cyCSF1R

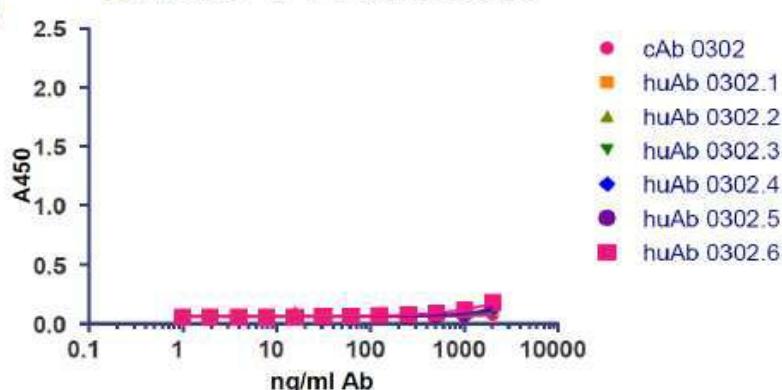


도면5

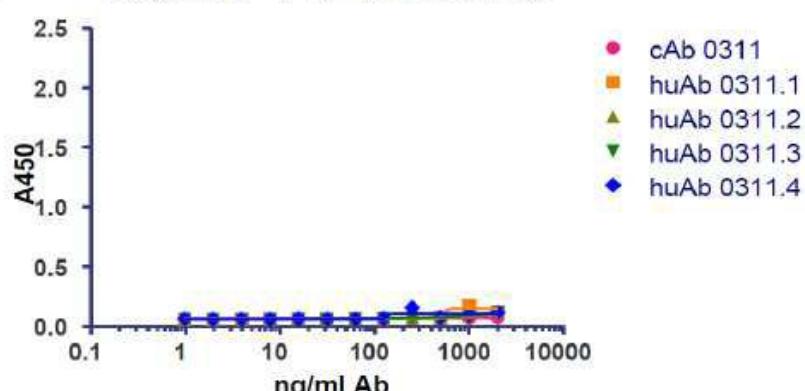
A huAb 0301 시리즈 vs moCSF1R



B huAb 0302 시리즈 vs moCSF1R

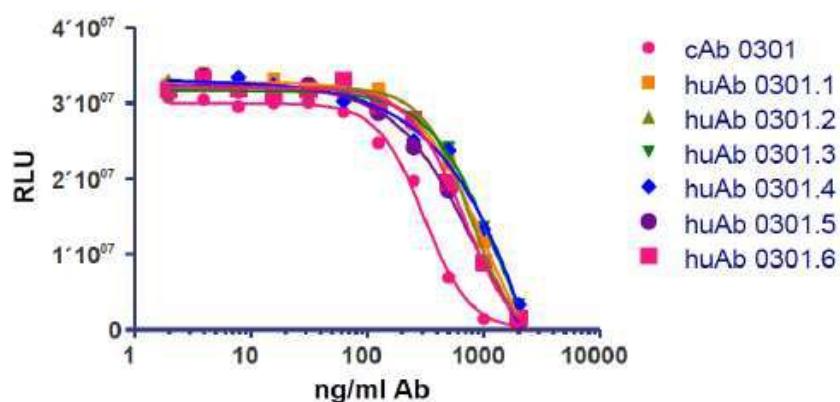


C huAb 0311 시리즈 vs moCSF1R

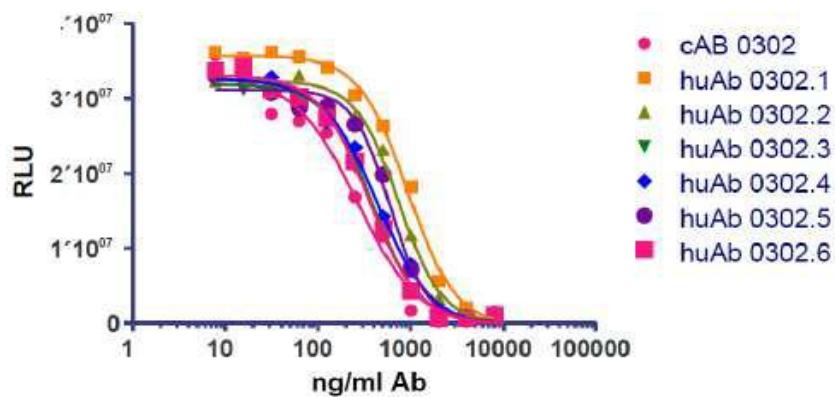


도면6

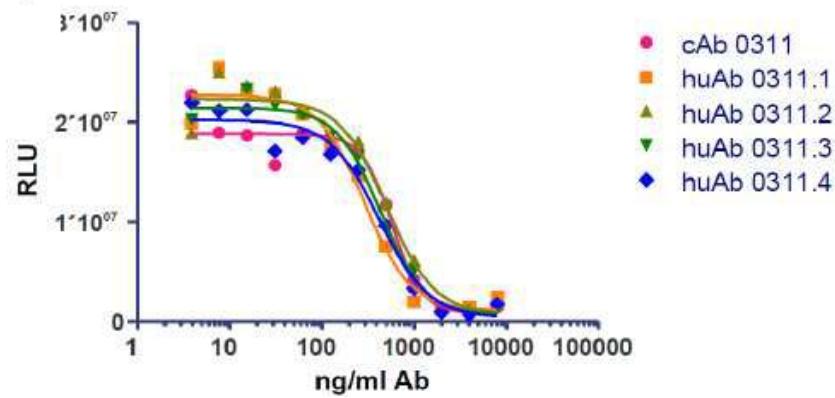
A CSF1 vs. huAb 0301 시리즈



B CSF1 vs. huAb 0302 시리즈

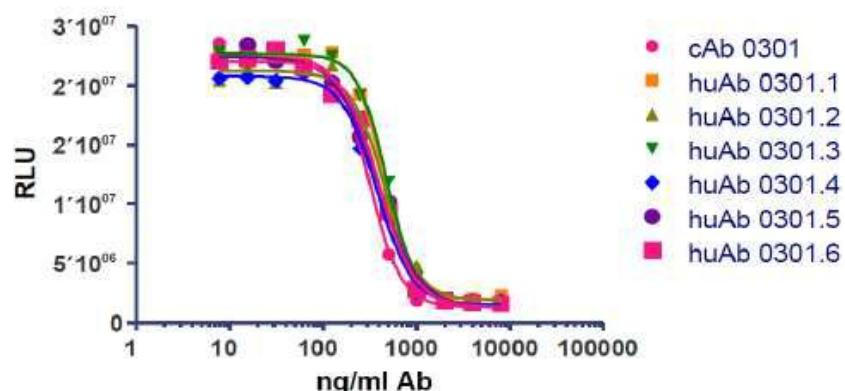


C CSF1 vs. huAb 0311 시리즈

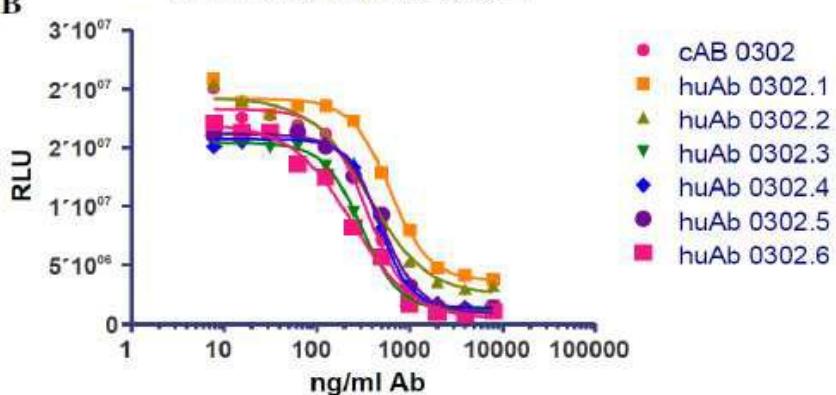


도면7

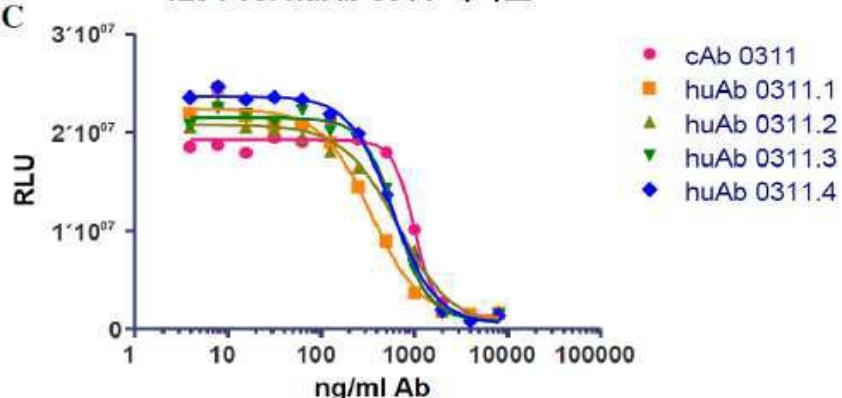
A IL34 vs. huAb 0301 시리즈



B IL34 vs. huAb 0302 시리즈

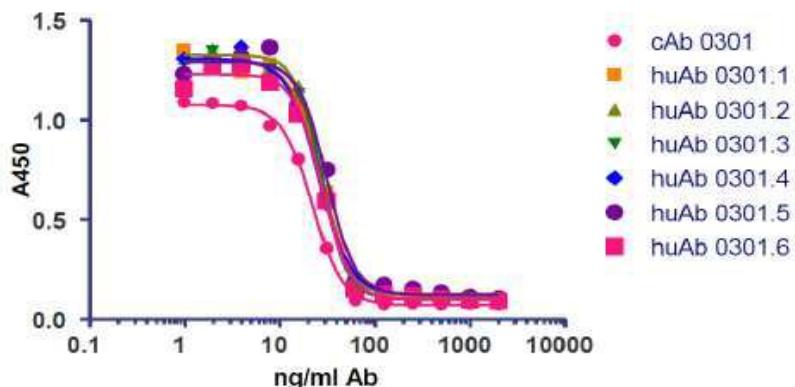


C IL34 vs. huAb 0311 시리즈

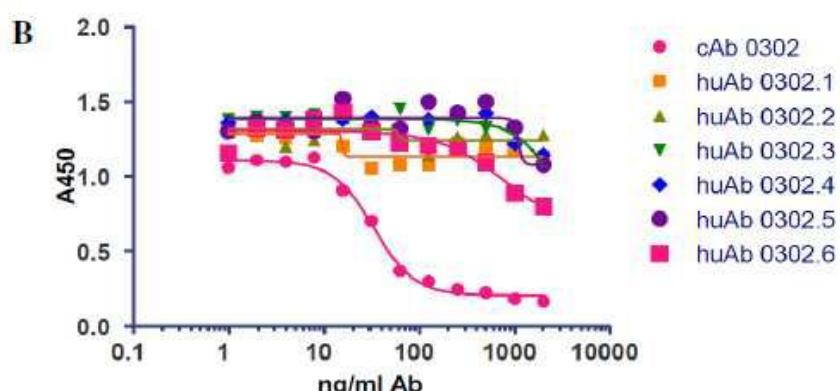


도면8

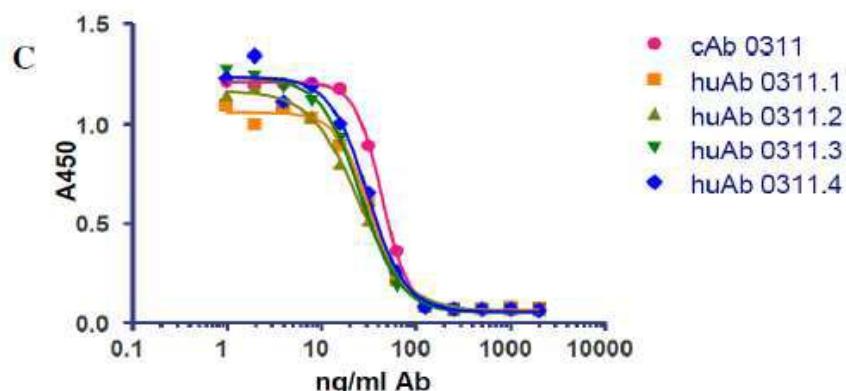
A huAb 0301 시리즈/huCSF1 vs. cyCSF1R



huAb 0302 시리즈/huCSF1 vs. cyCSF1R

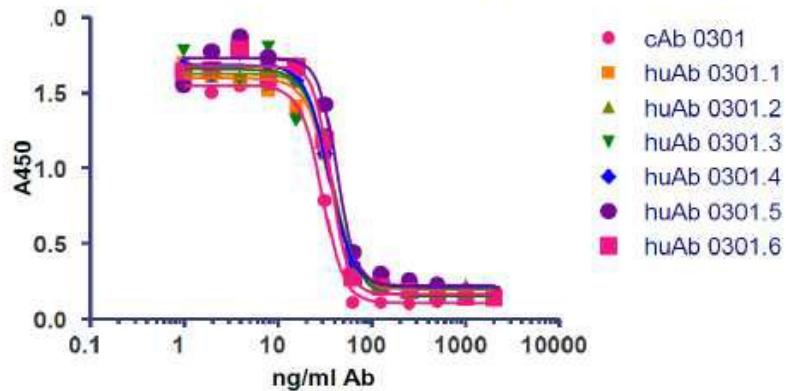


huAb 0311 시리즈/huCSF1 vs. cyCSF1R

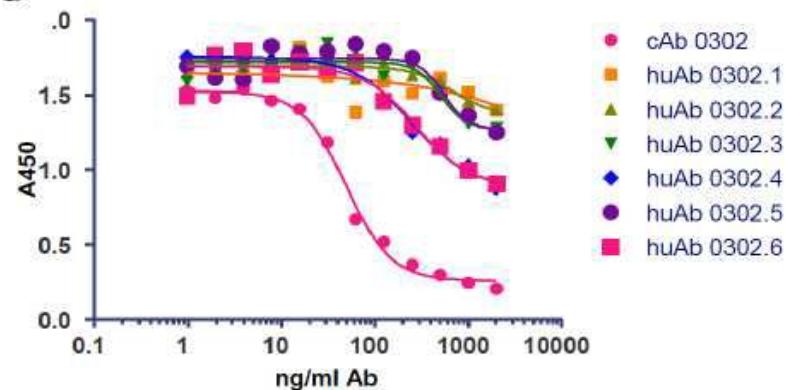


도면9

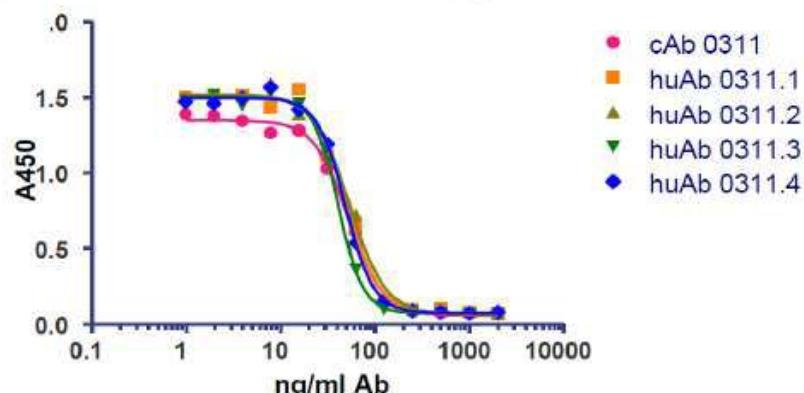
A huAb 0301 시리즈/huIL34 vs. cyCSF1R



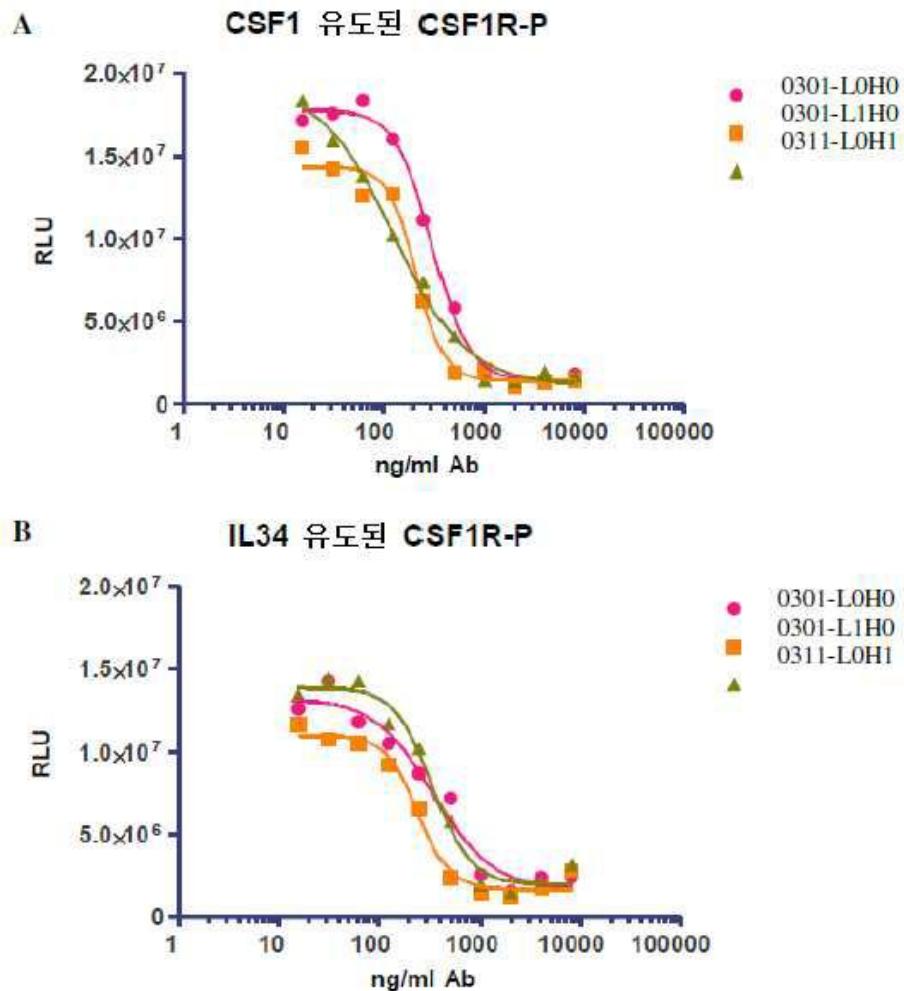
B huAb 0302 시리즈/huIL34 vs. cyCSF1R



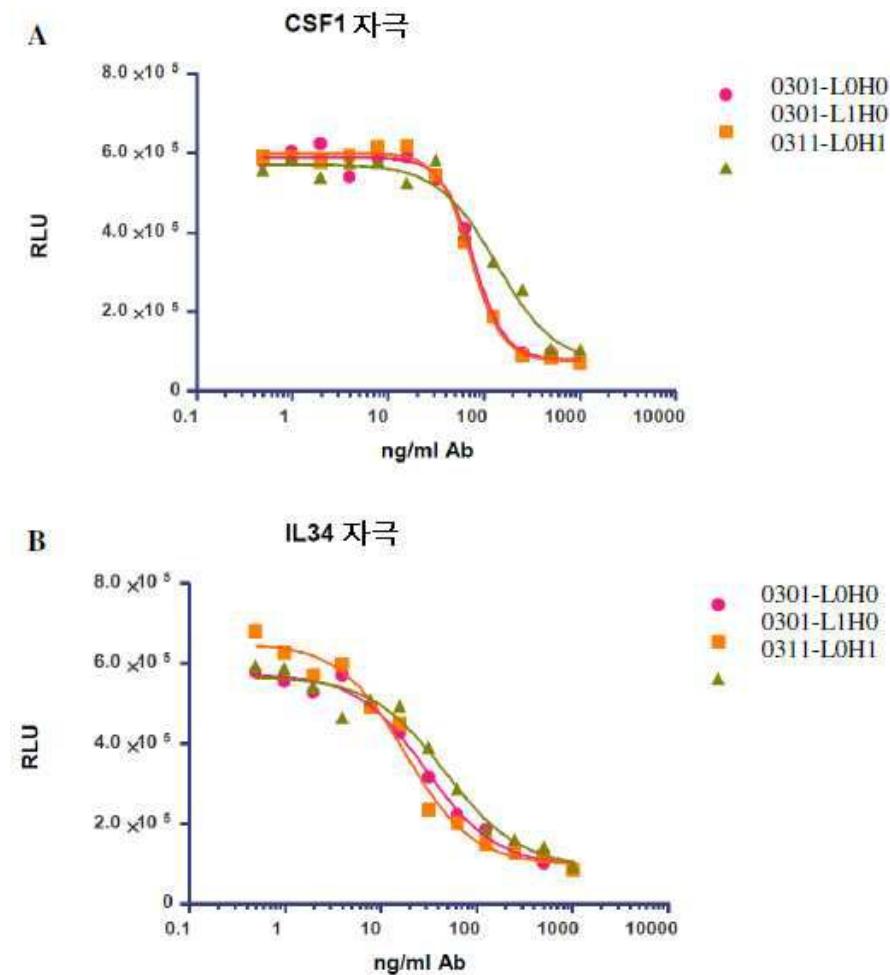
C huAb 0311 시리즈/huIL34 vs. cyCSF1R



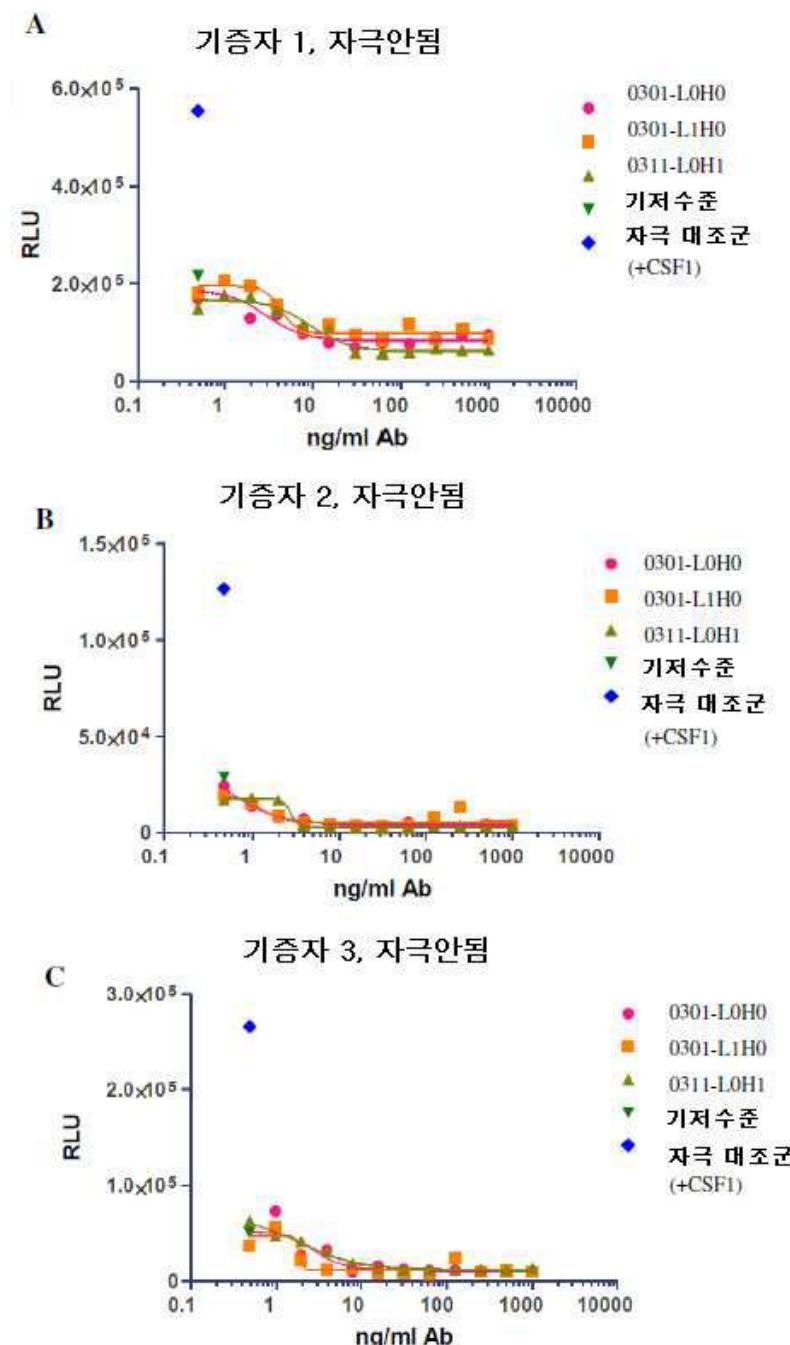
도면10



도면11



도면12



서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> FIVE PRIME THERAPEUTICS

WONG, Justin

VASQUEZ, Maximiliano

<120> ANTIBODIES THAT BIND CSF1R

<130> 5641-00028

<140> PCT/US11/35231
 <141> 2011-05-04
 <150> US 61/331,177
 <151> 2010-05-04
 <160> 95
 <170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 953
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(953)
 <223> hCSF1R (full-length, no leader sequence)
 <400> 1

Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val Lys Pro Gly

1	5	10	15
Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp			
20	25	30	
Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser			
35	40	45	
Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly Thr Tyr Arg			
50	55	60	
Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His Leu			
65	70	75	80
Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala Gln Glu Val			
85	90	95	
Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp			
100	105	110	
Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg Pro			
115	120	125	
Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr			
130	135	140	

Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala
 145 150 155 160
 Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val
 165 170 175
 Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu
 180 185 190
 Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser
 195 200 205
 Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys
 210 215 220
 Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys
 225 230 235 240
 Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn
 245 250 255
 Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met
 260 265 270
 Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln
 275 280 285
 Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val
 290 295 300
 Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu
 305 310 315 320
 Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr
 325 330 335
 Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu
 340 345 350
 Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly
 355 360 365
 Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu
 370 375 380
 Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys

385	390	395	400
Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser			
405	410	415	
Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp			
420	425	430	
Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr			
435	440	445	
Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr			
450	455	460	
Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile			
465	470	475	480
Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Thr His Pro Pro Asp Glu Phe Leu Phe			
485	490	495	
Thr Pro Val Val Ala Cys Met Ser Ile Met Ala Leu Leu Leu Leu			
500	505	510	
Leu Leu Leu Leu Leu Tyr Lys Tyr Lys Gln Lys Pro Lys Tyr Gln			
515	520	525	
Val Arg Trp Lys Ile Ile Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser Tyr Thr Phe			
530	535	540	
Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu Phe Pro Arg			
545	550	555	560
Asn Asn Leu Gln Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Lys			
565	570	575	
Val Val Glu Ala Thr Ala Phe Gly Leu Gly Lys Glu Asp Ala Val Leu			
580	585	590	
Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ser Thr Ala His Ala Asp Glu Lys			
595	600	605	
Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Ser His Leu Gly Gln His			
610	615	620	
Glu Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr His Gly Gly Pro Val			
625	630	635	640

Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Phe Leu

645 650 655

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

660 665 670

Asp Pro Glu Gly Gly Val Asp Tyr Lys Asn Ile His Leu Glu Lys Lys

675 680 685

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

690 695 700

Val Glu Met Arg Pro Val Ser Thr Ser Ser Asn Asp Ser Phe Ser Glu

705 710 715 720

Gln Asp Leu Asp Lys Glu Asp Gly Arg Pro Leu Glu Leu Arg Asp Leu

725 730 735

Leu His Phe Ser Ser Gln Val Ala Gln Gly Met Ala Phe Leu Ala Ser

740 745 750

Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Val Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Thr

755 760 765

Asn Gly His Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile

770 775 780

Met Asn Asp Ser Asn Tyr Ile Val Lys Gly Asn Ala Arg Leu Pro Val

785 790 795 800

Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asp Cys Val Tyr Thr Val Gln

805 810 815

Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu

820 825 830

Gly Leu Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Leu Val Asn Ser Lys Phe Tyr Lys

835 840 845

Leu Val Lys Asp Gly Tyr Gln Met Ala Gln Pro Ala Phe Ala Pro Lys

850 855 860

Asn Ile Tyr Ser Ile Met Gln Ala Cys Trp Ala Leu Glu Pro Thr His

865 870 875 880

Arg Pro Thr Phe Gln Gln Ile Cys Ser Phe Leu Gln Glu Gln Ala Gln

885	890	895
Glu Asp Arg Arg Glu Arg Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser Ser Ser Arg		
900	905	910
Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu Glu Ser Ser		
915	920	925
Ser Glu His Leu Thr Cys Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala Gln Pro Leu		
930	935	940
Leu Gln Pro Asn Asn Tyr Gln Phe Cys		
945	950	
<210> 2		
<211> 972		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<220><221> misc_feature		
<222> (1)..(972)		
<223> hCSF1R (full-length, + leader sequence)		
<400> 2		
Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Val Ala Thr Ala Trp His		
1	5	10
15		
Gly Gln Gly Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val		
20	25	30
Lys Pro Gly Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val		
35	40	45
Glu Trp Asp Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly		
50	55	60
Ser Ser Ser Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly		
65	70	75
80		
Thr Tyr Arg Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Ser Ala Ala		
85	90	95
Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala		
100	105	110

Gln Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu

115 120 125

Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg

130 135 140

Gly Arg Pro Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His

145 150 155 160

Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln

165 170 175

Cys Ser Ala Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg

180 185 190

Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val

195 200 205

Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys

210 215 220

Ser Ala Ser Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn

225 230 235 240

Asn Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg

245 250 255

Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His

260 265 270

Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser

275 280 285

Thr Ser Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser

290 295 300

Ser Glu Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn

305 310 315 320

Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp

325 330 335

Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala

340 345 350

Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu

355 360 365

Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg

370 375 380

Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr

385 390 395 400

Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr

405 410 415

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

420 425 430

Gln Cys Ser Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln

435 440 445

Val Trp Asp Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His

450 455 460

Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn

465 470 475 480

Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp

485 490 495

Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Thr His Pro Pro Asp Glu

500 505 510

Phe Leu Phe Thr Pro Val Val Ala Cys Met Ser Ile Met Ala Leu

515 520 525

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Tyr Lys Tyr Lys Gln Lys Pro

530 535 540

Lys Tyr Gln Val Arg Trp Lys Ile Ile Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser

545 550 555 560

Tyr Thr Phe Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu

565 570 575

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

580 585 590

Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala Phe Gly Leu Gly Lys Glu Asp

595 600 605

Ala Val Leu Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ser Thr Ala His Ala

610 615 620

Asp Glu Lys Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Ser His Leu

625 630 635 640

Gly Gln His Glu Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr His Gly

645 650 655

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

660 665 670

Asn Phe Leu Arg Arg Lys Ala Glu Ala Met Leu Gly Pro Ser Leu Ser

675 680 685

Pro Gly Gln Asp Pro Glu Gly Gly Val Asp Tyr Lys Asn Ile His Leu

690 695 700

Glu Lys Lys Tyr Val Arg Arg Asp Ser Gly Phe Ser Ser Gln Gly Val

705 710 715 720

Asp Thr Tyr Val Glu Met Arg Pro Val Ser Thr Ser Ser Asn Asp Ser

725 730 735

Phe Ser Glu Gln Asp Leu Asp Lys Glu Asp Gly Arg Pro Leu Glu Leu

740 745 750

Arg Asp Leu Leu His Phe Ser Ser Gln Val Ala Gln Gly Met Ala Phe

755 760 765

Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Val Ala Ala Arg Asn Val

770 775 780

Leu Leu Thr Asn Gly His Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala

785 790 795 800

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

805 810 815

Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asp Cys Val Tyr

820 825 830

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

835 840 845

Phe Ser Leu Gly Leu Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Leu Val Asn Ser Lys

850	855	860													
Phe	Tyr	Lys	Leu	Val	Lys	Asp	Gly	Tyr	Gln	Met	Ala	Gln	Pro	Ala	Phe
865	870	875	880												
Ala	Pro	Lys	Asn	Ile	Tyr	Ser	Ile	Met	Gln	Ala	Cys	Trp	Ala	Leu	Glu

885	890	895													
Pro	Thr	His	Arg	Pro	Thr	Phe	Gln	Gln	Ile	Cys	Ser	Phe	Leu	Gln	Glu
900	905	910													
Gln	Ala	Gln	Glu	Asp	Arg	Arg	Glu	Arg	Asp	Tyr	Thr	Asn	Leu	Pro	Ser
915	920	925													
Ser	Ser	Arg	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Ser	Glu	Leu	Glu	Glu
930	935	940													
Glu	Ser	Ser	Ser	Glu	His	Leu	Thr	Cys	Cys	Glu	Gln	Gly	Asp	Ile	Ala

945	950	955	960												
Gln	Pro	Leu	Leu	Gln	Pro	Asn	Asn	Tyr	Gln	Phe	Cys				
965	970														

<210> 3
<211> 20
<212> PRT
<213> Mus musculus
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> Light chain leader sequence
<400> 3

Met	Glu	Thr	Asp	Thr	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Pro
1	5	10	15												
Gly	Ser	Thr	Gly												

20
<210> 4
<211> 19
<
212> PRT
<213> Mus musculus
<220><221> misc_feature

<222> (1)..(19)

<223> Heavy chain leader sequence

<400> 4

Met Ala Val Leu Gly Leu Leu Leu Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys

1 5 10 15

Val Leu Ser

<210> 5

<211> 487

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(487)

<223> hCSF1R ECD.506

<400> 5

Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val Lys Pro Gly

1 5 10 15

Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp

20 25 30

Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser

35 40 45

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

50 55 60

Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp

100 105 110

Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg Pro

115 120 125

Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr

130	135	140
Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala		
145	150	155
Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val		
165	170	175
Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu		
180	185	190
Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser		
195	200	205
Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys		
210	215	220
Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys		
225	230	235
Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn		
245	250	255
Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met		
260	265	270
Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln		
275	280	285
Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val		
290	295	300
Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu		
305	310	315
Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr		
325	330	335
Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu		
340	345	350
Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly		
355	360	365
Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu		
370	375	380

Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys
 385 390 395 400

Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser
 405 410 415

Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp
 420 425 430

Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr
 435 440 445

Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr
 450 455 460

Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile
 465 470 475 480

Pro Ile Ser Ala Gly Ala His
 485

<210> 6

<211> 719

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(719)

<223> hCSF1R ECD.506-Fc

<400> 6

Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val Lys Pro Gly
 1 5 10 15

Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp

20 25 30

Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser
 35 40 45

Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly Thr Tyr Arg
 50 55 60

Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His Leu
 65 70 75 80

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

85 90 95

Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp

100 105 110

Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg Pro

115 120 125

Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr

130 135 140

Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala

145 150 155 160

Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val

165 170 175

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

180 185 190

Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser

195 200 205

Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys

210 215 220

Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys

225 230 235 240

Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn

245 250 255

Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met

260 265 270

Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln

275 280 285

Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val

290 295 300

Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu

305 310 315 320

Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr

325	330	335
Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu		
340	345	350
Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly		
355	360	365
Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu		
370	375	380
Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys		
385	390	395
Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser		
405	410	415
Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp		
420	425	430
Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr		
435	440	445
Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr		
450	455	460
Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile		
465	470	475
480		
Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Glu Pro Lys Ser Ser Asp Thr His		
485	490	495
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val		
500	505	510
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
515	520	525
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu		
530	535	540
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
545	550	555
560		
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
565	570	575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

595 600 605

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

610 615 620

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

625 630 635 640

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

645 650 655

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

660 665 670

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

675 680 685

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

690 695 700

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

705 710 715

<210> 7

<211> 506

<212> PRT

<213> Macaca cynomolgus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(506)

<223> cynoCSF1R ECD (with leader sequence)

<400> 7

Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Val Val Thr Ala Trp His

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val

35 40 45

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

50	55	60
Pro Ser Ser Val Leu Thr Thr Thr Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Arg		
65	70	75
Thr Tyr Arg Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala		
85	90	95
Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala		
100	105	110
Lys Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu		
115	120	125
Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Leu Arg		
130	135	140
Gly Arg Pro Leu Leu Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His		
145	150	155
160		
Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Gly Gln Asp Tyr Gln		
165	170	175
Cys Ser Ala Leu Met Gly Ser Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg		
180	185	190
Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val		
195	200	205
Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys		
210	215	220
Ser Ala Ser Asn Ile Asp Val Asp Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn		
225	230	235
240		
Thr Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Arg Ser Asp Phe His Asp Asn Arg		
245	250	255
Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Ser Leu Gly Gln Val Asp Phe Gln His		
260	265	270
Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser		
275	280	285
Thr Ser Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asp Leu Ser		

290	295	300	
Ser Glu Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn			
305	310	315	320
Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp			
325	330	335	
Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala			
340	345	350	
Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu			
355	360	365	
Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg			
370	375	380	
Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr			
385	390	395	400
Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Ser Ile Asn Gly Ser Gly Thr			
405	410	415	
Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu			
420	425	430	
Gln Cys Ala Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln			
435	440	445	
Val Trp Val Asp Pro His Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe Gln			
450	455	460	
Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Ala Glu Thr Leu Glu His Asn			
465	470	475	480
Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp			
485	490	495	
Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala Arg			
500	505		

<210> 8
 <211> 740
 <212> PRT
 <213> Macaca cynomolgus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(740)

<223> cynoCSF1R ECD-Fc (with leader sequence)

<400> 8

Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Val Val Thr Ala Trp His

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala

100 105 110

Lys Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu

115 120 125

Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Leu Arg

130 135 140

Gly Arg Pro Leu Leu Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His

145 150 155 160

Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Gly Gln Asp Tyr Gln

165 170 175

Cys Ser Ala Leu Met Gly Ser Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg

180 185 190

Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val

195 200 205

Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys

210 215 220

Ser Ala Ser Asn Ile Asp Val Asp Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn
 225 230 235 240

Thr Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Arg Ser Asp Phe His Asn Arg
 245 250 255

Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Ser Leu Gly Gln Val Asp Phe Gln His
 260 265 270
 Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser
 275 280 285

Thr Ser Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asp Leu Ser
 290 295 300

Ser Glu Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn
 305 310 315 320

Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp
 325 330 335

Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala
 340 345 350

Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu
 355 360 365

Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg
 370 375 380

Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr
 385 390 395 400

Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Ser Ile Asn Gly Ser Gly Thr
 405 410 415

Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu
 420 425 430

Gln Cys Ala Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln
 435 440 445

Val Trp Val Asp Pro His Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe Gln
 450 455 460

Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Ala Glu Thr Leu Glu His Asn

465	470	475	480
Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp			
485	490	495	
Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala Arg Gly Ser Glu Pro Lys Ser			
500	505	510	
Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu			
515	520	525	
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu			
530	535	540	
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser			
545	550	555	560
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
565	570	575	
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr			
580	585	590	
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn			
595	600	605	
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro			
610	615	620	
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln			
625	630	635	640
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val			
645	650	655	
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val			
660	665	670	
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro			
675	680	685	
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr			
690	695	700	
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val			
705	710	715	720

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

725

730

735

Ser Pro Gly Lys

740

<210> 9

<211> 122

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(122)

<223> Fab 0301 heavy chain variable region

<400> 9

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn

20

25

30

Tyr Met Ile Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35

40

45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe

50

55

60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp

100

105

110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 10

<211> 111

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(111)

<223> Fab 0301 light chain variable region

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn

85 90 95

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

100 105 110

<210> 11

<211> 121

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(121)

<223> Fab 0302 heavy chain variable region

<400> 11

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Ile His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

Gln Gly Thr Ser Ile Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 12

<211> 111

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(111)

<223> Fab 0302 light chain variable region

<400> 12

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 13

<211> 122

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(122)

<223> Fab 0311 heavy chain variable region

<400> 13

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp

100 105 110

Gly Lys Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 14

<211> 111

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(111)

<223> Fab 0311 light chain variable region

<400> 14

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

1	5	10	15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp			
20	25	30	
Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro			
35	40	45	
Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala			
50	55	60	
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile His			
65	70	75	80
Pro Val Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn			
85	90	95	
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	
<210> 15			
<211> 10			
<212> PRT			
<213> Mus musculus			
<220><221> misc_feature			
<222> (1)..(10)			
<223> 0301 heavy chain CDR1			
<400> 15			
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn Tyr Met Ile			
1	5	10	
<210> 16			
<211> 17			
<212> PRT			
<213> Mus musculus			
<220><221> misc_feature			
<222>			
> (1)..(17)			
<223> 0301 heavy chain CDR2			
<400> 16			
Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe Lys			

1 5 10 15

Gly

<210> 17

<211> 13

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(13)

<223> 0301 heavy chain CDR3

<400> 17

Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 18

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(15)

<223> 0301 light chain CDR1

<400> 18

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Asn Tyr Met Asn

1 5 10 15

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(7)

<223> 0301 light chain CDR2

<400> 19

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(9)

<223> 0301 light chain CDR3

<400> 20

His Leu Ser Asn Glu Asp Leu Ser Thr

1 5

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(10)

<223> 0302 heavy chain CDR1

<400> 21

Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe Asn Ile His

1 5 10

<210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(17)

<223> 0302 heavy chain CDR2

<400> 22

Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 23

<211> 12

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(12)

<223> 0302 heavy chain CDR3

<400> 23

Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 24

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(15)

<223> 0302 light chain CDR1

<400> 24

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Leu Ser Phe Met Asn

1 5 10

15

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(7)

<223> 0302 light chain CDR2

<400> 25

Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(9)

<223> 0302 light chain CDR3

<400> 26

Gln Gln Ser Lys Glu Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(10)

<223> 0311 heavy chain CDR1

<400> 27

Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Asn Met His

1 5 10

<210> 28

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(17)

<223> 0311 heavy chain CDR2

<400> 28

Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 29

<211> 13

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(13)

<223> 0311 heavy chain CDR3

<400> 29

Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser

1 5 10

<210> 30

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(15)

<223> 0311 light chain CDR1

<400> 30

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser His Met Asn

1 5 10 15

<210> 31

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(7)

<223> 0311 light chain CDR2

<400> 31

Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 32

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(9)

<223> 0311 light chain CDR3

<400> 32

Gln Gln Gly Asn Glu Asp Pro Trp Thr

1 5

<210> 33

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: cAb 0301 heavy chain

<400> 33

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn

20 25 30

Tyr Met Ile Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Glu Glu Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

 Lys

<210> 34

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: cAb 0301 light chain

<400> 34

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 35

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: cAb 0302 heavy chain

<400> 35

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Ile His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Ser Ile Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180	185	190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His		
195	200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly		
210	215	220
Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser		
225	230	235
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
245	250	255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro		
260	265	270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
275	280	285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
290	295	300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
305	310	315
320		
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr		
325	330	335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
340	345	350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
355	360	365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
370	375	380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
385	390	395
400		
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser		
405	410	415
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
420	425	430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 36

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: cAb 0302 light chain

<400> 36

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180	185	190	
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro			
195	200	205	
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
210	215		
<210> 37			
<211> 449			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic: cAb 0311 heavy chain			
<400> 37			
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Met Lys Pro Gly Ala			
1	5	10	15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr			
20	25	30	
Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe			
50	55	60	
Lys Gly Thr Thr Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Asp Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp			
100	105	110	
Gly Lys Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro			
115	120	125	
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr			
130	135	140	
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr			
145	150	155	160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro			

165	170	175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
180	185	190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr		
210	215	220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys		
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
385	390	395
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys		
405	410	415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 38
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: cAb 0311 light chain

<400> 38
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 39

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: h0301-H0 heavy chain variable region

<400> 39

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 40

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: h0301-H1 heavy chain variable region

<400> 40

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 41

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: h0301-H2 heavy chain variable region

<400> 41

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 42

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0302-H1 heavy chain variable region

<400> 42

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 43

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0302-H2 heavy chain variable region

<400> 43

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 44

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0311-H1 heavy chain variable region

<400> 44

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 45

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0311-H2 heavy chain variable region

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp

100	105	110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115	120	
<210> 46		
<211> 111		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic: h0301-L0 light chain variable region		
<400> 46		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1	5	10
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp		
20	25	30
Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro		
35	40	45
Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala		
50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
65	70	75
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn		
85	90	95
Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
100	105	110
<210> 47		
<211> 111		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic: h0301-L1 light chain variable region		
<400> 47		
Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1	5	10
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp		

20 25 30

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn

85 90 95

Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 48

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0302-L0 light chain variable region

<400> 48

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 49

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0302-L1 light chain variable region

<400> 49

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 50

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0302-L2 light chain variable region

<400> 50

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

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

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 51

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0311-L0 light chain variable region

<400> 51

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

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

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 52

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0311-L1 light chain variable region

<400> 52

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 53

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: h0301-H0 heavy chain

<400> 53

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp

260 265 270

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

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440 445

Lys

<210> 54

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: h0301-H1 heavy chain

<400> 54

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp

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

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

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130	135	140
-----	-----	-----

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

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

165	170	175
-----	-----	-----

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

180	185	190
-----	-----	-----

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

195	200	205
-----	-----	-----

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

210	215	220
-----	-----	-----

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245	250	255
-----	-----	-----

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp

260	265	270
-----	-----	-----

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

275	280	285
-----	-----	-----

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290	295	300
-----	-----	-----

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

Lys

<210> 55

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: h0301-H2 heavy chain

<400> 55

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe

50	55	60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp		
100	105	110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr		
130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
145	150	155
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
165	170	175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
180	185	190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr		
210	215	220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

Lys

<210> 56

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0302-H1 heavy chain

<400> 56

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

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

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

35 40 45

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
 325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 57

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0302-H2 heavy chain

<400> 57

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

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

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro

260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
 325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 58

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0311-H1 heavy chain

<400> 58

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

1 5 10 15

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

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

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290	295	300	
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
305	310	315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys			
325	330	335	
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr			
340	345	350	
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr			
355	360	365	
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu			
370	375	380	
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu			
385	390	395	400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys			
405	410	415	
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu			
420	425	430	
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly			
435	440	445	
Lys			

<210> 59

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0311-H2 heavy chain

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp

100 105 110

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

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp

260 265 270

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

275 280 285

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

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

Lys

<210> 60
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: h0301-L0 light chain
 <400> 60
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 61

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: h0301-L1 light chain

<400> 61

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

1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp			
20	25	30	
Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro			
35	40	45	
Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala			
50	55	60	
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser			
65	70	75	80
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn			
85	90	95	
Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg			
100	105	110	
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln			
115	120	125	
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr			
130	135	140	
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser			
145	150	155	160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr			
165	170	175	
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys			
180	185	190	
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro			
195	200	205	
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
210	215		
<210> 62			
<211> 218			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic: H0302-L0 light chain			

<400> 62

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

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

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 63

<211> 218

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0302-L1 light chain

<400> 63

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 64

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0302-L2 light chain

<400> 64

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195

200

205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

<210> 65

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0311-L0 light chain

<400> 65

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 66

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: H0311-L1 light chain

<400> 66

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

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

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 67

<211> 158

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(158)

<223> Human CSF1

<400> 67

Glu Glu Val Ser Glu Tyr Cys Ser His Met Ile Gly Ser Gly His Leu

1 5 10 15

Gln Ser Leu Gln Arg Leu Ile Asp Ser Gln Met Glu Thr Ser Cys Gln

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Leu Lys Lys Ala Phe Leu Leu Val Gln Asp Ile Met Glu Asp Thr

50 55 60

Met Arg Phe Arg Asp Asn Thr Pro Asn Ala Ile Ala Ile Val Gln Leu

65 70 75 80

Gln Glu Leu Ser Leu Arg Leu Lys Ser Cys Phe Thr Lys Asp Tyr Glu

85 90 95

Glu His Asp Lys Ala Cys Val Arg Thr Phe Tyr Glu Thr Pro Leu Gln

100 105 110

Leu Leu Glu Lys Val Lys Asn Val Phe Asn Glu Thr Lys Asn Leu Leu

115 120 125

Asp Lys Asp Trp Asn Ile Phe Ser Lys Asn Cys Asn Asn Ser Phe Ala
 130 135 140
 Glu Cys Ser Ser Gln Gly His Glu Arg Gln Ser Glu Gly Ser

145 150 155

<210> 68

<211> 222

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(222)

<223> Human IL34

<400> 68

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

Tyr Met Lys His Tyr Phe Pro Ile Asn Tyr Lys Ile Ser Val Pro Tyr

35 40 45

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

100 105 110

Leu Thr Asp Val Glu Val Ser Pro Lys Val Glu Ser Val Leu Ser Leu
 115 120 125
 Leu Asn Ala Pro Gly Pro Asn Leu Lys Leu Val Arg Pro Lys Ala Leu
 130 135 140
 Leu Asp Asn Cys Phe Arg Val Met Glu Leu Leu Tyr Cys Ser Cys Cys
 145 150 155 160

Lys Gln Ser Ser Val Leu Asn Trp Gln Asp Cys Glu Val Pro Ser Pro

165 170 175

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

180 185 190

Tyr Pro Pro Pro Pro Trp Ser Pro Ser Ser Pro Pro His Ser Thr Gly

195 200 205

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

210 215 220

<210> 69

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

><221> misc_feature

<222> (1)..(25)

<223> Human acceptor A FR1

<400> 69

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

20 25

<210> 70

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(14)

<223> Human acceptor A FR2

<400> 70

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

1 5 10

<210> 71

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(32)

<223> Human acceptor A FR3

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(11)

<223> Human acceptor A FR4

<400> 72

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 73

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(25)

<223> Human acceptor B FR1

<400> 73

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

20 25

<210> 74

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(14)

<223> Human acceptor B FR2

<400> 74

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

1 5 10

<210> 75

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(32)

<223> Human acceptor B FR3

<400> 75

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(11)

<223> Human acceptor B FR4

<400> 76

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 77

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(25)

<223> Human acceptor C FR1

<400>

77

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

20 25

<210> 78

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(14)

<223> Human acceptor C FR2

<400> 78

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

1 5 10

<210> 79

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(32)

<223> Human acceptor C FR3

<400> 79

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(11)

<223> Human acceptor C FR4

<400

> 80

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 81

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(23)

<223> Human acceptor D FR1

<400> 81

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 82

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(15)

<223> Human acceptor D FR2

<400> 82

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

1 5 10 15

<210> 83

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(32)

<223> Human acceptor D FR3

<400> 83

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 84

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(10)

<223> Human acceptor D FR4

<400> 84

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 85

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(23)

<223> Human acceptor E FR1

<400> 85

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 86

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(15)

<223> Human acceptor E FR2

<400> 86

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

1 5 10 15

<210> 87

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(32)

<223> Human acceptor E FR3

<400> 87

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 88

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(10)

<223> Human acceptor E FR4

<400> 88

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 89

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(23)

<223> Human acceptor F FR1

<400> 89

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 90

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(15)

<223> Human acceptor F FR2

<400> 90

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

1 5 10 15

<210> 91

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(32)

<223> Human acceptor F FR3

<400> 91

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 92

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(10)

<223> Human acceptor F FR4

<400> 92

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 93

<211> 719

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(719)

<223> mCSF1R ECD-Fc

<400> 93

Ala Pro Val Ile Glu Pro Ser Gly Pro Glu Leu Val Val Glu Pro Gly

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Ser Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp

20 25 30

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

35 40 45

Thr Leu Thr Thr Arg Asn Ala Thr Phe Lys Asn Thr Gly Thr Tyr Arg

50 55 60

Cys Thr Glu Leu Glu Asp Pro Met Ala Gly Ser Thr Thr Ile His Leu

65 70 75 80

Tyr Val Lys Asp Pro Ala His Ser Trp Asn Leu Leu Ala Gln Glu Val

85 90 95

Thr Val Val Glu Gly Gln Glu Ala Val Leu Pro Cys Leu Ile Thr Asp

100 105 110

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

115 120 125

Val Leu Arg Lys Thr Val Tyr Phe Phe Ser Pro Trp Arg Gly Phe Ile
 130 135 140
 Ile Arg Lys Ala Lys Val Leu Asp Ser Asn Thr Tyr Val Cys Lys Thr
 145 150 155 160

Met Val Asn Gly Arg Glu Ser Thr Ser Thr Gly Ile Trp Leu Lys Val
 165 170 175
 Asn Arg Val His Pro Glu Pro Pro Gln Ile Lys Leu Glu Pro Ser Lys
 180 185 190
 Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Thr
 195 200 205
 Asn Ala Glu Val Gly Phe Asn Val Ile Leu Lys Arg Gly Asp Thr Lys
 210 215 220

Leu Glu Ile Pro Leu Asn Ser Asp Phe Gln Asp Asn Tyr Tyr Lys Lys
 225 230 235 240
 Val Arg Ala Leu Ser Leu Asn Ala Val Asp Phe Gln Asp Ala Gly Ile
 245 250 255
 Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Asp Val Gly Thr Arg Thr Ala Thr Met
 260 265 270
 Asn Phe Gln Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Thr Ser Glu Gln
 275 280 285

Ser Leu Leu Gln Glu Val Ser Val Gly Asp Ser Leu Ile Leu Thr Val
 290 295 300
 His Ala Asp Ala Tyr Pro Ser Ile Gln His Tyr Asn Trp Thr Tyr Leu
 305 310 315 320
 Gly Pro Phe Phe Glu Asp Gln Arg Lys Leu Glu Phe Ile Thr Gln Arg
 325 330 335
 Ala Ile Tyr Arg Tyr Thr Phe Lys Leu Phe Leu Asn Arg Val Lys Ala
 340 345 350

Ser Glu Ala Gly Gln Tyr Phe Leu Met Ala Gln Asn Lys Ala Gly Trp
 355 360 365
 Asn Asn Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu Val Ser

370	375	380
Val Thr Trp Met Pro Val Asn Gly Ser Asp Val		
385	390	395
Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Ser Val Thr Trp Met		
		Glu Cys Arg Gly His
405	410	415
Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Ala Leu Gln	Val Trp Asn Asp Thr	
420	425	430
His Pro Glu Val Leu Ser Gln Lys Pro Phe Asp	Lys Val Ile Ile Gln	
435	440	445
Ser Gln Leu Pro Ile Gly Thr Leu Lys His Asn	Met Thr Tyr Phe Cys	
450	455	460
Lys Thr His Asn Ser Val Gly Asn Ser Ser	Gln Tyr Phe Arg Ala Val	
465	470	475
480		
Ser Leu Gly Gln Ser Lys Gln Glu Pro Lys Ser	Ser Asp Thr His	
485	490	495
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu	Gly Gly Pro Ser Val	
500	505	510
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu	Met Ile Ser Arg Thr	
515	520	525
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser	His Glu Asp Pro Glu	
530	535	540
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu	Val His Asn Ala Lys	
545	550	555
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr	Tyr Arg Val Val Ser	
565	570	575
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn	Gly Lys Glu Tyr Lys	
580	585	590
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro	Ile Glu Lys Thr Ile	
595	600	605
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln	Val Tyr Thr Leu Pro	
610	615	620

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 625 630 635 640
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 645 650 655
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 660 665 670

 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 675 680 685
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 690 695 700
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 705 710 715
 <210> 94
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic: Human IgG4 S241P
 <400> 94
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

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

 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

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

275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 95

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(107)

<223> Human Igk

<400> 95

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