



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0005134
(43) 공개일자 2016년01월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) A61K 47/48 (2006.01)
C07K 16/22 (2006.01) C07K 16/24 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01) C12N 15/81 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61K 47/48369 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7036496(분할)
(22) 출원일자(국제) 2008년05월21일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2009-7026659
원출원일자(국제) 2008년05월21일
심사청구일자 2013년05월15일
(85) 번역문제출일자 2015년12월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/064421
(87) 국제공개번호 WO 2008/144757
국제공개일자 2008년11월27일
(30) 우선권주장
60/924,550 2007년05월21일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
엘더바이오 홀딩스 엘엘씨
미국 네바다 라스베가스 스위트 850 컨벤션 센터
드라이브 101 (우:89019)
- (72) 발명자
레이덤, 존
미국 98119 워싱턴 시애틀 노쓰웨스트 10 애브뉴
2409
코바세비치, 브라이언
미국 98296 워싱턴 스노호미시 사우스이스트 233
스트리트 13916
- (74) 대리인
특허법인 남앤드남

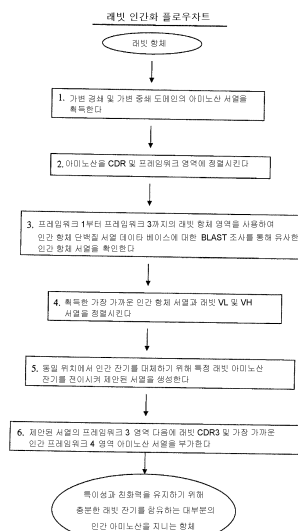
전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 신규한 래빗 항체 인간화 방법 및 인간화된 래빗 항체

(57) 요약

본 발명은 래빗 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 인간화시키기 위한 신규하고 개선된 방법에 관한 것이다. 그 결과 얻어진 인간화된 래빗 중쇄 및 경쇄 및 이들을 함유하는 항체 및 항체 단편은, 모 항체의 항원 결합 친화력을 보유하기 때문에 면역요법 및 면역진단에 사용하기에 매우 적합하며, 인간 항체 서열에 대한 이들의 매우 높은 수준의 서열 동일성에 기초하여 인간에서 본질적으로 비면역원성이어야 한다. 본 발명은 치료학적 인간화된 항-인간 TNF-알파 및 항-인간 IL-6 항체의 제조를 위한 프로토콜을 예시한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07K 16/22 (2013.01)
C07K 16/241 (2013.01)
C07K 16/248 (2013.01)
C07K 16/461 (2013.01)
C12N 15/81 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/567 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(30) 우선권주장

60/924,551 2007년05월21일 미국(US)
11/802,235 2007년05월21일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 단계들로 구성되는, 원하는 향원에 결합하는 모 래빗 향체로부터 유래된 인간화된 향체 또는 인간화된 향체 단편을 포함하는 인간 치료에 사용하기 위한 향체 조성물을 생산하는 방법:

(1) 하기 단계에 의해 인간화된 경쇄 서열 또는 이의 단편을 엔코딩하는 DNA를 생산하는 단계;

(i) 원하는 항원에 특이적으로 결합하는 래빗 항체로부터의 래빗 경쇄 서열을 획득하고, 프레임워크 1(FR1), 상보성 결정 영역 1(CDR1), FR2, CDR2, 및 FR3까지 걸쳐 있는 아미노산 잔기들을 확인하는 단계;

(ii) FR1, CDR1, FR2, CDR2 및 FR3까지 걸쳐 있는 상기 래빗 경쇄 아미노산 서열을 사용하여 상동성 조사를 수행하고, 인간 경쇄 아미노산 서열을 함유하는 라이브러리를 스크리닝하고, 상기 래빗 경쇄 아미노산 서열과 대비하여 아미노산 수준에서 실질적인 서열 동일성을 갖는 인간 경쇄 서열을 상기 라이브러리로부터 선택하는 단계;

(iii) 상기 래빗 경쇄 서열 및 선택된 인간 경쇄 서열 둘 모두에서 경쇄 서열의 정렬(arrangement) 및 FR1, FR2, FR3, CDR1, CDR2에 상응하는 상기 경쇄 서열의 특이 잔기들을 확인하고, 상기 선택된 인간 경쇄 서열의 상응하는 영역에 대한 상기 래빗 경쇄 아미노산 서열의 이러한 영역들을 정렬하는 단계;

(iv) 래빗 경쇄 아미노산 서열의 CDR1 및 CDR2내의 선택성 결정 잔기들(selectivity determining residues, SDRs)과 실질적으로 상이한 상기 선택된 상동성있는 인간 경쇄 아미노산 서열의 잔기들을 상기 래빗 경쇄 아미노산 서열의 CDR1 및 CDR2 영역의 상응하는 선택성 결정 잔기들로 치환하는 단계로서, 상기 선택성 결정 잔기들은 인간화된 항체를 유도하기 위해 사용된 인간 CDR내에 함유된 상응하는 아미노산 잔기와 비교한 이들의 구조 또는 화학적 특성에 기초하여, 항원 인지 또는 항원 결합에 유의미한 영향을 미치는, 래빗 CDR내에 함유된 특정 아미노산 잔기들인, 단계;

(v) 상기 (1)(iii) 단계에서 확인된, 선택된 상동성 있는 인간 경쇄 아미노산 서열을 엔코딩하는 제 1 DNA를 획득하는 단계;

(vi) 상기 래빗 경계 서열의 CDR3의 아미노산 잔기를 엔코딩하는 제 2 DNA를 상기 제 1 DNA의 3' 말단에 인-프레임(in-frame) 부착하는 단계;

(vii) 래빗 경쇄 서열의 FR4와 최대 2-4개까지 아미노산 잔기가 상이한 인간 경쇄 FR4를 선택하고, 선택된 인간 FR4를 엔코딩하는 제 3 DNA를 (1)(v) 단계에서 획득한 DNA의 3' 말단에 인-프레임 부착하여 인간화된 경쇄를 엔코딩하는 DNA를 얻는 단계로서, 인간 경쇄 프레임워크 아미노산 잔기를 엔코딩하는 DNA 코돈이 래빗 경쇄 서열의 FR 아미노산 잔기에 상응하는 상이한 아미노산 잔기를 엔코딩하는 DNA 코돈으로 대체되는 단계; 및

(2) 하기 단계에 의해 인간화된 중쇄 서열 또는 이의 단편을 엔코딩하는 DNA를 생산하는 단계;

(i) 상기 원하는 항원에 특이적으로 결합하는 상기 동일한 래빗 항체로부터의 래빗 중쇄 서열을 획득하고, FR1, CDR1, FR2, CDR2, 및 FR3까지 걸쳐 있는 아미노산 잔기들을 확인하는 단계;

(ii) FR1, CDR1, FR2, CDR2 및 FR3까지 걸쳐 있는 상기 래빗 중쇄 아미노산 서열을 사용하여 상동성 조사를 수행하고, 인간 중쇄 아미노산 서열을 함유하는 라이브러리를 스크리닝하고, 상기 래빗 중쇄 아미노산 서열과 대비하여 아미노산 수준에서 실질적인 서열 동일성을 갖는 인간 중쇄 서열을 상기 라이브러리로부터 선택하는 단계;

(iii) 상기 래빗 중쇄 서열 및 선택된 인간 중쇄 서열 둘 모두에서 중쇄 서열의 정렬(arrangement) 및 FR1, FR2, FR3, CDR1, CDR2에 상응하는 상기 중쇄 서열의 특이 잔기들을 확인하고, 상기 선택된 인간 중쇄 서열의 상응하는 영역에 대한 상기 래빗 중쇄 아미노산 서열의 이러한 영역들을 정렬하는 단계;

(iv) 래빗 중쇄 아미노산 서열의 CDR1 및 CDR2내의 선택성 결정 잔기들(selectivity determining residues, SDRs)과 실질적으로 상이한 상기 선택된 산동성있는 인간 중쇄 아미노산 서열의 잔기들을 상기 래빗 중쇄 아미

노산 서열의 CDR1 및 CDR2 영역의 상응하는 선택성 결정 잔기들로 치환하는 단계로서, 상기 선택성 결정 잔기들은 인간화된 항체를 유도하기 위해 사용된 인간 CDR내에 함유된 상응하는 아미노산 잔기와 비교한 이들의 구조 또는 화학적 특성에 기초하여, 항원 인지 또는 항원 결합에 유의미한 영향을 미치고, 상기 래빗 중쇄 CDR2의 C-말단으로부터 4번째 아미노산 잔기인 트립토판을 상응하는 인간 CDR2 잔기로 대체하는, 래빗 CDR내에 함유된 특정 아미노산 잔기들인, 단계;

(v) 상기 (2)(iii) 단계에서 확인된, 선택된 상동성 있는 인간 중쇄 아미노산 서열을 엔코딩하는 제 1 DNA를 획득하는 단계;

(vi) 상기 래빗 중쇄 서열의 CDR3의 아미노산 잔기를 엔코딩하는 제 2 DNA를 상기 제 1 DNA의 3' 말단에 인-프레임(in-frame) 부착하는 단계;

(vii) 래빗 중쇄 서열의 FR4와 최대 4개까지 아미노산 잔기가 상이한 인간 중쇄 FR4를 선택하고, 선택된 상동성 있는 인간 FR4를 엔코딩하는 제 3 DNA를 (2)(v) 단계에서 획득한 DNA의 3' 말단에 부착하여 인간화된 중쇄를 엔코딩하는 DNA를 얻는 단계로서, 인간 중쇄 프레임워크 아미노산 잔기를 엔코딩하는 DNA 코돈이 래빗 중쇄 아미노산 서열의 FR 아미노산 잔기에 상응하는 상이한 아미노산 잔기를 엔코딩하는 DNA 코돈으로 비대체되는 단계; 및

(3) (1)(vi) 단계에서 획득된 인간화된 경쇄를 엔코딩하는 DNA 서열 및 (2)(vi) 단계에서 획득된 인간화된 중쇄를 엔코딩하는 DNA를 적합한 숙주 세포에서 발현함으로써, 원하는 항원에 결합하는 인간화된 항체 또는 인간화된 항체 단편을 생산하는 단계; 및

(4) 항원 친화력을 최대화하거나 향상시키기 위한 추가적인 친화력 성숙 또는 돌연변이 유발 단계를 사용하지 않고 생산된 인간화된 항체 또는 인간화된 항체 단편을 이용하여 인간에 투여하기 위한 조성물을 생산하는 단계.

청구항 2

제 1항에 있어서, FR1의 개시부 아미노산이 상기 래빗 경쇄의 신호 서열 다음의 첫 번째 아미노산 잔기인, 방법.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 래빗 경쇄의 신호 서열이 20-22개의 아미노산 잔기들을 포함하는, 방법.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 인간 경쇄 서열이 인간 가변 경쇄 서열을 함유하는 라이브러리로부터 확인되는, 방법.

청구항 5

제 1항에 있어서, 래빗 서열내 FR1, FR2, FR3, CDR1 및 CDR2 영역이 상기 래빗 FR1, FR2, FR3, CDR1 및 CDR2 영역과 상응하는 인간 경쇄 FR1, FR2, FR3, CDR1 및 CDR2 영역을 정렬시킴으로써 확인되는, 방법.

청구항 6

제 1항에 있어서, 래빗 경쇄내 래빗 CDR3 영역이 9 내지 15개의 아미노산 잔기들을 포함하는, 방법.

청구항 7

제 1항에 있어서, 상기 래빗 경쇄 FR4가 11개의 아미노산 잔기들을 포함하는, 방법.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 래빗 경쇄내의 FR3의 C-말단 아미노산 잔기가 YYC인, 방법.

청구항 9

제 1항에 있어서, 상기 래빗 경쇄내의 FR4의 N-말단 아미노산 잔기가 FGGGG인, 방법.

청구항 10

제 1항에 있어서, 상기 래빗 FR4 영역의 N-말단 아미노산 잔기가 VVKR인, 방법.

청구항 11

제 1항에 있어서, 상기 선택된 인간 FR4 경쇄 서열이 FGGGTKVEIKR를 포함하는, 방법.

청구항 12

제 1항에 있어서, 상기 래빗 중쇄내의 FR1의 개시부 아미노산 잔기가 상기 래빗 중쇄 신호 서열 다음의 첫 번째 아미노산 잔기인, 방법.

청구항 13

제 1항에 있어서, 상기 래빗 중쇄내의 FR3의 C-말단 아미노산이 상기 래빗 중쇄내의 FR1의 N-말단 잔기 다음의 95-100개의 아미노산 잔기들인, 방법.

청구항 14

제 1항에 있어서, 상기 래빗 중쇄의 신호 서열이 19개 이하의 아미노산 잔기만을 포함하는, 방법.

청구항 15

제 1항에 있어서, 상기 선택된 상동성 있는 인간 중쇄 아미노산 서열이 인간 항체 서열의 BLAST 조사로 확인되는, 방법.

청구항 16

제 1항에 있어서, 상기 선택된 상동성 있는 인간 중쇄가 상응하는 래빗 중쇄와 아미노산 수준에서 90-95% 이상의 서열 동일성을 갖거나, 상기 선택된 상동성 있는 인간 경쇄가 상응하는 래빗 경쇄와 아미노산 수준에서 90-95% 이상의 서열 동일성을 갖는, 방법.

청구항 17

제 1항에 있어서, 상기 래빗 중쇄 서열내의 FR1, FR2, FR3, CDR1 및 CDR2 영역이 상기 래빗 FR1, FR2, FR3, CDR1 및 CDR2 영역을 상응하는 인간 중쇄 FR1, FR2, FR3, CDR1 및 CDR2 영역과 정렬시킴으로써 확인되는, 방법.

청구항 18

제 1항에 있어서, 상기 인간 중쇄내의 인간 FR1의 3개의 C-말단 아미노산 잔기가 상기 래빗 FR1의 상응하는 3개의 잔기들로 대체되는, 방법.

청구항 19

제 18항에 있어서, 래빗 FR1내의 3개의 잔기들이 ser-gly 뒤에 존재하는, 방법.

청구항 20

제 1항에 있어서, 상기 래빗 중쇄 CDR3이 5-19개의 아미노산 잔기를 포함하는, 방법.

청구항 21

제 1항에 있어서, 잔기 WGXC가 상기 래빗 중쇄 CDR3에 후속하여 존재하고, 상기 “X”는 글루타민 또는 프롤린인, 방법.

청구항 22

제 1항에 있어서, 상기 래빗 중쇄 FR4가 11개의 아미노산 잔기를 포함하는, 방법.

청구항 23

제 22항에 있어서, 상기 래빗 중쇄 FR4가 WGQGLVTVSS를 포함하는, 방법.

청구항 24

제 1항에 있어서, 상기 항원이 미생물 항원, 인간 항원, 바이러스 항원, 박테리아 항원, 병원균, 효모 항원, 진균 항원 또는 알레르겐인, 방법.

청구항 25

제 14항에 있어서, 상기 인간 항원이 인간 자가항원, 사이토카인, 수용체 단백질, 효소, 호르몬, 수용체 리간드, 스테로이드, 성장 인자 또는 종양유전자인, 방법.

청구항 26

제 1항에 있어서, 상기 인간화된 항체 또는 항체 단편이 사이토카인, 성장 인자 또는 종양 특이적 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는, 방법.

청구항 27

제 1항에 있어서, 상기 인간화된 항체 또는 항체 단편이 IL-6, TNF, VEGF, IL-12, 헤파딘 또는 간세포 성장 인자에 특이적으로 결합하는, 방법.

청구항 28

제 1항에 있어서, 상기 인간화된 항체 또는 항체 단편이 이펙터 모이어티에 부착되는, 방법.

청구항 29

제 28항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 약물, 독소, 효소, 방사성핵종, 형광단, 사이토카인, 친화력 표지, 및 이송 폴리펩티드로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 30

제 1항에 있어서, 상기 인간화된 항체 또는 항체 단편이 당쇄제거(aglycosylation)된, 방법.

청구항 31

제 1항에 있어서, 상기 인간화된 항체 또는 항체 단편이 인간 불변 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 32

제 1항에 있어서, 상기 인간화된 항체 또는 항체 단편이 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 중에서 선택되는, 방법.

청구항 33

제 1항에 있어서, 상기 인간화된 항체 또는 항체 단편이 상기 항체를 안정적으로 발현시키고, 상기 항체를 배양 배지내로 10-25 mg/리터(liter) 이상 분비시키는 다배체 효모 배양물(polyloid yeast culture)내에서 발현되는 방법.

청구항 34

제 33항에 있어서, 상기 효모가 하기 속(genera)에서 선택되는, 방법: 악시오지마(Arxiozyma); 아스코보트리오지마(Ascobotryozyma); 시테로미세스(Citeromyces); 데바리오미세스(Debaryomyces); 텍케라(Dekkera); 에레모테시움(Eremothecium); 이스사첸키아(Issatchenkia); 카자흐스탄니아(Kazachstania); 클루이베로미세스(Kluyveromyces); 코다마에(Kodamaea); 로더도미세스(Lodderomyces); 파키솔렌(Pachysolen); 피치아(Pichia); 사카로미세스(Saccharomyces); 사투르니스포라(Saturnispora); 테트라피시스포라(Tetrapisispora); 토루라스포라(Torulasporea); 윌리옵시스(Williopsis); 또는 자이코사카로미세스(Zygosaccharomyces).

청구항 35

제 34항에 있어서, 상기 효모속이 피치아(Pichia)인, 방법.

청구항 36

제 35항에 있어서, 상기 피치아(Pichia)의 종이 피치아 파스토리스(Pichia pastoris), 피치아 메탄올리카(Pichia methanolica) 또는 한세놀라 폴리모르파(Hansenula polymorpha)(피치아 안구스타(Pichia angusta)) 중에서 선택되는, 방법.

청구항 37

제 1항에 있어서, 상기 인간화된 항체 또는 항체 단편이 5×10^{-7} M 이하, 10^{-7} M 이하, 5×10^{-8} M 이하, 10^{-8} M 이하, 5×10^{-9} M 이하, 10^{-9} M 이하, 5×10^{-10} M 이하, 10^{-10} M 이하, 5×10^{-11} M 이하, 10^{-11} M 이하, 5×10^{-12} M 이하, 10^{-12} M 이하, 5×10^{-13} M 이하, 10^{-13} M 이하, 또는 5×10^{-14} M 이하의 해리 상수(K_D)로 항원에 결합하는, 방법.

청구항 38

제 37항에 있어서, 상기 인간화된 항체 또는 항체 단편이 5×10^{-10} M 이하의 해리 상수(K_D)로 항원에 결합하는, 방법.

청구항 39

제 1항에 있어서, 상기 인간화된 항체 또는 항체 단편이 10^{-4} S⁻¹, 5×10^{-5} S⁻¹, 10^{-5} S⁻¹, 5×10^{-6} S⁻¹, 10^{-6} S⁻¹, 5×10^{-7} S⁻¹ 또는 10^{-7} S⁻¹ 이하의 오프-레이트(K_{off})로 항원에 결합하는, 방법.

청구항 40

제 1항에 있어서, 상기 인간화된 모 래빗 항체가 (i) 면역화된 래빗으로부터 수득되고, (ii) 원하는 항원에 특이적인 단일 항체를 분비하는 클론 B 세포 개체군에 의해 생산되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원

본원은 각각 2007년 5월 21일에 출원된 미국 가특허 출원 제 60/924,550호 및 제 60/924,550호 및 미국 실용신안특허출원 제11/802,235호와 관련이 있으며, 상기 출원들에 대한 우선권을 주장하며, 상기 출원들의 내용은 이들의 전체로 본원에 참고문헌으로 통합된다. 또한 본원은 "IL-6 항체 및 이의 용도" 및 "TNF-알파 항체"라는 제목으로 2008년 5월 21일에 출원된 PCT 출원들에 대한 우선권을 주장하며, 이들은 전체로서 참고문헌으로서 본원에 통합되는데, 상기 PCT 출원들은 대리인 문서관리번호 67858-701902 및 67858-701802로 출원되었다.

발명의 분야

본 발명은 밀접하게 관련된 종, 예컨대, 다른 토끼목(lagomorphs)으로부터의 래빗 항체 아미노산 가변 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드 서열 또는 항체를 변형(modifying)(인간화)하기 위한 신규하고 개선된 아미노산 서열- 및 상동성-기반 방법을 제공한다. 그 결과 얻어진 변형된 항체 서열은 모 항체, 예를 들어, 래빗 항체에 비해 인간에서 면역원성이 적거나 비면역원성이며 상기 변형된 (인간화된) 항체 서열이 유래된 모 항체와 대비하여 동일하거나 실질적으로 동일한 항원 결합 친화력을 보유한다.

본 발명은 상기한 방법에 의해 생산된 래빗 항체에서 유래된 인간화된 가변 경쇄 및 가변 중쇄를 제공한다. 본원에 제시한 것과 같이, 본 발명의 방법은 본래의 래빗 항체의 항원 특이성 및 친화력을 보유하는 인간화된 항체를 재생산가능하게 양산한다. 일반적으로 본 발명의 절차는 래빗 항체로부터의 래빗 항체 상보성 결정 영역(CDRs)내에 함유된 특정 아미노산 잔기들("선택성 결정 잔기들(selectivity determining residues)")을 상동성 있는 인간 항체 가변 중쇄와 경쇄 폴리펩티드 서열로 전이시키는 것에 의존한다.

보다 특별한 구체예에서 본 발명은 본원에 제공된 신규한 인간화 프로토콜을 사용하여 생산된 인터루킨-6(IL-6) 또는 종양 괴사 인자 알파(이후부터 "TNF-알파"로 지칭함)에 대한 결합 특이성을 갖는 인간화된 항체 및 이의 인간화된 항체 단편 및 이의 변이체를 예시한다. 그러나, 본원에 제공된 신규한 인간화 프로토콜이 임의의 원하는 항원에 특이적으로 결합하는 래빗 또는 다른 토끼과 유래 항체의 인간화에 적용가능하다는 것이 이해되어

야 한다. 이것은, 일예로, 감염성 물질(바이러스, 박테리아, 진균, 기생충 및 기타 등등), 알레르겐, 인간 항원, 예컨대, 효소, 호르몬, 자가항원, 성장 인자, 사이토카인, 수용체, 수용체 리간드, 면역통제(immunoregulatory) 분자 및 면역조절(immunomodulatory) 분자 등으로부터의 항원에 특이적인 항체를 포함한다.

[0007] 본 발명은 또한 치료제로서 그리고 진단적 목적, 예컨대, 상기한 항원과 관련된 질환 및 장애를 검출하기 위한 시험관내 및 생체내 스크리닝 검정을 위해, 본 발명에 따라 생산된 인간화된 항체 및 항체 단편을 사용하는 방법과 관련이 있다. 예를 들어, 이 방법은 IL-6 또는 TNF-알파에 대한 항체를 사용하는 생체내 이미징 스크리닝 방법 및 상기 인간화된 항체 또는 이의 단편을 투여함으로써 TNF-알파 또는 IL-6와 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 포함한다.

배경 기술

[0008] 관련 기술의 설명

[0009] 항체는 인간의 면역 반응에서 극히 중요한 역할을 한다. 항체는 바이러스와 박테리아 독소를 불활성화시킬 수 있고, 침입한 미생물과 거대 기생충을 사멸시키기 위해 보체 시스템과 다양한 유형의 백혈구를 모집하는데 있어 필수적이다. 항체는 B 림프구에 주로 합성되고, 수백만가지 형태로 생산되며, 각각의 항체는 상이한 아미노산 서열과 항원에 대한 상이한 결합 부위를 지닌다. 총괄적으로 면역글로불린(Ig)으로 호칭되는, 항체는 혈액내에서 가장 풍부한 단백질 성분들중 하나이다(Alberts et al., Molecular Biology of the Cell, 2nd ed., 1989, Garland Publishing, Inc).

[0010] 전형적인 항체는 2개의 동일한 중쇄(H)(각각 약 440개 아미노산을 함유함) 및 2개의 동일한 경쇄(L)(각각 약 220개 아미노산을 함유함)를 지니는 Y-형 분자이다. 상기 4개의 쇠는 비공유 결합과 공유(이황화) 결합의 조합으로 지탱된다. 단백질가수분해 효소, 예컨대, 파파인과 펩신은 항체 분자를 상이한 특징적인 단편들로 쪼갤 수 있다. 파파인은 각각의 단편이 한 개의 항원-결합 부위를 지니는, 2개의 별개의 동일한 Fab 단편들과, 한 개의 Fc 단편을 생성시킨다. 펩신은 한 개의 F(ab')₂ 단편을 생성시킨다. 하기 문헌 참조: Alberts et al., Molecular Biology of the Cell, 2nd ed., 1989, Garland Publishing, Inc.

[0011] 두 L 및 H 쇠들은 이들의 아미노 말단에 가변 서열을 지니며 이들의 카르복시-말단에 불변 서열을 지닌다. L 쇠는 약 110개 아미노산 길이의 불변 영역과 동일한 크기의 가변 영역을 지닌다. H 쇠도 또한 약 110개 아미노산 길이의 가변 영역을 지니나, H 쇠의 불변 영역은 약 330개 또는 440개 아미노산 길이이며, 이러한 길이는 해당 H 쇠의 부류에 따라 다르다. 하기 문헌 참조: Alberts et al., Molecular Biology of the Cell, 2nd ed., 1989, Garland Publishing, Inc. at pp 1019.

[0012] 가변 영역의 일부만이 항원과의 결합에 직접적으로 참여한다. 연구는 두 L 및 H 쇠의 가변 영역내 가변성이 대부분의 경우에 있어서 각각의 쇠내의 3개의 작은 초가변 영역(상보성 결정 영역, 또는 CDR로 호칭됨)에 국한됨을 밝혀내었다. 프레임워크 영역(FR)으로 공지된, 가변 영역의 나머지 부분은 비교적 불변이다. 하기 문헌 참조: Alberts et al., Molecular Biology of the Cell, 2nd ed., 1989, Garland Publishing, Inc. at pp 1019-1020.

[0013] 천연 면역글로불린은 검정, 진단에 사용되어 왔고, 더 제한된 규모로, 치료법에 사용되어 왔다. 그러나, 이와 같은 사용, 특히 치료법에서의 사용은 천연 면역글로불린의 폴리클로날 특성에 의해 제한되었다. 규정된 특이성을 지니는 모노클로날 항체의 출현은 치료학적 사용에 대한 기회를 증가시켰다. 그러나, 대부분의 모노클로날 항체는 표적 단백질로 설치류 숙주 동물의 면역화, 및 관심있는 항체를 생산하는 설치류 비장 세포와 설치류 골수종 세포의 연이은 융합을 거친후 생산된다. 그러므로, 이러한 모노클로날 항체는 본질적으로 설치류 단백질이고 그에 따라 인간에서 자연스럽게 면역원성을 나타내며, 자주 HAMA(human anti-mouse antibody) 반응으로 지칭되는 바람직하지 못한 면역 반응을 야기시킨다.

[0014] 다수의 그룹들이 치료 항체의 면역원성을 감소시키기 위한 기법들을 고안하였다. 전통적으로, 인간 주형이 도너 항체에 대한 상동성의 정도에 의해 선택되는데, 즉, 가변 영역내 비인간 항체에 대해 가장 상동성이 높은 인간 항체가 인간화를 위한 주형으로서 사용된다. 이론적 근거는 프레임워크 서열이 항원과의 상호작용을 위한 이들의 정확한 공간적 배향으로 CDR을 지탱시키는 역할을 하며, 프레임워크 잔기는 때때로 심지어 항원 결합에도 참여할 수 있다는 것이다. 따라서, 선택된 인간 프레임워크 서열이 도너 프레임워크의 서열과 가장 유사하다면, 친화력이 인간화된 항체내에서 유지될 가능성은 최대화될 것이다. 예를 들어, 윈터(EP 0239400호)는 각

각의 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 3개의 상보성 결정 영역(CDR1, CDR2 및 CDR3)을 이식하기 위해 긴 올리고뉴클레오타이드를 사용한 위치-지정 돌연변이유발(site-directed mutagenesis)에 의해 인간화된 항체를 생성시키는 것을 제한시켰다. 이러한 접근법이 유효한 것으로 드러났으나, 이것은 도너 CDR을 지지하는 가장 좋은 인간 주형을 선택할 가능성을 제한한다.

[0015] 인간화된 항체가 인간내의 이의 천연 또는 키메라 대응체(counterpart) 보다는 면역원성이 더 적지만, 다수의 그룹들이 CDR 이식된 인간화된 항체가 상당히 감소된 결합 친화력을 나타낼 수 있음을 발견하였다(예를 들어, 하기 문헌 참조: Riechmann et al., 1988, Nature 3 32:323-327). 예를 들어, 레이흐만(Reichmann)과 동료들은 CDR 영역만의 전이는 CDR-이식 생성물에 만족스러운 항원 결합 활성을 충분히 제공하지 못하였고, 인간 서열의 위치 27의 세린 잔기를 상응하는 래트 페닐알라닌 잔기로 전환시키는 것도 필요하였음을 발견하였다. 이러한 결과들은 CDR 영역 밖의 인간 서열의 잔기를 변경하는 것이 유효한 항원 결합 활성을 획득하기 위해 필요할 수 있음을 시사하였다. 그렇다 하더라도, 결합 친화력은 여전히 본래 모노클로날 항체의 결합 친화력에 비해 상당히 더 적었다.

[0016] 예를 들어, 킨 등(미국 특허 제5,530,101호)은 무린 모노클로날(항-Tac Mab)의 CDR과 인간 면역글로불린 프레임워크 및 불변 영역을 결합시킴으로써, 인터루킨-2 수용체에 결합하는 인간화된 항체의 제조를 기술하고 있다. 인간 프레임워크 영역이 상기 항-Tac Mab 서열과의 상동성을 최대화하기 위해 선택되었다. 또한, 컴퓨터 모델링이 상기 CDR 또는 항원과 상호작용할 가능성이 있는 프레임워크 아미노산 잔기를 확인하기 위해 사용되었고, 마우스 아미노산이 상기 인간화된 항체내 이러한 위치들에 사용되었다. 획득된 인간화된 항-Tac 항체는 인터루킨-2 수용체에 대하여 $3 \times 10^{-9} \text{ M}^{-1}$ 의 친화력(여전히 무린 Mab 친화력의 약 1/3에 해당함)을 지니는 것으로 보고되었다.

[0017] 다른 그룹들은 잔기들의 아미노산 동일성이 만족스러운 결합 친화력을 지니는 CDR-이식 생성물을 획득되게 하는데 기여할 수 있는 가변 영역의 프레임워크 내부의(즉, 가변 영역의 CDR 및 구조 루프 바깥쪽의) 추가 위치들을 확인하였다. 예를 들어, 미국 특허 제6,054,297호 및 제5,929,212호 참조. 여전히, 특정 CDR 이식 정렬(arrangement)이 관심있는 임의의 해당 항체에 대해 얼마나 효과적인지를 미리 아는 것은 불가능하다.

[0018] 레웅(Leung)(미국 특허 출원 제 2003/0040606호)은 프레임워크 패칭(patching) 접근법을 소개하고 있는데, 이 접근법에서 면역글로불린의 가변 영역이 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4내로 구획화(compartmentalization)되고, 개개의 FR 서열이 비인간 항체와 인간 항체 주형 사이의 가장 높은 상동성에 의해 선택된다. 그러나, 이 접근법은 노동 강도가 높고, 최적 프레임워크 영역을 용이하게 확인할 수 없다.

[0019] 더 치료적인 항체가 개발되고 있고 더 전도유망한 결과를 나타내고 있지만, 투여된 항체에 의해 유발되는 신체의 면역 반응을 감소 또는 제거시킬 수 있는지가 중요하다. 따라서, 인간과 유사하게 만들기 위한 항체의 효율적이고 급속한 조작, 및/또는 항체를 인간화시키는데 드는 노동력의 감소를 가능케하는 신규한 접근법은 탁월한 이점과 의료적 가치를 제공한다.

[0020] 본원에서의 참고문헌의 인용 또는 고찰이 본 발명에 대한 선행 기술이 된다는 자백으로 해석되어서는 아니된다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0021] 발명의 요약

[0022] 본 발명은, 부분적으로, 인간화된 가변 중쇄 및/또는 경쇄 영역과 래빗 또는 다른 토끼과 항체에서 유래된 그러한 인간화된 가변 중쇄 및 경쇄 영역을 함유하는 인간화된 항체 또는 항체 단편을 생산하기 위한 신규한 인간화 방법에 기초하고 있다. 바람직하게는, 인간화를 위해 사용되는 이러한 래빗 또는 다른 토끼과 유래 항체는 면역화된 래빗으로부터 획득되는 클로날 B 세포 개체군에서 유래된다.

[0023] 보다 구체적으로, 본 발명은 적절하게 상동성있는 인간 경쇄 가변 서열의 선택 및 인간화 방법의 일부분으로써 래빗 경쇄 CDR내에 함유된 특이적인 선택성 결정 잔기들의 보유에 의존하는 래빗 또는 또 다른 토끼과 항체에서 유래된 항체 가변 경쇄의 인간화를 위한 신규한 인간화 방법을 제공한다.

[0024] "선택성 결정 잔기들"은 본 명세서내에 더 상세히 정의되어 있으나, 인간화된 항체를 유도하기 위해 사용된 인간 생식선 CDR내에 함유된 상응하는 아미노산 잔기와 비교한 이들의 구조 및/또는 화학적 특성에 기초하여, 항원 인지 및/또는 항원 결합에 유의미한 영향을 미치는 것으로 여겨지는, 래빗 CDR 영역내에 함유된 특정 아미노

산 잔기들에 본질적으로 상응한다.

- [0025] 또한 더 구체적으로, 본 발명은 적절하게 상동성있는 인간 중쇄 가변 서열의 선택 및 인간화 방법의 일부분으로써 래빗 경쇄 CDR내에 함유된 특정 선택성 결정 잔기의 보유에 의존하는 래빗 또는 또 다른 토끼과 항체에서 유래된 항체 가변 중쇄의 인간화를 위한 신규한 인간화 방법을 제공한다.
- [0026] 또한 더 구체적으로, 본 발명은 래빗 또는 또 다른 토끼과 항체 가변 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드에서 유래된 인간화된 가변 중쇄 및/또는 경쇄를 포함하는 인간화된 항체 및 항체 단편을 생산하기 위한 신규한 인간화 방법을 제공한다.
- [0027] 훨씬 더 구체적으로, 본 발명은 하기 단계들을 포함하는, 토끼과(래빗) 경쇄 항체 서열에서 유래된 인간화된 경쇄 항체 서열을 생산하기 위한 인간화 방법을 제공한다:
- [0028] (i) 원하는 항원에 특이적으로 결합하는 래빗 항체로부터의 래빗 경쇄 항체 서열을 획득하고, 프레임워크 1(FR1)의 개시부부터 프레임워크 3(FR3)의 말단부까지 걸쳐 있는(spanning) 아미노 잔기들을 확인하는 단계;
- [0029] (ii) FR1의 개시부부터 FR3의 말단부까지 걸쳐 있는 상기 래빗 경쇄 항체 아미노산 서열을 사용하여 인간 경쇄 항체 가변 서열을 함유한 라이브러리에 대한 상동성 조사를 수행하고, 상기 래빗 경쇄 항체 아미노산 서열에 대해 실질적인 서열 상동성을 나타내는, 즉, 바람직하게는 상기 래빗 경쇄 항체 아미노산 서열에 대해 80%-90% 이상의 동일성을 보유하고/하거나 상기 라이브러리의 다른 인간 경쇄 항체 가변 서열에 관해 아미노산 수준에서 가장 높은 서열 동일성을 나타내는, 인간 경쇄 항체 서열을 확인하는 단계;
- [0030] (iii) 상기 래빗 및 인간 경쇄 서열 둘 모두에서 상기 경쇄 서열들의 정렬(arrangement) 및 FR1, FR2, FR3, CDR1, CDR2 영역에 상응하는 상기 경쇄 서열의 특정 잔기들을 확인하고 상기 래빗 및 선택된 인간 항체 경쇄내의 이러한 분리된(discrete) 영역들을 정렬하는 단계;
- [0031] (iv) DNA 또는 아미노산 서열을 작제하는 단계로서, 여기서 상기 래빗 경쇄 CDR1 및 CDR2내의 상응하는 선택성 결정 잔기들과 상이한 상기 선택된 상동성있는 인간 경쇄 서열의 CDR1 및 CDR2 영역내의 하나 이상의 아미노산 잔기들을 상기 래빗 CDR1 및 CDR2 영역내의 상응하는 선택성 결정 잔기들로 대체하는 단계;
- [0032] (v) 추가로 단계 (iv)에 의해 획득된 상기 DNA 또는 아미노산 서열에 상기 래빗 CDR3 경쇄 항체 서열의 상응하는 아미노산 잔기들을 엔코딩하는 DNA 서열 또는 상기 잔기들을 함유하는 폴리펩티드를 부착하는 단계;
- [0033] (vi) 추가로 상기 래빗 경쇄내에 함유된 상기 FR4와 상동성이 있으며, 바람직하게는 아미노산 잔기가 최대 2-4개까지 상이한, 인간 경쇄 프레임워크 4 영역(FR4)을 선택하고, 상기 인간 FR4를 엔코딩하는 DNA 서열 또는 상기 인간 FR4의 상응하는 아미노산 잔기들을 단계 (v) 이후에 획득된 상기 DNA 또는 아미노산 서열에 부착하는 단계; 및
- [0034] (vii) 단계 (i) 내지 (vi)를 거쳐 얻은 상기 인간화된 래빗 경쇄 서열을 엔코딩하는 DNA 서열 또는 상기 경쇄 서열을 함유하는 아미노산 서열을 합성하는 단계.
- [0035] 또한 보다 구체적으로, 본 발명은 하기 단계들을 포함하는 래빗 중쇄 항체 서열로부터 인간화된 중쇄 항체 서열을 생산하기 위한 인간화 방법을 제공한다:
- [0036] (i) 원하는 항원에 특이적으로 결합하는 래빗 항체로부터의 래빗 중쇄 항체 서열을 획득하고, 프레임워크 1(FR1)의 개시부부터 프레임워크 3(FR3)의 말단부까지 걸쳐 있는 아미노 잔기들을 확인하는 단계;
- [0037] (ii) FR1의 개시부부터 FR3의 말단부까지 걸쳐 있는 상기 래빗 중쇄 항체 아미노산 서열을 사용하여 (예를 들어, 인간 생식선 항체 서열을 함유한 라이브러리에 대한 BLAST 조사에 의해) 상동성 조사를 수행하고, 상기 래빗 중쇄 항체 아미노산 서열에 대해 상동성있는, 즉, 바람직하게는 상기 래빗 중쇄 항체 아미노산 서열에 대해 80%-90% 이상의 동일성을 보유하고/하거나 상기 라이브러리의 다른 인간 중쇄 항체 서열에 관해 아미노산 수준에서 가장 높은 서열 동일성을 나타내는, 인간 중쇄 항체 서열을 확인하는 단계;
- [0038] (iii) 상기 래빗 및 인간 중쇄 서열 둘 모두에서 상기 중쇄 서열들의 정렬 및 FR1, FR2, FR3, CDR1, CDR2 영역에 상응하는 상기 중쇄 서열들의 특정 잔기들을 확인하고, 상기 선택된 상동성있는 인간 항체 중쇄의 상응하는 영역에 대하여 상기 래빗의 이러한 분리된(discrete) 영역들을 정렬하는 단계;
- [0039] (iv) DNA 또는 아미노산 서열을 작제하고(여기서 상기 래빗 중쇄 CDR1 및 CDR2 영역내의 상응하는 선택성 결정 잔기들과 상이한 상기 선택된 상동성있는 인간 중쇄 서열의 CDR1 및 CDR2 영역내의 하나 이상의 아미노산 잔기

들이 상기 래빗 중쇄 서열의 CDR1 및 CDR2 영역내에 함유된 상응하는 선택성 결정 잔기들로 대체됨), 추가로 상기 인간 중쇄 FR1 영역의 말단 1-3개 아미노산들을 상기 래빗 중쇄 FR1의 상응하는 말단 1-3개 아미노산들로 대체하거나 비대체하고/거나; 상기 인간 중쇄 프레임워크 2 영역의 말단 아미노산을 래빗 중쇄 프레임워크 2의 상응하는 말단 아미노산 잔기로 대체하거나 비대체하고/거나; 상기 래빗 중쇄 CDR2의 말단으로부터의 4번째 아미노산(전형적으로 트립토판)을 상응하는 상기 인간 CDR2 잔기(전형적으로 세린)로 대체하거나 비대체하는 단계;

[0040] (v) 추가로 동일한 래빗 중쇄 항체 서열내에 함유되며, 전형적으로 5-19개 아미노산 길이인, 상기 래빗 중쇄 CDR3의 상응하는 아미노산 잔기들을 엔코딩하거나 상기 잔기들을 지니는 DNA 서열을 단계 (iv)에 의해 획득된 상기 DNA 또는 아미노산 서열에 부착하는 단계(여기서 상기 CDR3는 전형적으로 잔기 WGXX 앞에 오며, 추가로 X는 전형적으로 Q 또는 P임);

[0041] (vi) 추가로 상동성있는(바람직하게는, 인간화된 래빗 항체 중쇄 서열내에 함유된 상기 FR4와 아미노산 잔기가 최대 4개까지 상이한) 인간 중쇄 프레임워크 4 영역(FR4)을 선택하고, 상기 선택된 상동성있는 인간 FR4를 엔코딩하는 DNA 서열 또는 상기 인간 FR4의 상응하는 아미노 잔기들(흔히, 상기 인간 FR4 DNA 또는 폴리펩티드 서열은 WGQGITLVTVSS를 엔코딩하거나 이를 포함할 것임)을 단계 (v) 이후에 획득된 상기 DNA 또는 아미노산 서열에 부착하는 단계; 및

[0042] (vii) 단계 (i) 내지 (vi)을 거쳐 획득된 상기 인간화된 래빗 중쇄 서열을 엔코딩하는 DNA 서열 또는 상기 중쇄 서열을 함유하는 아미노산 서열을 합성하는 단계.

[0043] 또한 더 구체적으로, 본 발명은 인간화된 경쇄 및/또는 중쇄 서열이,

[0044] (i) 원하는 항원에 특이적인 래빗 항체로부터 래빗 경쇄 항체 서열을 획득하고 프레임워크 1(FR1)의 개시부부터 프레임워크 3(FR3) 말단부까지 걸쳐 있는 아미노 잔기들을 확인하는 단계;

[0045] (ii) FR1의 개시부부터 FR3의 말단부까지 걸쳐 있는 상기 래빗 경쇄 항체 아미노산 서열을 사용하여 인간 경쇄 항체 서열을 함유한 라이브러리에 대하여 상동성 조사를 수행하고, 상기 래빗 경쇄 항체 아미노산 서열에 대해 상동성있는, 즉, 바람직하게는 상기 래빗 경쇄 항체 아미노산 서열에 대해 아미노산 수준에서 80%-90% 이상의 동일성을 보유하고/하거나 상기 라이브러리내의 다른 인간 경쇄 항체 서열에 관해 아미노산 수준에서 가장 높은 서열 동일성을 나타내는, 인간 경쇄 항체 서열을 확인하는 단계;

[0046] (iii) 상기 래빗 및 인간 경쇄 서열 둘 모두에서 상기 경쇄 서열의 정렬 및 FR1, FR2, FR3, CDR1, CDR2 영역에 상응하는 상기 경쇄 서열의 특정 잔기들을 확인하고, 상기 래빗 경쇄의 이러한 분리된 영역들과 상기 선택된 상동성있는 인간 경쇄 영역들의 상응하는 영역을 정렬하는 단계;

[0047] (iv) DNA 또는 아미노산 서열을 작제하는 단계로서, 여기서 상기 래빗 가변 경쇄 CDR1 및 CDR2 영역내의 상응하는 선택성 결정 잔기와 상이한 상기 선택된 상동성있는 인간 경쇄 서열의 CDR1 및 CDR2 영역내의 하나 이상의 상기 아미노산 잔기들을 상기 래빗 경쇄 서열의 래빗 CDR1 및 CDR2 영역내의 상응하는 선택성 아미노산 잔기들로 대체하는 단계;

[0048] (v) 추가로 상기 래빗 경쇄 항체 서열내에 함유된 상기 상응하는 아미노산 잔기들을 엔코딩하거나 이를 지니는 DNA 서열을 단계 (iv)에 의해 획득된 상기 DNA 또는 아미노산 서열에 부착하는 단계;

[0049] (vi) 추가로 상기 래빗 경쇄내에 함유된 FR4와 상동성이 있으며, 바람직하게는 상기 래빗 항체 경쇄 서열의 FR4와 최대 2-4개까지 아미노산 잔기들이 차이나는, 인간 경쇄 프레임워크 4 영역(FR4)을 선택하고, 단계 (v) 이후에 획득된 상기 DNA 또는 아미노산 서열에 상기 인간 FR4를 엔코딩하는 DNA 서열 또는 상기 인간 FR4의 상응하는 아미노 잔기들을 부착하는 단계; 및

[0050] (vii) 단계 (i) 내지 (vi)를 거쳐 얻은 인간화된 래빗 경쇄 서열을 엔코딩하는 DNA 서열 또는 상기 경쇄 서열을 함유하는 아미노산 서열을 합성하는 단계;에 따라서 래빗 중쇄 및 경쇄에서 유래되는, 래빗 경쇄 항체 서열에서 유래된 하나 이상의 인간화된 경쇄 항체 서열 및/또는 래빗 항체 중쇄에서 유래된 하나 이상의 인간화된 중쇄 서열을 함유하는 인간화된 항체 또는 항체 단편을 생산하기 위한 인간화 방법을 제공하고/거나;

[0051] (i) 원하는 항원에 특이적인 래빗 항체로부터 래빗 중쇄 항체 서열을 획득하고 프레임워크 1(FR1)의 개시부부터 프레임워크 3(FR3) 말단부까지 걸쳐 있는 아미노 잔기들을 확인하는 단계;

[0052] (ii) FR1의 개시부부터 FR3의 말단부까지 걸쳐 있는 상기 래빗 중쇄 항체 아미노산 서열을 사용하여 (예를 들어, FR1의 개시부부터 FR3 서열의 말단부까지 걸쳐 있는 상기 래빗 중쇄 항체 아미노산 서열을 사용하여 인간

생식선 항체 서열을 함유한 라이브러리에 대한 BLAST 조사에 의해) 상동성 조사를 수행하고, 상기 래빗 중쇄 항체 아미노산 서열에 대해 아미노산 수준에서 85%-90% 이상 상동성있고/거나 상기 라이브러리내에 함유된 다른 인간 중쇄 항체 가변 서열에 관해 아미노산 수준에서 가장 높은 서열 동일성을 나타내는, 인간 중쇄 항체 서열을 확인하는 단계;

[0053] (iii) 상기 래빗 및 인간 중쇄 서열 둘 모두에서 상기 중쇄 서열의 정렬 및 FR1, FR2, FR3, CDR1, CDR2 영역에 상응하는 상기 중쇄 서열의 특정 잔기들을 확인하고, 상기 선택된 상동성있는 인간 항체 중쇄의 상응하는 영역들에 대하여 상기 래빗 항체의 이러한 분리된 영역들을 정렬하는 단계;

[0054] (iv) DNA 또는 아미노산 서열을 작제하고/거나(여기서 상기 래빗 가변 중쇄 CDR1 및 CDR2 영역내의 상응하는 선택성 결정 잔기와 상이한 상기 선택된 상동성있는 인간 중쇄 서열의 CDR1 및 CDR2 영역내에 함유된 하나 이상의 상기 아미노산 잔기들을 상기 래빗 중쇄 서열의 CDR1 및 CDR2 영역의 상응하는 선택성 결정 잔기로 대체함), 상기 인간 중쇄 FR1 영역의 말단 1-3개의 아미노산을 상기 래빗 중쇄 FR1의 상응하는 말단 1-3개의 아미노산으로 대체하거나 비대체하고/거나; 상기 인간 중쇄 프레임워크 2 영역의 말단 아미노산을 상기 래빗 중쇄 프레임워크 2의 상응하는 말단 아미노산 잔기로 대체하거나 비대체하고/거나; 추가로 래빗 중쇄 CDR2의 말단으로부터의 4번째 아미노산(전형적으로 트립토판)을 상응하는 인간 CDR2 잔기(전형적으로 세린) 대체하거나 비대체하는 단계;

[0055] (v) 추가로 단계 (iv)에 의해 획득된 상기 DNA 또는 아미노산 서열에 동일한 래빗 중쇄 항체 서열내에 함유된 래빗 중쇄 CDR3의 상응하는 아미노산 잔기들을 엔코딩하는 DNA 서열 또는 상기 아미노산 잔기들을 부착하는 단계(상기 CDR3는 전형적으로 5-19개 아미노산 길이임)(상기 CDR3는 추가로 전형적으로 WGXX 앞에 존재함);

[0056] (vi) 추가로 상기 래빗 중쇄 항체 서열에 대해 상동성있는(바람직하게는, 인간화된 래빗 항체 중쇄 서열내에 함유된 상기 FR4와 아미노산 잔기가 최대 4개까지 상이한) 인간 중쇄 프레임워크 4 영역(FR4)을 선택하고, 상기 선택된 상동성있는 인간 FR4를 엔코딩하는 DNA 서열 또는 상기 인간 FR4의 상응하는 아미노산 잔기들을 단계 (v) 이후에 획득된 상기 DNA 또는 아미노산 서열에 부착하는 단계(전형적으로 상기 인간 FR4 DNA 또는 폴리펩티드 서열은 WGQGITLVTVSS를 엔코딩하거나 이를 포함할 것임); 및

[0057] (vii) 단계 (i) 내지 (vi)을 거쳐 획득된 상기 인간화된 래빗 중쇄 서열을 엔코딩하는 DNA 서열 또는 상기 서열을 함유하는 아노산 서열을 합성하는 단계;를 포함하는 래빗 중쇄 항체 서열로부터 인간화된 중쇄 항체 서열을 생산하기 위한 인간화 방법을 추가로 제공하며;

[0058] 위에 기재된 대로 생산된 상기 합성된 인간화된 중쇄 및 경쇄 DNA 또는 아미노산 서열을 사용하여 인간화된 항체 또는 단편 또는 하나 이상의 인간화된 래빗 경쇄 및/또는 하나 이상의 인간화된 래빗 중쇄를 엔코딩하거나 이를 함유하는 DNA 서열을 생산하기 위한 인간화 방법을 제공한다.

[0059] 또한 본 발명은 상기 본 발명의 인간화 방법에 의해 생산된 신규하고 개선된 인간화된 항체 중쇄 및 경쇄 및 상기 인간화된 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체 및 치료법 및 진단 방법에서의 이들의 용도를 제공한다.

[0060] 특히, 본 발명은 하기한 것들을 함유하는 인간화된 항체 경쇄를 제공한다: (i) 원하는 항원에 대한 특이성을 지니는 인간화시키려는 모 래빗 항체의 경쇄의 상응하는 아미노산 잔기들에 대한 FR1부터 FR3까지 걸쳐있는 선택된 아미노산 잔기들에 대한 보다 높은 상동성(서열 동일성 백분율)에 기초하여 인간 생식선 서열의 라이브러리로부터 선택된 인간 경쇄 생식선 서열(바람직하게는 라이브러리내의 다른 인간 경쇄 생식선 서열에 관해 FR1에서 FR3까지 걸쳐 있는 래빗 가변 경쇄내의 상기 영역에 관해 아미노산 수준에서 가장 높은 서열 동일성 백분율을 나타내는 서열)의 CDR1 및 CDR2 영역을 포함하는 FR1의 첫번째 잔기부터 FR3의 말단까지 걸쳐있는 아미노산 잔기들; 및 (ii) 추가로 동일한 모 래빗 항체의 경쇄내의 "선택성 결정 잔기들"에 상응하는 CDR1 및 CDR2내의 상기 CDR 잔기들이 상응하는 래빗 선택성 결정 잔기들로 대체됨; (iii) 동일한 모 래빗 항체의 전체 CDR3 영역을 포괄하는(emcompassing) 아미노산 잔기들; (iv) 동일한 모 래빗 항체의 경쇄내에 함유된 상응하는 FR4 영역에 대한 보다 높은 상동성(서열 동일성)에 기초하여 인간 생식선 서열의 라이브러리에서 유래된 항체 경쇄의 전체 FR4 영역을 포함하는 아미노산 잔기들; 및 (v) 추가로 상기 선택된 상동성 인간 FR 영역내의 인간 FR1, FR2, FR3 및 FR4 영역의 FR 잔기들이 상응하는 래빗 FR 잔기들(즉, 인간화된 모 래빗 경쇄 항체 서열내의 상응하는 위치(들)에 존재한 잔기들)로 거의 또는 전혀 대체되지 않음.

[0061] 또한, 본 발명은 하기한 것들 중 하나 이상을 함유하는 인간화된 항체 중쇄 폴리펩티드를 제공한다: (i) 원하는 항원에 대한 특이성을 지니는 인간화시키려는 모 래빗 항체의 중쇄의 상응하는 아미노산 잔기들에 대한(라이브러리 내의 다른 인간 생식선 서열에 관해) FR1부터 FR3까지 걸쳐있는 선택된 아미노산 잔기들의 보다 높은 상동성(서열 동일성 백분율)에 기초하여 인간 생식선 서열의 라이브러리로부터 선택된 인간 생식선 서열의 CDR1 및

CDR2 영역을 포함하는 FR1의 첫번째 잔기부터 FR3의 말단까지 걸쳐있는 아미노산 잔기들; 및 (ii) 추가로 동일한 모 래빗 항체의 중쇄의 CDR1 및 CDR2 영역내의 "선택성 결정 잔기들"에 상응하는 인간 중쇄의 CDR1 및 CDR2 내의 상기 CDR 잔기들이 상기 래빗 중쇄의 CDR1 및 CDR2 영역내에 함유된 상응하는 중쇄 선택성 결정 잔기들로 대체됨; (iii) 동일한 모 래빗 항체의 전체 CDR3 영역을 포괄하는 아미노산 잔기들; (iv) 동일한 모 래빗 항체의 중쇄내에 함유된 상응하는 FR4 영역에 대한 보다 높은 상동성(서열 동일성)에 기초하여 인간 생식선 서열의 라이브러리에서 유래된 FR4 영역; 및 (v) 인간 중쇄 FR1 영역의 마지막 1-3개 아미노산이 상응하는 래빗 중쇄 FR1 잔기들의 말단 1-3개 아미노산으로 대체되거나 비대체되고/거나; 인간 중쇄 프레임워크 2 영역의 말단 아미노산들이 래빗 중쇄 프레임워크 2의 상응하는 말단 아미노산 잔기들로 대체되거나 비대체되고/거나; 래빗 중쇄 CDR2의 말단으로부터 4번째 아미노산(전형적으로 트립토판)이 상응하는 인간 CDR2 잔기(전형적으로 세린)으로 대체되거나 비대체됨; 및 (vi) 상기 선택된 상동성있는 인간 FR 영역의 잔여 FR 잔기들이 상응하는 래빗 FR 잔기들(즉, 인간화된 래빗 항체 중쇄내의 상응하는 위치(들)에 존재하는 FR 잔기들)로 거의 또는 전혀 치환되지 아니함.

[0062] 추가로, 본 발명은 앞에서 언급한 인간화된 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드를 함유하는 신규하고 개선된 인간화된 항체 및 상기 인간화된 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드를 엔코딩하는 핵산 서열 및 상기 인간화된 중쇄 및 경쇄를 함유하는 인간화된 항체를 비롯한 벡터 및 상기 벡터 및 핵산 서열을 함유한 숙주 세포 및 치료 방법 및 진단 방법에서의 이들의 용도 및 조성물을 제공한다.

[0063] 본 발명은 추가로 상기 인간화된 중쇄 또는 경쇄 DNA 또는 폴리펩티드(들)을 원하는 항체 불변 도메인, 바람직하게는 인간 항체 불변 도메인을 함유하거나 엔코딩하는 DNA 또는 상기 도메인을 함유하는 폴리펩티드 서열에 부착하는 것, 및/또는, 항체 폴리펩티드 또는 핵산 서열의 카르복시 또는 아미노 말단에서 원하는 이펙터 모이 어티, 예를 들어, 독소, 의약, 방사성핵종, 형광단, 효소, 사이토카인, 또는 이송(translocating) 서열, 예컨대, 신호 펩티드, 및 친화력 분리를 촉진하는 폴리펩티드에 대한 부착을 고려한다.

[0064] 발명의 간추린 요약

[0065] 논의한 바와 같이, 본 발명은 래빗 항체에서 유래된 인간화된 가변 경쇄 및 가변 중쇄를 획득하는 신규하고 개선된 방법 및 그러한 방법에 의해 생산된 인간화된 중쇄 및/또는 경쇄 폴리펩티드 및 이를 엔코딩하는 DNA를 제공한다. 본 발명의 방법은 인간에서 실질적으로 비면역원성이어야 하며 모 래빗 항체의 항원 특이성을 보유하고 모 래빗 항체의 결합 친화력을 실질적으로 또는 전체적으로 보유하는 인간화된 항체를 재생산가능하게 양산한다. 일반적으로 본 발명의 절차는 도너 래빗 항체로부터의 특정 아미노산 잔기들(특히, 항원 인지 및 결합에서 도움이 되는 것으로 추정되는 선택성 결정 잔기들, 및, 필요한 경우, 소수의 프레임워크 잔기들)을 상동성있는 역선택 인간 항체 가변 중쇄 및 경쇄 서열 상으로 전이(transfer)시키는 것에 의존한다.

[0066] 더 구체적으로, 본 발명은 본원에서 "선택성 결정 잔기"로 지칭되는 불연속적인(discrete) 수의 래빗 경쇄 CDR 잔기들을 포함하며 상동성있는 인간 항체 경쇄 서열상의 프레임워크 잔기를 포함하지 않거나 매우 드물게 포함하는 래빗 항체에서 유래된 항체 가변 경쇄의 인간화를 위한 신규한 인간화 방법에 관한 것이다.

[0067] 또한 더 구체적으로 본 발명은 상동성있는 인간 중쇄 서열상의 불연속적인 수의 래빗 CDR을 포함하지 않거나 매우 드물게 포함하는 래빗 항체에서 유래된 항체 가변 중쇄의 인간화를 위한 신규한 방법을 제공한다.

[0068] 추가로 더 구체적으로, 본 발명은 인간화된 가변 중쇄 및/또는 경쇄를 포함하는 인간화된 항체 및 인간화된 항체 단편을 생산하기 위한 신규하고 개선된 인간화 방법과 관련이 있으며, 상기 인간화된 가변 중쇄 및/또는 경쇄는 래빗 항체 가변 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드 및 적절한 상동성있는 인간 항체 가변 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드에서 유래되어 래빗 중쇄 및 경쇄 CDR(선택성 결정 잔기들)내의 상응하는 선택성 결정 잔기들과 상이한 상기 인간 중쇄 및 경쇄 CDR내에 함유된 하나 이상의 특정 잔기들이 인간화된 중쇄 및/또는 경쇄 영역내에 보유되며, 여기서 상기 인간 경쇄내의 프레임워크 잔기들은 상응하는 래빗 프레임워크 잔기로 매우 드물게 대체되거나 대체되지 아니하며 상기 인간 중쇄내의 프레임워크 잔기들은 상응하는 래빗 프레임워크 잔기들로 매우 드물게 대체된다.

[0069] 여전히 더 구체적으로, 본 발명은 하기 단계들을 포함하는 도너 래빗 경쇄 항체 서열 및 역선택 인간 경쇄 항체 서열에서 유래된 인간화된 경쇄 항체 서열을 생산하기 위한 인간화 방법과 관련이 있다:

[0070] (i) 원하는 항원에 특이적으로 결합하는 래빗 항체로부터 래빗 경쇄 항체 서열을 획득하고, 프레임워크 1(FR1)의 개시부부터 프레임워크 3(FR3)의 말단부에 걸쳐있는 아미노 잔기들을 확인하는 단계;

[0071] (ii) FR1의 개시부부터 FR3의 말단부까지 걸쳐 있는 상기 래빗 경쇄 항체 아미노산 서열을 사용하여 인간 경쇄

항체 서열을 함유한 라이브러리에 대하여 상동성 조사를 수행하고, 상기 래빗 경쇄 항체 아미노산 서열에 대해 실질적인 서열 상동성을 나타내는, 즉, 바람직하게는 상기 래빗 경쇄 항체 아미노산 서열에 대해 아미노산 수준에서 80%-90% 이상의 동일성을 보유하고/하거나, 바람직하게는 인간 경쇄 항체 서열을 함유한 상기 라이브러리 내의 다른 인간 경쇄 항체 서열에 관해 아미노산 수준에서 가장 높은 서열 동일성을 나타내는, 인간 중쇄 항체 서열을 확인하는 단계;

[0072] (iii) 상기 래빗 및 인간 경쇄 서열 둘 모두에서 상기 경쇄 서열의 배향(orientation) 및 FR1, FR2, FR3, CDR1, CDR2 영역에 상응하는 상기 경쇄 서열의 특정 잔기들을 확인하고 상기 래빗 및 선택된 인간 항체 경쇄내의 이러한 분리된 영역을 정렬하는 단계;

[0073] (iv) DNA 또는 아미노산 서열을 작제하는 단계로서, 여기서 상기 래빗 가변 경쇄 CDR1 및 CDR2 영역내에 함유된 상응하는 선택성 결정 잔기들과 상이한 상기 선택된 상동성있는 인간 경쇄 서열의 CDR1 및 CDR2 영역내의 하나 이상의 상기 아미노산 잔기들을 상기 래빗 경쇄 서열의 CDR1 및 CDR2 영역내에 함유된 상응하는 선택성 아미노산 잔기들로 대체하는 단계;

[0074] (v) 추가로 단계 (iv)에 의해 획득된 상기 DNA 또는 아미노산 서열에 상기 래빗 CDR3 경쇄 항체 서열의 상기 상응하는 아미노산 잔기들을 엔코딩하는 DNA 서열 또는 상기 아미노산 잔기들을 함유하는 폴리펩티드를 부착하는 단계;

[0075] (vi) 추가로 상기 래빗 경쇄내에 함유된 FR4와 상동성이 있으며, 바람직하게는 상기 래빗 항체 경쇄 서열의 FR4와 아미노산 잔기가 최대 2-4개까지 상이한, 인간 경쇄 프레임워크 4 영역(FR4)을 선택하고, 단계 (v) 이후에 획득된 상기 DNA 또는 아미노산 서열에 상기 인간 FR4를 엔코딩하는 DNA 서열 또는 상기 인간 FR4의 상응하는 아미노산 잔기들을 부착하는 단계; 및

[0076] (vii) 단계 (i) 내지 (vi)를 거쳐 얻은 인간화된 래빗 경쇄 서열을 엔코딩하는 DNA 또는 상기 경쇄 서열을 함유하는 아미노산 서열을 합성하는 단계.

[0077] 또한 더 구체적으로, 본 발명은 하기 단계들을 포함하는 래빗 중쇄 항체 서열로부터 인간화된 중쇄 항체 서열을 생산하기 위한 인간화 방법을 제공한다:

[0078] (i) 원하는 항원에 특이적으로 결합하는 래빗 항체로부터의 래빗 중쇄 항체 서열을 획득하고, 프레임워크 1(FR1)의 개시부부터 프레임워크 3(FR3)의 말단부까지 걸쳐 있는 아미노 잔기들을 확인하는 단계;

[0079] (ii) FR1의 개시부부터 FR3의 말단부까지 걸쳐 있는 상기 래빗 중쇄 항체 아미노산 서열을 사용하여 (예를 들어, 인간 생식선 항체 서열을 함유한 라이브러리에 대한 BLAST 조사에 의해) 인간 중쇄 항체 서열을 함유한 라이브러리에 대하여 상동성 조사를 수행하고, 상기 래빗 경쇄 항체 아미노산 서열에 대하여 상동성있는, 즉, 바람직하게는 상기 래빗 중쇄 항체 아미노산 서열에 대해 아미노산 수준에서 85%-90% 이상의 동일성을 보유하고/하거나 바람직하게는 인간 중쇄 항체 서열을 함유한 상기 라이브러리내의 다른 서열에 관해 아미노산 수준에서 가장 높은 서열 동일성을 나타내는, 인간 중쇄 항체 서열을 확인하는 단계;

[0080] (iii) 상기 래빗 및 인간 중쇄 서열 둘 모두에서 FR1, FR2, FR3, CDR1, CDR2 영역에 상응하는 상기 중쇄 서열의 잔기들을 확인하고, 상기 선택된 상동성있는 인간 항체 중쇄의 상응하는 영역에 대하여 상기 래빗의 이러한 분리된(discrete) 영역들을 정렬하는 단계;

[0081] (iv) DNA 또는 아미노산 서열을 작제하고(여기서 상기 래빗 중쇄 서열의 CDR1 및 CDR2 영역내의 상응하는 선택성 결정 잔기들과 상이한 상기 선택된 상동성있는 인간 중쇄 서열의 CDR1 및 CDR2 영역내에 함유된 하나 이상의 아미노산 잔기들이 상기 래빗 중쇄 서열의 CDR1 및 CDR2 영역내에 함유된 상응하는 선택성 결정 잔기들로 대체됨), 상기 인간 중쇄 FR1 영역의 말단 1-3개 아미노산들을 상기 래빗 중쇄 FR1의 상응하는 말단 1-3개 아미노산들로 대체하거나 비대체하고/거나; 상기 인간 중쇄 프레임워크 2 영역의 말단 아미노산을 래빗 중쇄 프레임워크 2의 상응하는 말단 아미노산 잔기로 대체하거나 비대체하고/거나; 상기 래빗 중쇄 CDR2의 말단으로부터의 4번째 아미노산(전형적으로 트립토판)을 상응하는 상기 인간 CDR2 잔기(전형적으로 세린)로 대체하거나 비대체하는 단계;

[0082] (v) 추가로 동일한 래빗 중쇄 항체 서열내에 함유되며, 전형적으로 5-19개 아미노산 길이인, 상기 래빗 중쇄 CDR3의 상응하는 아미노산 잔기들을 엔코딩하거나 상기 잔기들을 지니는 DNA 서열을 단계 (iv)에 의해 획득된 상기 DNA 또는 아미노산 서열에 부착하는 단계(여기서 상기 CDR3는 전형적으로 잔기 WGXX 앞에 존재함);

[0083] (vi) 추가로 상동성있는(바람직하게는, 인간화된 래빗 항체 중쇄 서열내에 함유된 상기 FR4와 최대 4개까지 아

미노산 잔기들이 상이한) 인간 중쇄 프레임워크 4 영역(FR4)을 선택하고, 상기 선택된 상동성있는 인간 FR4를 엔코딩하는 DNA 서열 또는 상기 인간 FR4의 상응하는 아미노 잔기들(흔히, 상기 인간 FR4 DNA 또는 폴리펩티드 서열은 WGQGLTVTVSS를 엔코딩하거나 이를 포함할 것임)을 단계 (v) 이후에 획득된 상기 DNA 또는 아미노산 서열에 부착하는 단계; 및

[0084] (vii) 단계 (i) 내지 (vi)을 거쳐 획득된 상기 인간화된 래빗 중쇄 서열을 엔코딩하는 DNA 또는 상기 중쇄 서열을 함유하는 아미노산 서열을 합성하는 단계.

[0085] 또한 더 구체적으로, 본 발명은 인간화된 경쇄 및 중쇄 서열이, 하기 단계들에 따라서 래빗 중쇄 및 경쇄에서 유래되는, 래빗 경쇄 항체 서열에서 유래된 하나 이상의 인간화된 경쇄 항체 서열 및/또는 래빗 항체 중쇄에서 유래된 하나 이상의 인간화된 중쇄 서열을 함유하는 인간화된 항체 또는 항체 단편을 생산하기 위한 인간화 방법을 제공하고/거나:

[0086] (i) 원하는 항원에 특이적인 래빗 항체로부터 래빗 경쇄 항체 서열을 획득하고 프레임워크 1(FR1)의 개시부부터 프레임워크 3(FR3) 말단부까지 걸쳐 있는 아미노 잔기들을 확인하는 단계;

[0087] (ii) FR1의 개시부부터 FR3의 말단부까지 걸쳐 있는 상기 래빗 경쇄 항체 아미노산 서열을 사용하여 인간 경쇄 항체 서열을 함유한 라이브러리에 대하여 상동성 조사를 수행하고, 상기 래빗 경쇄 항체 아미노산 서열에 대해 상동성있는, 즉, 바람직하게는 상기 래빗 경쇄 항체 아미노산 서열에 대해 아미노산 수준에서 80%-90% 이상의 동일성을 보유하고/하거나 상기 라이브러리내의 다른 인간 경쇄 항체 서열에 관해 아미노산 수준에서 가장 높은 서열 동일성을 나타내는, 인간 경쇄 항체 서열을 확인하는 단계;

[0088] (iii) 상기 래빗 및 인간 경쇄 서열 둘 모두에서 상기 경쇄 서열의 배향 및 FR1, FR2, FR3, CDR1, CDR2 영역에 상응하는 상기 경쇄 서열의 특정 잔기들을 확인하고, 상기 래빗 경쇄의 이러한 분리된 영역들과 상기 선택된 상동성있는 인간 경쇄 영역의 상응하는 영역들을 정렬하는 단계;

[0089] (iv) DNA 또는 아미노산 서열을 작제하는 단계로서, 여기서 상기 래빗의 경쇄 CDR1 및 CDR2 영역내에 함유된 상응하는 선택성 결정 잔기와 상이한 상기 선택된 상동성있는 인간 경쇄 서열의 CDR1 및 CDR2 영역내에 함유된 하나 이상의 상기 아미노산 잔기들을 상기 래빗 경쇄 서열의 상응하는 CDR1 및 CDR2 영역으로 대체하는 단계;

[0090] (v) 추가로 상기 래빗 경쇄 항체 서열내에 함유된 CDR3의 상기 상응하는 아미노산 잔기들을 엔코딩하거나 이를 지니는 DNA 서열을 단계 (iv)에 의해 획득된 상기 DNA 또는 아미노산 서열에 부착하는 단계(상기 CDR3는 전형적으로 9-15개 아미노산 잔기들을 포함하며 종종 FGCG 잔기 앞에 존재함);

[0091] (vi) 추가로 상기 래빗 항체 경쇄내에 함유된 FR4와 상동성이 있으며, 바람직하게는 상기 래빗 항체 경쇄 서열의 FR4와 아미노산 잔기가 최대 2-4개까지 상이한, 인간 경쇄 프레임워크 4 영역(FR4)을 선택하고, 상기 인간 FR4를 엔코딩하는 DNA 서열 또는 상기 인간 FR4의 상응하는 아미노 잔기들을 단계 (v) 이후에 획득된 상기 DNA 또는 아미노산 서열에 부착하는 단계; 및

[0092] (vii) 단계 (i) 내지 (vi)를 거쳐 얻은 인간화된 래빗 경쇄 서열을 엔코딩하는 DNA 또는 상기 서열을 함유하는 서열을 합성하는 단계; 또한 하기 단계들을 포함하는 래빗 중쇄 항체 서열로부터 인간화된 중쇄 항체 서열을 생산하기 위한 인간화 방법을 추가로 제공하고;

[0093] (i) 원하는 항원에 특이적인 래빗 항체로부터 래빗 중쇄 항체 서열을 획득하고, 프레임워크 1(FR1)의 개시부부터 프레임워크 3(FR3) 말단부까지 걸쳐 있는 아미노 잔기들을 확인하는 단계;

[0094] (ii) 상동성 조사, 예를 들어, FR1의 개시부부터 FR3의 말단부까지 걸쳐 있는 상기 래빗 중쇄 항체 아미노산 서열을 사용하여 인간 생식선 항체 서열을 함유한 라이브러리에 대한 BLAST 조사에 의해 상동성 조사를 수행하고, 상기 래빗 중쇄 항체 아미노산 서열에 대해 아미노산 수준에서 85%-90% 이상 상동성을 보유하고/하거나 바람직하게는 인간 중쇄 항체 서열을 함유한 상기 라이브러리내에 함유된 다른 서열에 관해 아미노산 수준에서 가장 높은 서열 동일성을 나타내는, 인간 중쇄 항체 서열을 확인하는 단계;

[0095] (iii) 상기 래빗 및 인간 중쇄 서열 둘 모두에서 FR1, FR2, FR3, CDR1, CDR2 영역에 상응하는 상기 중쇄 서열의 잔기들을 확인하고, 상기 선택된 상동성있는 인간 중쇄에 대하여 상기 래빗 항체의 이러한 분리된 영역들을 정렬하는 단계;

[0096] (iv) 상기 래빗 중쇄 CDR1 및 CDR2 영역내에 함유된 상응하는 선택성 결정 잔기와 상이한 상기 선택된 상동성있는 인간 중쇄 서열의 CDR1 및 CDR2 영역내에 함유된 하나 이상의 상기 아미노산 잔기들을 상기 래빗 중쇄 서열

의 CDR1 및 CDR2 영역들로 대체하여, DNA 또는 아미노산 서열을 삭제하고/거나, 상기 인간 중쇄 FR1 영역의 말단 1-3개의 아미노산을 상기 래빗 중쇄 FR1의 말단 1-3개의 아미노산으로 대체하거나 비대체하고/거나; 상기 인간 중쇄 프레임워크 2 영역의 말단 아미노산을 상기 래빗 중쇄 프레임워크 2의 말단 아미노산 잔기로 대체하거나 비대체하고/거나; 래빗 중쇄 CDR2의 말단으로부터 4번째 아미노산(전형적으로 트립토판)을 상응하는 인간 CDR2 잔기(전형적으로 세린)로 추가로 대체하거나 비대체하는 단계;

[0097] (v) 추가로 동일한 래빗 중쇄 항체 서열내에 함유된 래빗 중쇄 CDR3의 상응하는 아미노산 잔기들을 엔코딩하는 DNA 서열 또는 상기 아미노산 잔기들을 단계 (iv)에 의해 획득된 DNA 또는 아미노산 서열에 부착하는 단계(상기 CDR3는 전형적으로 5-19개 아미노산 길이이고 전형적으로 WGXXG 앞에 존재함);

[0098] (vi) 추가로 상기 래빗 중쇄 항체 서열에 대해 상동성있는(즉, 바람직하게는, 인간화된 래빗 항체 중쇄 서열내에 함유된 상기 FR4와 아미노산 잔기가 최대 4개까지 상이한) 인간 중쇄 프레임워크 4 영역(FR4)을 선택하고, 상기 선택된 상동성있는 인간 FR4를 엔코딩하는 DNA 서열 또는 상기 인간 FR4의 상응하는 아미노 잔기들을 단계 (v) 이후에 획득된 상기 DNA 또는 아미노산 서열에 부착하는 단계(흔히 상기 인간 FR4 DNA 또는 폴리펩티드 서열은 WGQGTILVTSS를 엔코딩하거나 이를 포함할 것임); 및

[0099] (vii) 단계 (i) 내지 (vi)을 거쳐 획득된 상기 인간화된 래빗 중쇄 서열을 엔코딩하는 DNA 또는 상기 중쇄 서열을 함유하는 아노산 서열을 합성하는 단계; 또한 상기 인간화된 경쇄 및 중쇄 중 하나 이상을 함유하는 핵산 서열 또는 폴리펩티드를 생산하기 위한 인간화 방법을 제공하며;

[0100] 또한 앞서 기재한 단계들에 따라서 생산된 하나 이상의 인간화된 경쇄 서열 및/또는 하나 이상의 인간화된 중쇄를 엔코딩하는 DNA 또는 상기 경쇄 서열 및/또는 중쇄를 함유하는 폴리펩티드를 포함하는, 인간화된 항체 또는 항체 단편을 엔코딩하는 DNA 또는 인간화된 항체 또는 항체 단편을 포함하는 폴리펩티드를 합성하기 위한 인간화 방법을 제공한다.

[0101] 본 발명은 추가로 상기 인간화된 항체 DNA 또는 폴리펩티드를 원하는 불변 도메인, 바람직하게는, 인간 불변 도메인에 부착하는 것 및/또는 카르복시 또는 아미노 말단에서 원하는 이펙터 모이어티, 예를 들어, 독소, 약물, 방사성핵종, 형광단, 효소, 사이토카인, 이송 서열, 예컨대, 신호 펩티드, 및 친화력 분리를 촉진하는 폴리펩티드에 대한 (직접 또는 간접) 부착을 고려한다.

[0102] 더 구체적인 구체예에서 본 발명은 TNF-알파 또는 IL-6에 관한 결합 특이성을 지니는 특이적인 인간화된 항체 및 이의 단편, 특히, 특이적인 에피토프 특이성 및/또는 기능적 특성을 지니는 인간화된 항체와 관련이 있다.

[0103] 본 발명의 한 구체예는 IL-6 또는 TNF-알파 및/또는 TNF-알파/TNFR 또는 IL-6/IL-6R 복합체에 결합할 수 있는 특이적인 인간화된 항체 및 이의 단편을 포함한다.

[0104] 본 발명의 또 다른 구체예는 50 피코몰(picomolar) 미만의 결합 친화력(Kds) 및/또는 10^{-4} s^{-1} 이하의 K_{off} 값을 지니는 인간화된 항체와 관련이 있다.

[0105] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 이러한 인간화된 항체 및 인간화된 항체 단편 및 버전(versions)은 래빗 면역 세포(B 림프구) 또는 덜 바람직하게는 원하는 항원에 특이적인 래빗 항체를 분비하는 하이브리도마에서 유래될 것이다. 또한, 인간화에 사용된 래빗 항체는 인간 생식선 항체 서열에 대한 이들의 상동성(서열 동일성)에 기초하여 추가로 선택될 수 있다. 이러한 항체들은 추가로 인간화 이후에 기능적 특성의 보유가 더 수월할 수 있는데, 그 이유는 본 발명의 인간화 방법에 사용될 때 더 적은 아미노산들이 변형되기 때문이다.

[0106] 본 발명의 추가 구체예는, 예를 들어, 래빗 면역 세포에 의해 분비된 항체에서 유래되는, 본 발명에 따라 생산된 인간화된 V_H , V_L 및 CDR 폴리펩티드를 함유하는, 예를 들어, IL-6 또는 TNF-알파에 특이적인, 본 발명에 따라 생산된 인간화된 항체 단편 및 상기 단편과 동일한 단편을 엔코딩하는 폴리뉴클레오티드를 비롯한, 원하는 항원, 예컨대, IL-6, TNF-알파 및/또는 TNF-알파/TNFR 또는 IL-6/IL-6R 복합체를 인지할 수 있는 신규한 항체 및 폴리펩티드 조성물의 생성에 있어서의 이러한 항체 단편과 이들을 엔코딩하는 폴리뉴클레오티드의 용도와 관련이 있다.

[0107] 본 발명은 또한 본 발명의 인간화된 래빗 항체와 단편, 예를 들어, 하나 이상의 기능성 모이어티 또는 검출가능 모이어티에 컨주게이션된 인간화된 항-TNF-알파 또는 항-IL-6 항체 및 이의 결합 단편의 컨주게이트를 고려하고 있다. 본 발명은 또한 상기 인간화된 항-TNF-알파, IL-6 또는 항-TNF-알파/TNFR 또는 항-IL-6/IL-6R 복합체 항체 및 이의 결합 단편을 제조하는 방법을 고려하고 있다. 한 구체예에서, 결합 단편은, 이로만 국한되는 것

은 아니지만, 인간화된 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv 및 scFv 단편을 포함한다.

[0108]

본 발명의 구체예는 추가로 특정 항원, 예를 들어, TNF-알파, IL-6 또는 이의 이상 발현과 연관된 질환 및 장애의 진단, 평가 및 치료를 위한 원하는 항원에 특이적인 본 발명의 인간화된 항체, 예를 들어, 인간화된 항-TNF-알파 또는 항-IL-6 항체의 용도와 관련이 있다. 본 발명은 또한 특정 항원, 예를 들어, IL-6, TNF-알파, 또는 이의 이상 발현과 연관된 질환 및 장애의 진단, 평가 및 치료를 위한 본 발명에 따라 인간화된 항체 단편, 예를 들어, 인간화된 항-TNF-알파 또는 항-IL-6 항체 단편의 용도를 고려하고 있다.

[0109]

본 발명의 다른 구체예는 재조합 숙주 세포, 바람직하게는, 2배체 효모, 예컨대, 2배체 피치아(Pichia) 및 다른 효모 균주에서 래빗 항체 서열로부터 유래된, 신규하고 개선된 인간화 프로토콜에 따라 생산된 인간화된 항체 및 인간화된 항체 단편의 생산과 관련이 있다.

도면의 간단한 설명

[0111]

도 1은 본 발명의 래빗 항체 인간화 프로토콜을 도식적으로 도시한 플로우 차트를 포함하고 있다.

도 2는 특정 대표 가변 경쇄 및 가변 중쇄 폴리펩티드 서열, 즉, 항원 특이적 래빗 항체 가변 경쇄 폴리펩티드 및 가변 중쇄 폴리펩티드 서열 및 인간 생식선 서열의 라이브러리에서 확인된 상동성있는 인간 서열 및 본 발명의 인간화 프로토콜을 사용하여 생산된 최종 인간화된 서열의 정렬을 포함하고 있다. 프레임워크 영역은 도면에서 FR1-FR4로 확인된다. 상보성 결정 영역(CDRs)은 CDR1-CDR3로 확인된다. 아미노산 잔기는 본 도면에 제시된 것과 같이 넘버링되어 있고 카바트(Kabat) 넘버링 체계를 따른다. 최초 래빗 서열은 본 도면과 본 명세서내에서 래빗 가변 경쇄와 가변 중쇄 폴리펩티드 서열에 관해 각각 RbtVL과 RbtVh로 지칭된다. 인간 생식선 서열의 라이브러리내에서 확인된 FR1의 개시부로부터 FR3의 말단부에 걸쳐 있는 가장 유사한 인간 생식선 항체 서열 3개가 래빗 서열 아래에 정렬되어 있다. 래빗 서열과 가장 유사한 것으로 간주되는 인간 서열은 상기 래빗 서열의 바로 아래에 있다. 본 발명의 인간화 방법의 이 예시에서, 가장 유사한 인간 생식선 서열은 경쇄의 경우 L12A이고 중쇄의 경우 3-64-04이다. 인간 CDR3 서열은 도시되어 있지 않다. 가장 가까운 인간 프레임워크 4 서열은 래빗 프레임워크 4 서열 아래에 정렬되어 있다. 수직선(vertical dashes)은 동일 위치에서 래빗 잔기와 하나 이상의 인간 잔기가 동일한 위치의 해당 잔기를 나타낸다. 굵은 잔기는 당해 위치에서의 인간 잔기가 동일한 위치에서의 래빗 잔기와 동일하다는 것을 나타낸다. 최종 인간화된 서열은 가변 경쇄와 가변 중쇄 서열에 대해 각각 VLh와 VHh로 호칭된다. 본 도면에서, 밑줄 그어진 잔기는 당해 잔기가 해당 위치에서 래빗 잔기와 동일하나 해당 위치에서 3개의 정렬된 인간 서열내의 인간 잔기와 상이하다.

도 3은 유사하게 IL-6 특이적 항체에서 유래된 동일한 모 래빗 가변 중쇄 및 경쇄 서열, 상동성있는 인간 생식선 서열, 및 본 발명의 인간화 방법을 사용하여 그것으로부터 생산된 2개의 인간화된 가변 중쇄 및 경쇄 서열의 정렬을 포함하고 있다. 구체적으로, 본 도면은 본래의 래빗 경쇄 및 중쇄 서열, 3개의 상동성있는 인간 생식선 서열 및 도면에서 "aggres" 및 "consrcv"로 지칭되는 2개의 인간화된 중쇄 및 2개의 인간화된 경쇄 서열을 포함하고 있다. 인간화된 "aggres" 및 "consrcv" 서열은 특이적인 래빗 프레임워크 잔기의 존재 또는 부재에 있어서 서로 상이하다는 것을 상기 정렬로부터 알 수 있다.

도 4는 본 발명의 인간화 절차를 사용하여 생산된 hIL-6와 TNF-알파에 특이적인 래빗 항체들에서 유래된 키메라 항체들 대 인간화된 항체들의 해리 상수를 비교한다.

도 5는 본 발명의 인간화 절차를 사용하여 생산된 특이적인 래빗 항-IL-6 항체로부터 유래된 상이한 인간화된 항체들에 의한 IL-6 의존성 T1165 세포 증식의 길항작용을 비교한 실험을 포함하고 있다.

도 6은 본 발명의 인간화 절차를 사용하여 생산된 특이적인 래빗 항-hIL-6 항체로부터 유래된 상이한 인간화된 항체에 의한 hIL-6 의존성 T1165 세포 증식의 길항작용을 비교한 실험을 포함하고 있다.

도 7은 래빗 항-hTNF-알파 항체로부터 유래된 키메라 항-TNF-알파 항체 내지 본 발명의 인간화 절차에 따라 생산된 상기 래빗 항-hTNF-알파 항체로부터 유래된 인간화 항체에 의한 hTNF-알파 의존성 세포독성의 길항작용을 비교한 실험을 포함하고 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0112]

바람직한 구체예들에 대한 상세한 설명

[0113]

정의

[0114]

본 발명은 기재된 특정 방법학, 프로토콜, 세포주, 동물종 또는 속 및 시약에 국한되지 아니하며, 경우에 따라, 달라질 수 있음이 이해되어야 한다. 또한 본원에 사용된 용어학은 단지 특정 구체예들을 기술하기 위한 목적으로 사용된 것이며, 첨부된 청구의 범위에 의해서만 제한될 본 발명의 영역을 제한하려는 의도로 사용된 것이 아님이 이해되어야 한다.

[0115]

본원에 사용된, 단수형 "a", "and", 및 "the"는 문맥에서 명백히 달리 명시하지 않는한 복수의 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "세포(a cell)"에 대한 설명은 복수의 그러한 세포를 포함하며 "단백질(the protein)"에 대한 설명은 하나 이상의 단백질과 당업계의 통상의 기술자에게 공지된 이의 균등물들에 대한 설명을 포함한다. 본원에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 명확하게 달리 지적하지 않는한 본 발명이 속한 기술 분야의 통상의 기술자에게 공통적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0116]

본원에 사용된, 용어 "억셉터(acceptor)" 및 "억셉터 항체" 또는 "본래(original)" 또는 "모(parent)" 항체는 본 발명에 따라서 래빗 항체 가변 서열로부터 인간화된 항체 서열을 생산하기 위해 사용된 서열을 제공하거나 상기 서열을 엔코딩하는 인간 항체 또는 핵산 서열을 의미한다. 전형적으로, 억셉터 항체는 하나 이상의 프레임워크 영역의 아미노산 서열의 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상 또는 100%를 제공할 것이다. 일부 구체예에서, 용어 "억셉터"는 불변 영역(들)을 제공하거나 이를 엔코딩하는 항체 또는 핵산 서열을 의미한다. 아직 또 다른 구체예에서, 용어 "억셉터"는 하나 이상의 프레임워크 영역 및 불변 영역(들)을 제공하거나 이를 엔코딩하는 항체 또는 핵산 서열을 의미한다. 특정 구체예에서, 용어 "억셉터"는 하나 이상의 프레임워크 영역의 아미노산 서열의 80% 이상, 바람직하게는, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상 또는 100%를 제공하거나 상기 서열을 엔코딩하는 인간 항체 또는 핵산 서열을 의미한다. 이 구체예에 따라서, 억셉터는 인간 항체의 하나 이상의 특정 위치에서 발생하지 않는 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 또는 10개 이상의 아미노산 잔기를 함유할 것이다. 억셉터 프레임워크 영역 및/또는 억셉터 불변 영역(들)은, 예를 들어, 생식선 항체 유전자, 성숙한 항체 유전자, 기능성 항체(예를 들어, 당업계에 잘 알려진 항체, 개발중인 항체, 또는 시중에서 구매가능한 항체)로부터 유래되거나 이로부터 획득될 수 있다.

[0117]

본원에 사용된, 용어 "항체" 및 "항체들"은 모노클로날 항체, 다중특이적(multispecific) 항체, 인간 항체, 인간화된 항체, 카멜화된(camelised) 항체, 키메라 항체, 단일쇄 Fvs(scFv), 단일쇄 항체, 단일 도메인 항체, Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, 이황화결합으로 연결된 Fvs(sdFv), 항-이디오타입(anti-idiotypic)(항-Id) 항체, 상기한 항체들 중 임의의 항체의 에피토프-결합 단편을 의미한다. 특히, 항체는 면역글로불린 분자와 면역글로불린 분자의 면역학적 활성 단편, 즉, 항원 결합 부위를 함유한 분자를 포함한다. 면역글로불린 분자는 임 유형(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 클래스(예를 들어, IgG1, IgG1, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 서브클래스일 수 있다. 강조한 바와 같이, 본 발명은 일반적으로 원하는 항원에 특이적인 래빗 도너 항체의 특정 잔기들과 상동성있는 인간 (억셉터) 항체 서열을 결합시킴으로써 생산된 인간화된 항체 및 인간화된 항체 단편과 관련이 있다.

[0118]

전형적인 항체는 2개의 경쇄와 쌍을 이룬 2개의 중쇄를 포함한다. 전장길이 중쇄는 약 50 kD 크기(대략적으로 446개 아미노산 길이)이고, 중쇄 가변 영역 유전자(약 116개 아미노산) 및 불변 영역 유전자에 의해 엔코딩된다. 본 발명에서, 단순히 엑손으로 지칭될 수 있으며 원하는 항원 특이성과 기능적 특성을 갖는 특정 CDR 잔기들을 함유하는 인간화된 가변 경쇄 및 인간화된 가변 중쇄 서열을 엔코딩하는 2개의 핵산 또는 유전자 성분들은 본질적으로 함께 융합되어 인간화된 가변쇄를 엔코딩하는 작제물을 생산하고, 그 결과 상기 작제물이 적절한 발현 시스템에서 발현될 때 인간화된 가변 영역의 발현이 야기된다.

[0119]

불변 영역이 존재하는 경우, 본 발명의 인간화된 항체는 인간 불변 영역을 함유할 것이다. 상이한 이소형, 예컨대, 알파, 감마(IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), 델타 엠실론, 및 뮤 서열의 중쇄 불변 영역을 엔코딩하는 상이한 불변 영역 유전자가 존재한다. 전장 길이 경쇄는 약 25 Kd 크기(대략적으로 214개 아미노산 길이)이고, 경쇄 가변 영역 유전자(약 110개 아미노산)와 카파 또는 람다 불변 영역 유전자에 의해 엔코딩된다. 경쇄 및/또는 중쇄의 가변 영역은 항원 결합에 관여하며, 불변 영역은 항체의 전형적인 이펙터 기능에 관여한다.

[0120]

본원에 사용된, 단백질로 구성된 물질(예를 들어, 단백질, 폴리펩티드, 및 펩티드, 예컨대, 항체)의 문맥에서 용어 "유사체(analog)"는 제 2의 단백질로 구성된 물질과 유사하거나 동일한 기능을 보유하나 상기 제 2의 단백질로 구성된 물질의 유사하거나 동일한 아미노산 서열을 반드시 포함하지 아니하는 단백질로 구성된 물질, 또는

상기 제 2의 단백질로 구성된 물질의 유사하거나 동일한 구조를 보유한 단백질로 구성된 물질을 지칭한다. 유사한 아미노산 서열을 갖는 단백질로 구성된 물질은 하기한 것들중 하나 이상을 충족시키는 제 2의 단백질로 구성된 물질을 지칭한다: (a) 제 2의 단백질로 구성된 물질의 아미노산 서열과 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 단백질로 구성된 물질; (b) 엄격한 조건하에서 5개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 10개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 15개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 20개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 25개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 40개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 50개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 60개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 70개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 80개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 90개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 100개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 125개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 또는 150개 이상의 연속된 아미노산 잔기의 제 2의 단백질로 구성된 물질을 엔코딩하는 뉴클레오티드 서열에 혼성화하는 뉴클레오티드 서열에 의해 엔코딩되는 단백질로 구성된 물질; 및 (c) 제 2의 단백질로 구성된 물질을 엔코딩하는 뉴클레오티드 서열과 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상 또는 100% 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 엔코딩되는 단백질로 구성된 물질. 제 2의 단백질로 구성된 물질과 유사한 구조를 지니는 단백질로 구성된 물질은 제 2의 단백질로 구성된 물질과 유사한 2차, 3차 또는 4차 구조를 지니는 단백질로 구성된 물질을 지칭한다. 단백질로 구성된 물질의 구조는, 이로부터 국한되는 것은 아니지만, 펩티드 시퀀싱, X-레이 결정학, 핵 자기 공명, 원편광 이색성 분광 분석, 및 결정학 전자 현미경(crystallo graphic electron microscopy)을 포함하는, 당업계의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0121]

2개의 아미노산 서열 또는 2개의 핵산 서열의 동일성 백분율을 결정하기 위해, 상기 서열은 최적의 비교를 위하여 정렬된다(예를 들어, 제 2 아미노산 또는 핵산 서열과의 최적 정렬을 위해 제 1 아미노산 또는 핵산 서열의 서열내에 갭(gaps)이 도입될 수 있다). 이후 상응하는 아미노산 위치 또는 뉴클레오티드 위치에서 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드가 비교된다. 제 1 서열내의 위치가 제 2 서열내의 상응하는 위치에서 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드에 의해 점유되는 경우, 당해 분자는 상기 위치에서 동일하다. 2 서열 간의 동일성 백분율은 당해 서열들에 의해 공유되는 동일한 위치의 갯수의 함수(즉, % 동일성 = 동일한 중첩 위치의 갯수/위치의 총 갯수 × 100%)이다. 한 구체예에서, 2개의 서열은 동일한 길이이다. 강조한 바와 같이, 본 발명의 인간화 방법에서 본 발명은 상응하는 "인간화된" 변이체를 유도하기 위해 사용되는 래빗 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 상응하는 가변 영역과 높은 서열 동일성 또는 상동성을 나타내는 인간 가변 영역을 선택한다. 전형적으로, 상기 선택된 인간 가변 영역은 CDR1 및 CDR2 영역을 함유하는 가변 영역의 특정된 부분에 걸쳐 상응하는 래빗 가변 서열과 80% 이상 또는 이를 초과하는 서열 동일성을 지닐 것이다. 이상적으로, 선택된 인간 가변 영역은 적절한 방법, 예컨대, BLAST 조사에 의해 결정된 인간 항체 가변 영역을 엔코딩하는 서열을 함유한 인간 생식선 서열의 집단 또는 라이브러리의 모든 다른 구성원들과 비교할 때 상기 래빗 가변 영역에 대해 가장 높은 상동성 또는 서열 동일성을 지닐 것이다. 또한, 본 발명의 인간화 방법에서 사용되는 바람직하거나 수위를 차지하는 후보자 래빗 항체는 인간 생식선 서열에 대한 이의 높은 상동성 또는 서열 동일성에 기초하여 (친화력 및/또는 기능성 특징들을 비교할 수 있는) 래빗 항체의 집단으로부터 선택될 수 있다. 이것은 바람직한 구체예에서 본 발명이 항원 표적, 예컨대, IL-6 상의 상이한 에피토프를 인지하는 상기 표적에 특이적인 다수(예를 들어, 10개 이상)의 고친화력의 항체를 야기시키는 것으로 확인된 B 세포 면역화 프로토콜을 사용하여 이의 모 항체를 생산 시킴으로써 가능하다. 일부 경우에 있어서, 이러한 동일성은 너무 중요하여 인간화된 항체와 모 항체가 인간화를 위해 전형적으로 사용되는 다른 동물들(예컨대, 설치류와 기니아 피그)과 대비하여 인간과 래빗 항체들 간의 높은 서열 동일성이 주어진 인간 환자에서 유사한 면역원성 특성을 지닐 수 있다.

[0122]

2개의 서열 간의 동일성 백분율의 결정은 또한 수학 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다. 2개의 서열의 비교를 위해 사용되는 수학 알고리즘의 바람직한, 비제한적인 일례는, 칼린과 알츠슐의 문헌[Karlin and Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:5873-5877]에서 수정된, 칼린과 알츠슐의 문헌[Karlin and Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87:2264-2268]의 알고리즘이다. 그러한 알고리즘은 알츠슐 등의 문헌[Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403]의 NBLAST와 XBLAST 프로그램에 통합되어 있다. BLAST 뉴클레오티드 조사가 본 발명의 핵산 분자에 상동성있는 뉴클레오티드 서열을 획득하기 위해 예를 들어, 스코어=100, 단어길이(wordlength)=12로 설정된 NBLAST 뉴클레오티드 프로그램 파라미터로 실행될 수 있다. BLAST 단백질 조사가 본 발명의 단백질 분자에 상동성있는 아미노산 서열을 획득하기 위해, 예를 들어, 스코어=50, 단어길이=3으로 설정된 XBLAST 프로그램 파라미터로 실행될 수 있다. 비교 목적을 위한 갭이 있는 정렬을 획득하기 위해, 갭이 있는(Gapped) BLAST가 알츠슐 등의 문헌[Altschul et al, 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-

3402]에 기재된 것과 같이 사용될 수 있다. 대안적으로, PSI-BLAST가 분자들 간의 거리 관계(Id.)를 검출하는 되풀이 되는 조사를 수행하는데 사용될 수 있다. BLAST, Gapped BLAST, 및 PSI-Blast 프로그램을 사용하는 경우, 각 프로그램(예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트 파라미터가 사용될 수 있다(예를 들어, NCBI 웹사이트 참조). 서열 비교를 위해 활용되는 수학 알고리즘의 또 다른 바람직한, 비제한적 일례는 마이어와 밀러[Myers and Miller, 1988, CABIOS 4:11-17]의 알고리즘이다. 그러한 알고리즘은 GCG 서열 정렬 소프트웨어 패키지의 일부인 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 포함되어 있다. 아미노산 서열을 비교하기 위한 ALIGN 프로그램을 사용할 때, PAM 120 웨이트 잔기 표, 12의 갭 길이 페널티, 및 4의 갭 페널티가 사용될 수 있다.

[0123]

2개의 서열 사이의 동일성 백분율은, 갭을 허용하거나 불허용하여, 상기 기법과 유사한 기법을 사용하여 결정될 수 있다. 동일성 백분율 계산시, 전형적으로 정확한 매치(matches)만 카운팅된다.

[0124]

본원에 사용된, 용어 "CDR"은 항체 가변 서열 내의 상보성 결정 영역을 의미한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역 각각에는 3개의 CDR이 존재하며, 이들은 가변 영역 각각에 대해 CDR1, CDR2 및 CDR3로 지정된다. 이러한 CDR들의 정확한 경계는 상이한 시스템에 따라서 서로 다르게 정의되어 왔다. 카바트[(Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) 및 (1991))]에 의해 기술된 시스템은 항체의 임의 가변 영역에 적용가능한 애매모호하지 않는 잔기 넘버링 체계를 제공할 뿐만 아니라, 상기 3개의 CDR을 규정하는 정확한 잔기 경계를 제공한다. 이러한 CDR은 카바트 CDR로 지칭될 수 있다. 초씨아와 동료연구자들[Chothia & Leska, J. Mol Biol. 196:901-917 (1987) 및 Chothia et al., Nature 342:877-883 (1989)]은 카바트 CDR 내부의 특정 하위-부분(sub-portions)이, 아미노산 서열 수준에서의 매우 큰 다양성을 지녔에도 불구하고, 거의 동일한 펩티드 골격 형태를 취한다는 것을 발견하였다. 이들 하위-부분은 L1, L2 및 L3 또는 H1, H2 및 H3로 지칭되며, 여기서 "L" 및 "H"는 각각 경쇄 및 중쇄 영역으로 지칭된다. 이러한 영역들은 초씨아 CDR로 지칭될 수 있으며, 이들은 카바트 CDR과 중첩되는 경계를 지닌다. 카바트 CDR과 중첩되는 CDR을 규정하는 다른 경계는 패드란과 맥칼럼의 문헌[Padlan (FASEB J. 9:133-139 (1995) 및 MacCallum (J Mol Biol 262(5):732-45 (1996))]에 기재되어 있다. 여전히 다른 CDR 경계 정의가 상기 시스템들 중 어느 하나를 엄격하게 따르지 아니할 수 있으나, 그럼에도 불구하고, 카바트 CDR과 중첩될 것이며, 그럼에도 불구하고 특별한 잔기 또는 잔기의 그룹 또는 심지어 전체 CDR이 유의미하게 항원 결합에 영향을 미치지 않는다는 예상 또는 실험적 발견에 비추어 CDR 경계 정의는 짧아지거나 길어질 수 있다. 본원에 사용된 방법은 이들 시스템들 중 어느 하나에 따라 정의된 CDR을 사용할 것이지만, 그럼에도 불구하고 바람직한 구체에는 카바트 또는 초씨아 규정 CDR을 사용한다. 하기한 것과 같이, 이러한 CDR은 "선택성 결정 잔기들"로 지칭된 항원 결합 또는 인식에 중요할 것으로 여겨지는 분리된(discrete) 잔기들을 함유한다.

[0125]

본 발명에서 "선택성 결정 잔기들"이라는 표현은 항원 인식 및/또는 항원 결합에 유의미하게 관여하는 것으로 여겨지는 래빗 가변 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드내에 함유된 특정 아미노산 잔기들을 지칭한다. 본 발명의 인간화 방법에서, 래빗 CDR 영역내의 이러한 선택성 결정 잔기들은 선택된 상동성있는 인간 가변 영역내의 상응하는 잔기와 래빗 CDR 잔기 모두를 비교하고 이러한 비교에 기초하여 추정되는 "선택성 결정 잔기들"을 확인함으로써 실험적으로 확인된다. 본질적으로 특별한 CDR 잔기는, 이러한 잔기가 카바트 넘버링 체계에 따라 상응하는 인간 CDR 잔기와 실질적으로 다르다면, 선택성 결정 잔기인 것으로 간주된다. 본원에서 "실질적으로(substantially)"는 래빗 및 인간 생식선 CDR 아미노산 잔기들 간의 유의미한 화학적 또는 구조적 차이, 예를 들어, 하전, 하전 대 비하전, 벌크한 측쇄 및 이와 유사한 것의 존재 또는 부재에서의 차이를 의미한다. 예를 들어, 래빗 CDR 아미노산 잔기가 벌크한 측쇄를 함유하고 상응하는 인간 CDR 아미노산 잔기가 그러한 측쇄를 함유하지 않으면, 상기 래빗 CDR 잔기는 선택성 결정 잔기인 것으로 간주될 것이고 인간화된 가변 영역에서 유지될 것이다. 또한, 래빗 가변 영역내의 CDR 아미노산 잔기가 염기성 아미노산이고 인간 CDR내의 상응하는 아미노산 잔기가 상기 염기성 아미노산 보다 산성인 아미노산 잔기이면, 상기 래빗 CDR내 잔기는 선택성 결정 잔기인 것으로 결정될 것이며 인간화된 가변 영역에 유지될 것이다. 반대로, 래빗 CDR내 CDR 잔기 및 인간 CDR내 상응하는 잔기 둘 모두가 산성이거나 둘 모두가 유사한 벌크한 측쇄를 함유하는 경우, 상기 잔기는 선택성 결정 잔기가 아닌 것으로 결정될 것이며 상기 인간 CDR 잔기는 인간화된 가변 영역에서 변형되지 아니할 것이다. 인간화된 가변 영역에서 유지되어야 하는 특정 래빗 CDR 잔기들을 선택하기 위해 본원의 인간화 방법에서 사용된 "선택성 결정" 잔기 또는 "비선택성 결정" 잔기로서 래빗 CDR 영역내 특정 잔기들을 분류하는 이러한 수단은 아미노산 치환 변형이 보존적인 것인지 아니면 비보존적인 것으로 간주될 수 있는지 여부를 결정하기 위한 단백질 돌연변이유발에 사용된 기준과 유사하다. 그러나, 본 발명이 전형적으로 항원 인식 및/또는 결합에 도움이 된다는 가정에 기초하여, 인간화된 가변 영역 폴리펩티드내의 그러한 선택성 결정 잔기 모두를 유지하지만, 이들 잔기 각각이, 일부 경우에 있어서, 특정 추정 선택성 결정 잔기가 인간화된 가변 영역을 함유한 항체의 항원 결합과 관련하여 비필수적인 상이한 인간화된 가변 쇠 변이체의 합성에 기초하여 결정될 수 있다는 것이 이해되어

야 한다. 예를 들어, 모 래빗 항체가 표적 항원에 대하여 매우 높은 항원 친화력을 갖는 경우, 추정되는 선택성 결정 잔기 모두의 유지는 바람직할 수 있는 항원 결합 인식 및 친화력을 보유한 인간화된 항체를 얻기 위해 비필수적일 수 있다. 이것은 상이한 인간화된 가변 영역 폴리펩티드를 합성함으로써 경험적으로 결정될 수 있다. 또한, 선택성 결정 잔기들로서 특정 CDR 잔기들의 확인은 선택된 상동성있는 인간 가변 영역의 특정 서열 또는 서열들에 따라서 달라지거나 달라지지 않을 수 있다.

[0126] "가변 영역" 또는 "VR"이라는 표현은 항원에 대한 항체의 결합에 직접적으로 관여하는 항체내 경쇄 및 중쇄 각 쌍 내의 도메인을 지칭한다. 각각의 중쇄는 한쪽 말단에 가변 도메인(V_H)을 지니며 후속하여 다수의 불변 도메인을 지닌다. 각각의 경쇄는 한쪽 말단에 가변 도메인(V_L)과 이의 다른쪽 말단에 불변 도메인을 지닌다; 경쇄의 불변 도메인은 중쇄의 첫번째 불변 도메인과 정렬되고, 경쇄 가변 도메인은 중쇄의 가변 도메인과 정렬된다.

[0127] "프레임워크 영역" 또는 "FR"이라는 표현은 항체의 경쇄 및 중쇄의 가변 영역 내부의 하나 이상의 프레임워크 영역을 지칭한다(하기 문헌 참조: Kabat, E. A. et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987)). 프레임워크 영역 또는 FR은 항체의 경쇄 및 중쇄의 가변 영역 내부에 포함된, CDR 사이에 개입된(interposed) 아미노산 서열 영역을 포함한다.

[0128] 본원에 사용된, "기준(canonical)" 잔기라는 표현은 초씨아 등의 문헌[Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-907 (1987); Chothia et al., J. Mol. Biol. 227:799 (1992), 상기 두 문헌 모두 본원에 참고문헌으로써 통합됨]에 정의된 것과 같은 특정 기준 CDR 구조를 규정하는 CDR 또는 프레임워크내 잔기를 지칭한다. 초씨아 등의 문헌에 따르면, 다수의 항체의 CDR의 중요한 부분은 아미노산 서열 수준에서의 매우 큰 다양성에도 불구하고 거의 동일한 펩티드 공격 형태를 갖는다. 각각의 기준 구조는 루프를 형성하는 아미노산 잔기의 연속된 세그먼트에 대해 소정 세트의 펩티드 골격 비틀림 각을 주로 정한다.

[0129] 본원에 사용된, 단백질로 구성된 물질(예를 들어, 단백질, 폴리펩티드, 및 펩티드, 예컨대, 항체)의 문맥에서 "유도체"라는 표현은 아미노산 잔기 치환, 결실, 및/또는 부가의 도입으로 변형된 아미노산 서열을 포함하는 단백질로 구성된 물질을 지칭한다. 본원에서 사용된 "유도체"라는 표현은 변형된, 즉, 단백질로 구성된 물질에 임의 유형의 분자의 공유결합성 부착에 의해 변형된 단백질로 구성된 물질을 지칭한다. 이로만 국한되는 것은 아니나, 예를 들어, 항체는, 예를 들어, 당쇄제거(aglycosylation), 당화(glycosylation), 아세틸화, 폐길화, 인산화, 아마이드화, 공지의 보호/차단 기에 의한 유도체화, 단백질가수분해성 절단, 세포내 리간드 또는 기타 단백질에 연결 등에 의해 변형될 수 있다. 바람직하게는, 항체는 비당화된다. 단백질로 구성된 물질의 유도체는, 특이적 화학적 절단, 아세틸화, 포밀화, 투니카마이신(tunicamycin)의 대사 합성 등을 포함하나, 이로만 국한되는 것은 아닌, 당업계의 통상의 기술자에게 공지된 기법들을 사용하여 화학적 변형에 의해 생산될 수 있다. 또한, 단백질로 구성된 물질의 유도체는 하나 이상의 비고유(non-classical) 아미노산을 함유할 수 있다. 단백질로 구성된 물질의 유도체는 이것이 유래된 단백질로 구성된 물질과 유사 또는 동일한 기능을 보유한다.

[0130] 본원에 사용된, "장애" 또는 "질환"이란 표현은 환자의 상태에 관해 호환적으로 사용된다.

[0131] 본원에 사용된, "도너" 또는 "도너 항체"라는 표현은 하나 이상의 CDR을 제공하는 항체를 지칭한다. 바람직한 구체예에서, 도너 항체는 프레임워크 영역이 획득되거나 유래된 항체와 상이한 종으로부터의 항체이다. 인간화된 항체의 문맥에서, 용어 "도너 항체"는 하나 이상의 CDR을 제공하는 비인간(래빗) 항체를 지칭한다.

[0132] 본원에 사용된, "유효량"이라는 표현은 장애 또는 이의 하나 이상의 증상의 극심도 및/또는 지속시간을 감소시키거나, 장애의 발달을 막거나, 장애의 퇴행을 초래하거나, 장애와 연관된 하나 이상의 증상의 재발, 발달, 개시 또는 진행을 방지하거나, 장애를 검출하거나, 또 다른 치료제(예를 들어, 예방 또는 치료제)의 예방 또는 치료 효과(들)을 증강 또는 개선시키는데 충분한 치료제의 양을 의미한다.

[0133] 본원에 사용된, "에피토프"라는 표현은 동물, 바람직하게는, 포유동물, 및 가장 바람직하게는, 인간에서 항원성 또는 면역원성 활성을 지니는 폴리펩티드 또는 단백질의 단편을 지칭한다. 면역원성 활성을 지니는 에피토프는 동물에서 항체 반응을 개시시키는 폴리펩티드 또는 단백질의 단편이다. 항원성 활성을 지니는 에피토프는, 항체가 당업계의 통상의 기술자에게 잘 알려진 임의의 방법, 예를 들어, 면역검정에 의해 결정된 것과 같이 면역 특이적으로 결합하는, 폴리펩티드 또는 단백질의 단편이다. 항원성 에피토프는 반드시 면역원성일 필요는 없다. 언급한 것과 같이, 본 발명은 바람직하게는 항원 표적상의 소정 범위의 상이한 에피토프에 대하여 높은 친화력을 야기시키는 것으로 확인된 클로날 B 세포 면역화 접근법을 사용하여 특이 표적 항원에 대하여 래빗 항체를 생산한다.

- [0134] 본원에 사용된, "융합 단백질"이라는 표현은 제 1 단백질 또는 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편, 유사체 또는 유도체의 아미노산 서열, 및 이중성 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드(즉, 제 1 단백질 또는 이의 단편, 유사체 또는 유도체와 상이한 제 2 단백질 또는 폴리펩티드 또는 이의 단편, 유사체 또는 유도체)의 아미노산 서열을 포함하는 (항체를 포함하나, 이로만 국한되지 않는) 폴리펩티드 또는 단백질을 지칭한다. 한 구체예에서, 융합 단백질은 이중성 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드에 융합된 예방제 또는 치료제를 포함한다. 이 구체예에 따라서, 이중성단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드는 상이한 유형의 예방제 또는 치료제이거나 아닐 수 있다. 예를 들어, 면역조절 활성을 지니는 2개의 상이한 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드는 함께 융합되어 융합 단백질을 형성할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 융합 단백질은 이중성 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드에 융합되기 전에 본래의 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드의 활성에 비해 개선된 활성을 보유하거나 지닌다.
- [0135] 본원에 사용된, "단편"이라는 표현은 또 다른 폴리펩티드 또는 단백질의 아미노산 서열의 5개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 10개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 15개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 20개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 25개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 40개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 50개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 60개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 70개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 80개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 90개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 100개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 125개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 150개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 175개 이상의 연속된 아미노산 잔기 이상, 200개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 또는 250개 이상의 연속된 아미노산 잔기의 아미노산 서열을 포함하는 (항체를 포함하나 이로만 국한되지 않는) 펩티드 또는 폴리펩티드를 지칭한다. 특정 구체예에서, 단백질 또는 폴리펩티드의 단편은 당해 단백질 또는 폴리펩티드의 하나 이상의 기능을 보유한다.
- [0136] 본원에 사용된, 표현 "기능성 단편"은 제 2의, 상이한 폴리펩티드 또는 단백질의 아미노산 서열의 5개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 10개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 15개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 20개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 25개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 40개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 50개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 60개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 70개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 80개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 90개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 100개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 125개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 150개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 175개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 200개 이상의 연속된 아미노산 잔기, 또는 250개 이상의 연속된 아미노산 잔기의 아미노산 서열을 포함하는 (항체를 포함하나, 이로만 국한되지 않는) 펩티드 또는 폴리펩티드를 지칭하며, 여기서 상기 폴리펩티드 또는 단백질은 제 2의, 상이한 폴리펩티드 또는 단백질의 하나 이상의 기능을 보유한다. 특정 구체예에서, 폴리펩티드 또는 단백질의 단편은 당해 단백질 또는 폴리펩티드의 기능들 중 2, 3, 4, 또는 5개 이상의 기능을 보유한다. 바람직하게는, 특정 항원에 면역특이적으로 결합하는 항체의 단편은 당해 항원에 면역특이적으로 결합하는 활성을 보유한다.
- [0137] 본원에 사용된, "생식선 항체 유전자" 또는 "유전자 단편"이라는 표현은 특정 면역글로불린의 발현을 위한 유전자 재배열 및 돌연변이를 초래하는 성숙 과정을 겪지 않은 비-림프구성 세포에 의해 엔코딩된 면역글로불린 서열을 지칭한다. (예를 들어, 하기 문헌 참조: Shapiro et al., Crit Rev. Immunol. 22(3): 183-200 (2002); Marchalonis et al., Adv Exp Med Biol. 484:13-30 (2001)). 본 발명의 다양한 구체예에 의해 제공된 이점들 중 하나는 생식선 항체 유전자가 성숙한 항체 유전자보다 당해 종내의 개체들의 특징적인 필수 아미노산 서열 구조를 보존할 가능성이 더 높고, 그에 따라 당해 종내에서 치료학적으로 사용될 때 외래 공급원에서 유래된 서열 구조를 인지할 가능성이 더 낮다는 인식으로부터 나온다.
- [0138] 본원에 사용된, "핵심(key)" 잔기라는 표현은 항체, 특히 인간화된 항체의 결합 특이성 및/또는 친화력에 대해 더 큰 영향을 미치는 가변 영역내의 특별한 잔기들을 지칭한다. 이것은 앞에서 언급한 선택성 결정 잔기를 포함하며, 추가로, 하기한 것 중 하나 이상을 포함하나, 이로만 국한되는 것은 아니다: CDR에 인접한 잔기, 잠재적인 당화 부위(N- 또는 O-당화 부위일 수 있음), 회귀 잔기, 항원과 상호작용할 수 있는 잔기, CDR과 상호작용할 수 있는 잔기, 기준 잔기, 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이의 접촉(contact) 잔기, 베니에르(Vernier) 영역 내부의 잔기, 및 초씨아 정의에 따른 가변 중쇄 CDR1과 카바트 정의에 따른 제 1 중쇄 프레임워크 사이에 중첩되는 영역내의 잔기.
- [0139] 본원에 사용된, 표현 "중양 괴사 인자-알파" 또는 (TNF-알파) 또는 TNF-알파는 GenBank 단백질 접근 번호 CAA26669(homo sapiens TNF-alpha)로 가용한 하기 233개 아미노산 서열 뿐만 아니라, 이 TNF- α 아미노산 서열의 임의의 프리-프로, 프로-, 성숙, 가용성, 및/또는 막-결합 형태를 비롯한, 이 서열의 돌연변이체(mutations), 스플라이싱 변이체, 오로쏘로그(orthologues), 상동체 및 변이체를 포함한다:

MSTESMIRDVELAEALPKKTGGPQGSRRCLFLSLFSFLIVAGATTFLCL
LHFGVIGPQREEFPRDLSLISPLAQAVRSSSRTPSDKPVAVHVVANPQAEGQLQ
WLNRRANALLANGVELRDNLVVPSEGLYLIYSQVLFKGQGCSTHVLTLTHT
ISRIAVSYOTKVNLLSAIKSPCORETPEGAEAKPWYEPIYLGGVFQLEKGDRLS
AEINRPDYLDFAESGQVYFGIAL (SEQ ID NO: 1)

[0140]

[0141]

본원에서 "인터루킨-6" 또는 (IL-6)라는 표현은 GenBank 단백질 접근 번호 NP_000591로 가용한 하기 212개 아미노산 서열 뿐만 아니라, 이 IL-6 아미노산 서열의 임의의 프리-프로, 프로- 및 성숙 형태를 비롯한, 이 서열의 돌연변이체 및 대립유전자 변이체를 포함하는 변이체를 포함한다:

MNSFSTSAFGPVAFSLGLLLVLPAAFPAPVPPGEDSKDVAAPHRQPLTSSERID
KQIRYILDGISALRKETCNKSNMCESSKEALAENNLNLPKMAEKDGCFSQSGF
NEETCLVKIITGLLEFEVYLEYLQNRFSSEEQARAVQMSTKVLIQFLQKKAK
NLDAITTPDPTTNASLLTKLQAQNQWLQDMTTHLILRSFKEFLQSSLRALRQ
M (SEQ ID NO: 2)

[0142]

[0143]

본원에서 "교배 능력있는 효모종"이라는 표현은 배양물내에서 안정하게 유지될 수 있는 임의의 2배체(diploid) 효모를 포괄적으로 포함하려는 의도이다. 그러한 효모종들은 반수체 및 2배체 형태로 존재한다. 2배체 세포는, 적절한 조건하에서, 2배체 형태로 무수히 많은 세대로 증식할 수 있다. 2배체 세포는 또한 반수체 세포를 형성하기 위해 포자를 형성할 수 있다. 또한, 순차적인 교배는 영양요구성 2배체의 추가 교배를 통해 4배체(tetraploid) 균주를 초래할 수 있다. 본 발명에서, 2배체 또는 다배체 효모 세포는 바람직하게는 교배 또는 스펜도플라스트 융합에 의해 생산된다.

[0144]

본 발명의 한 구체예에서, 교배 능력있는 효모는 아릭시오지마속(Arxiozyma); 아스코보트리오지마속(Ascobotryozyma); 시테로미세스속(Citeromyces); 데바리오미세스속(Debaryomyces); 텍케라속(Dekkera); 에레모테시움속(Eremothecium); 이사첸키아속(Issatchenkia); 카자흐스탄리아속(Kazachstania); 글루이베로미세스속(Kluyveromyces); 코다마에아속(Kodamaea); 로테로미세스속(Lodderomyces); 마키소렌(Pachysolen); 피치아(Pichia); 사카로미세스(Saccharomyces); 사턴니스포라속(Saturnispora); 테트라피시스포라속(Tetrapisispora); 토루라스포라속(Torulaspora); 윌리옵시스속(Williopsis); 및 자이코사카로미세스속(Zygosaccharomyces)을 포함하는 사카로미세타세과(Saccharomycetaceae family)의 일원이다. 본 발명에 잠재적으로 유용한 다른 유형의 효모는 야로위아(Yarrowia), 로도스포리디움(Rhodospiridium), 칸디다(Candida), 한세눌라(Hansenula), 필로바시움(Filobasium), 필로바시델라(Filobasidella), 스포리디오볼루스(Sporidiobolus), 불러라(Bullera), 류코스포리디움(Leucosporidium) 및 필로바시델라(Filobasidella)를 포함한다.

[0145]

본 발명의 바람직한 구체예에서, 교배 능력있는 효모는 피치아속(Pichia)의 일원이다. 본 발명의 더 바람직한 구체예에서, 피치아속(Pichia)의 교배 능력있는 효모는 하기 종들 중 어느 하나이다: 피치아 파스토리스(*Pichia pastoris*), 피치아 메타놀리카(*Pichia methanolica*), 및 한세눌라 폴리모르파(*Hansenula polymorpha*) (피치아 안구스타(*Pichia angusta*)). 본 발명의 특히 바람직한 구체예에서, 피치아속(*Pichia*)의 교배 능력있는 효모는 피치아 파스토리스(*Pichia pastoris*) 종이다.

[0146]

본원에서 "반수체 효모 세포"라는 표현은 이의 정상 유전체(염색체) 상보체(complement)의 유전자 각각의 단일 복제본을 갖는 효모 세포를 지칭한다.

[0147]

본원에서 "2배체 효모 세포"라는 표현은 이의 정상 유전체(염색체) 상보체의 하나 이상의 복제본을 갖는 효모 세포를 지칭한다

[0148]

본원에서 "2배체 효모 세포"라는 표현은 이의 정상 유전체(염색체) 상보체의 유전자 모두의 복제본(대립유전자) 2개를 갖는 효모 세포를 지칭하며, 이 세포는 반수체 세포 2개의 융합(교배) 과정에 의해 전형적으로 형성된다.

[0149]

본원에서 "4배체 효모 세포"라는 표현은 이의 정상 유전체(염색체) 상보체의 유전자 모두의 복제본(대립유전자) 4개를 갖는 효모 세포를 지칭하며, 이 세포는 반수체 세포 2개의 융합(교배) 과정에 의해 전형적으로 형성된다. 4배체는 2개, 3개, 또는 4개의 상이한 카세트를 지닐 수 있다. 그러한 4배체는 동형접합 이주성

(heterothallic) a/알파 및 알파/알파 또는 a/a 2배체를 선택적으로 교배함으로써 *S. 세레비시아*에서 획득될 수 있고 영양요구성 2배체를 획득하기 위해 반수체를 순차적으로 배양함으로써 피치아(Pichia)에서 획득될 수 있다. 예를 들어, [met his] 반수체를 [ade his] 반수체와 교배하여 2배체 [his]를 획득할 수 있고; [met arg] 반수체를 [ade arg] 반수체와 교배하여 2배체 [arg]를 획득할 수 있고; 이후 2배체 [his] x 2배체 [arg]로 4배체 원영양주(protothroph)를 획득할 수 있다. 2배체 세포의 이점 및 용도에 관한 설명이 4배체 세포에도 적용될 수 있다는 것은 당업계의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다.

[0150] 표현 "효모 교배"는 2개의 반수체 효모 세포를 자연적으로 융합시켜 하나의 2배체 효모 세포를 형성시키는 과정을 지칭한다.

[0151] 본원에서 "감수분열"이라는 표현은 2배체 효모 세포가 4개의 반수체 포자 생성물을 형성하기 위해 감소성 분열을 겪는 과정을 지칭한다. 각각의 포자는 이후 발아하고 세포 무성적으로 성장하는 세포주인 반수체를 형성할 수 있다.

[0152] 본원에서 "선택 마커"라는 표현은 선택 마커가 유전자 또는 유전자 단편임을 의미하는데, 상기 유전자 또는 유전자 단편은, 예를 들어, 형질변환(transformation) 사건을 통해, 이와 같은 유전자를 받아들이는 세포에 대하여 성장 표현형(물리적 성장 특성)을 부여한다. 선택 마커는 선택 마커 유전자를 받지 못한 세포가 성장할 수 없는 제한 성장 배지에서 세포가 생존 및 성장하게 한다. 선택 마커 유전자는 일반적으로 몇가지 유형으로 분류되는데, 양성 선택 마커 유전자, 예컨대, 2개의 ts 돌연변이체가 교배되거나 한 ts 돌연변이체가 형질변환 될 때, 항생제 또는 다른 약물, 온도에 대한 내성을 세포에 부여하는 유전자; 음성 선택 마커 유전자, 예컨대, 생합성 유전자를 갖지 못한 모든 세포에게 요구되는 특정 영양분이 없는 배지에서 성장하는 능력을 세포에 부여하는 생합성 유전자, 또는 야생형 유전자를 갖지 못한 세포는 성장하지 못하게 만드는 능력을 부여하는 돌연변이된 생합성 유전자 등으로 분류된다. 적합한 마커는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 하기한 것들을 포함한다: ZEO; G418; LYS3; MET1; MET3a; ADE1; ADE3; URA3; 기타 등등.

[0153] 본원에서 "발현 벡터"라는 표현은 표적 숙주 세포내부의 외래 단백질의 발현을 위한 조절을 촉진하는 엘리먼트를 함유한 DNA 벡터를 지칭한다. 편의상, 서열의 조작 및 형질변환을 위한 DNA의 생산은 박테리아 숙주, 예를 들어, *E. coli*에서 제일 먼저 실행되고, 일반적으로 벡터는 박테리아 복제 기점 및 적절한 박테리아 선택 마커를 포함하는, 그러한 조작을 용이하게 하는 서열을 포함할 것이다. 선택 마커는 제한 배양 배지내에서 성장되는 형질변환된 숙주 세포의 생존 또는 성장을 위해 필요한 단백질을 엔코딩한다. 선택 유전자를 함유한 벡터로 형질변환된 숙주 세포는 배양 배지에서 생존하지 못할 것이다. 전형적인 선택 유전자는 (a) 항생제 또는 다른 독소에 대한 내성을 부여하거나, (b) 영양요구성 결핍을 보충하거나, (c) 복합 배지로부터 활용할 수 없는 중요한 영양분을 공급하는 단백질을 엔코딩한다.

[0154] 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 발현 벡터는 형질변환된 효모 균주를 식별하기 위한 선택가능한 영양요구성 또는 약물 마커를 포함하는, 효모 특이적 서열을 추가로 포함한다. 약물 마커는 효모 숙주 세포에서 벡터의 복제수를 증폭시키기 위해 추가로 사용될 수 있다.

[0155] 관심있는 폴리펩티드를 코딩하는 서열은 효모 세포내에서 당해 폴리펩티드의 발현을 위해 제공되는 전사 및 번역 조절 서열에 작동가능하게 연결된다. 이러한 벡터 성분들은, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 하기 성분들 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 인핸서 엘리먼트, 프로모터, 및 전사 종결 서열. 폴리펩티드의 분비를 위한 서열, 예를 들어, 신호 서열 등이 또한 포함될 수 있다. 효모 복제 기점은, 발현 벡터가 종종 효모 유전체내로 통합되기 때문에, 선택적이다.

[0156] 본 발명의 한 구체예에서, 관심있는 폴리펩티드는 효모 2배체 세포로부터 당해 폴리펩티드의 최적화된 분비를 제공하는 서열에 작동가능하게 연결되거나, 이에 융합된다.

[0157] 핵산 서열과 연계하여 "작동가능하게 연결된"이라는 표현은 이러한 서열이 각각 또 다른 서열과 기능적인 관계에 놓여진다는 것을 의미한다. 예를 들어, 신호 서열을 엔코딩하는 DNA는, 당해 폴리펩티드의 분비에 참여하는 전구단백질로서 발현된다면, 폴리펩티드에 관한 DNA에 작동가능하게 연결될 수 있고; 프로모터 또는 인핸서가 당해 서열의 전사에 영향을 준다면 코딩 서열에 작동가능하게 연결된다. 일반적으로, "작동가능하게 연결된"은 연결된 DNA 서열이 연속되어 있으며, 분비 선도 서열의 경우, 연속되어 있고 해독틀내에 존재한다는 것을 의미한다. 그러나, 인핸서는 반드시 연속될 필요가 없다. 연결은 편리한 제한 부위 또는 대안적으로 당업계의 통상의 기술자에게 친숙한 PCR/재조합 방법을 통해 라이게이션됨으로써 달성된다(Gateway^R Technology; Invitrogen, Carlsbad California). 그러한 부위가 존재하지 않는 경우, 합성 올리고뉴클레오타이드 어댑터 또는

링커는 관행에 따라 사용된다.

- [0158] "프로모터"라는 표현은 이들이 작동가능하게 연결된 특정 핵산 서열의 전사 및 번역을 조절하는 구조 유전자의 개시 코돈에 대해 상류(5')에 위치한 비번역 서열(일반적으로 약 100 내지 1000bp 이내)을 지칭한다. 그러한 프로모터는 하기 몇몇 부류에 속한다: 유도성(inducible), 구성성(constitutive), 및 억제성(repressible) 프로모터(리프레서의 부재에 반응하여 전사 수준을 증가시킴). 유도성 프로모터는 배양 조건에서의 일부 변화, 예를 들어, 영양분의 존재 또는 부재 또는 온도에서의 변화에 반응하여 이들의 조절하에 있는 DNA로부터 전사 수준 증가를 개시시킬 수 있다.
- [0159] 효모 프로모터 단편은 또한 발현 벡터의 효모 유전체내의 동일 부위내로의 상동성 재조합 및 통합을 위한 부위로서 역할할 수 있고; 대안적으로, 선택 마커는 상동성 재조합을 위한 부위로서 사용된다. 피치아(Pichia) 형질변환은 문헌[Cregg et al. (1985) *Mol. Cell. Biol.* **5**:3376-3385]에 기재되어 있다.
- [0160] 피치아(Pichia)로부터의 적합한 프로모터의 일례는 AOX1 프로모터(Cregg et al. (1989) *Mol. Cell. Biol.* **9**:1316-1323); ICL1 프로모터(Menendez et al. (2003) *Yeast* **20**(13): 1097-108); 글리세르알데히드-3-포스페이트 디하이드로게나아제 프로모터(GAP)(Waterham et al. (1997) *Gene* **186**(1):37-44); 및 FLD1 프로모터(Shen et al. (1998) *Gene* **216**(1):93-102)을 포함한다. GAP 프로모터는 강한 구성성 프로모터이고 AOX와 FLD1 프로모터는 유도성이다.
- [0161] 다른 효모 프로모터는 ADHI, 알코올 디하이드로게나아제 II, GAL4, PHO3, PHO5, Pyk, 및 이들로부터 유래된 키메라 프로모터를 포함한다. 추가적으로, 비-효모 프로모터, 예컨대, 포유동물, 곤충, 식물, 파충류, 양서류, 바이러스, 및 조류 프로모터가 본 발명에서 사용될 수 있다. 전형적으로 대부분의 프로모터는 포유동물 프로모터(유력하게는 발현된 유전자에 내생성임)를 포함하거나 효모 시스템에서 효율적인 전사를 제공하는 효모 또는 바이러스 프로모터를 포함할 것이다.
- [0162] 관심있는 폴리펩티드는 직접적으로, 뿐만 아니라, 이중성 폴리펩티드, 예를 들어, 성숙한 단백질 또는 폴리펩티드의 N-말단에 특이 절단 부위를 갖는 신호 서열 또는 다른 폴리펩티드와의 융합 폴리펩티드로서 재조합적으로 생산될 수 있다. 일반적으로, 신호 서열은 벡터의 성분이거나, 벡터내로 삽입된 폴리펩티드 코딩 서열의 일부 분일 수 있다. 선택된 이중성 신호 서열은 바람직하게는 숙주 세포내부에서 가용한 표준 경로들 중 하나를 통해 인지되고 가공되는 서열이다. *S. 세레비시에* 알파 인자 프리-프로 신호는 *P. 패스토리스*로부터의 다양한 재조합 단백질의 분비에 효과적인 것으로 입증되었다. 다른 효모 신호 서열은 교배 인자 알파 신호 서열, 인버타제 신호 서열, 및 다른 분비 효모 폴리펩티드에서 유래된 신호 서열을 포함한다. 추가적으로, 이러한 신호 펩티드 서열은 2배체 효모 발현 시스템에서 증강된 분비를 제공하기 위해 조작될 수 있다. 관심있는 다른 분비 신호는 또한 포유동물 신호 서열을 포함하며, 상기 신호 서열은 분비되는 단백질에 이중성이거나, 분비되는 단백질에 대해 본래의 서열일 수 있다. 신호 서열은 프리-펩티드 서열을 포함하고, 일부 경우에 있어서, 프로펩티드 서열을 포함할 수 있다. 면역글로불린 쇄에서 발견된 신호 서열, 예를 들어, K28 프리프로톡신 서열, PHA-E, FACE, 인간 MCP-I, 인간 혈청 알부민 신호 서열, 인간 Ig 중쇄, 인간 Ig 경쇄 등을 포함하는, 그러한 다수의 신호 서열이 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 하기 문헌 참조: Hashimoto et. al. *Protein Eng* **11**(2) 75 (1998); 및 Kobayashi et. al. *Therapeutic Apheresis* **2**(4) 257 (1998).
- [0163] 전사는 전사 활성인자 서열을 벡터내로 삽입함으로써 증가될 수 있다. 이러한 활성인자는 일반적으로 약 10 내지 300 bp의 DNA의 시스-작용(cis-acting) 엘리먼트이고, 이의 전사를 증가시키기 위해 프로모터에 작용한다. 전사 인핸서는 상대적 배향과 독립된 위치로 존재하며, 인트론 내부를 비롯한 그 자체의 코딩 서열 내부에서, 전사 단위에 대해 5'과 3'에서 발견된다. 인핸서는 코딩 서열에 대해 5' 또는 3' 위치에서 발현 벡터내에서 스플라이싱될 수 있으나, 바람직하게는 프로모터로부터 5' 위치에 자리한다.
- [0164] 진핵생물 숙주 세포에 사용되는 발현 벡터는 또한 전사 종결을 위해 필요한 서열 및 mRNA를 안정화하기 위해 필요한 서열을 함유할 수 있다. 그러한 서열은 진핵생물 또는 바이러스 DNA 또는 cDNA의 비번역 영역내에서, 3'으로부터 번역 종결 코돈까지 흔히 가용하다. 이러한 영역은 mRNA의 비번역 부분내에서 폴리아데닐화된 단편으로 전사되는 뉴클레오타이드 세그먼트들을 함유한다.
- [0165] 하나 이상의 상기 나열된 성분들을 함유한 적합한 벡터의 작제는 표준 라이게이션 기법 또는 PCR/재조합 방법을 사용한다. 분리된 플라스미드 또는 DNA 단편은 절단되고, 재단되며, 필요한 플라스미드를 생성시키기 위해 요망되는 형태로 또는 재조합 방법을 통해 재결합된다. 작제된 플라스미드내에 올바른 서열을 확증하기 위한 분석을 위해, 라이게이션 혼합물이 숙주 세포를 형질변환시키는데 사용되며, 성공적인 형질변환체는, 적절한

경우, 항생제 내성(예를 들어, 앰피실린 또는 제오신)에 의해 선택된다. 형질변환체로부터의 플라스미드가 제조되고, 제한효소 엔도뉴클레아제 절단에 의해 분석되고/되거나 서열분석된다.

[0166] 단편의 절단 및 라이게이션을 위한 대안책으로써, att 부위 및 재조합 효소에 기초한 재조합 방법이 DNA 서열을 벡터내로 삽입하는데 사용될 수 있다. 그러한 방법은, 예를 들어, 문헌[Landy (1989) Ann.Rev.Biochem. 58:913-949]에 기재되어 있으며; 당업계의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 그러한 방법은 람다 및 E.coli-엔코딩된 재조합 단백질의 혼합체에 의해 매개된 세포간 DNA 재조합을 사용한다. 재조합은 상호작용하는 DNA 분자상의 특이 부착(att) 부위들 사이에 일어난다. att 부위에 대한 상세한 설명은, 문헌[Weisberg and Landy (1983) Site-specific Recombination in Phage Lambda, in Lambda II, Weisberg, ed.(Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Press), pp.211-250]을 참조하라. 재조합 부위들의 측면에 접한(flanking) DNA 세그먼트는 뒤바뀌어(switched), 재조합 후, 상기 att 부위는 각각의 모 벡터에 의해 제공된 서열로 구성된 하이브리드 서열이 된다. 재조합은 임의 토폴로지(topology)의 DNA 사이에서 일어날 수 있다.

[0167] Att 부위는 관심있는 서열을 적절한 벡터내로 라이게이션시키는 단계; 특이 프라이머의 사용을 통해 att B 부위를 함유하는 PCR 생성물을 생성시키는 단계; att 부위를 함유하는 적절한 벡터내로 클로닝된 cDNA 라이브러리를 생성시키는 단계 등에 의해 관심있는 서열내로 도입될 수 있다.

[0168] 본원에 사용된, 폴딩은 폴리펩티드와 단백질의 3차원 구조를 지칭하며, 여기서 아미노산 잔기들 간의 상호작용은 당해 구조를 안정화시키는 작용을 한다. 비공유결합성 상호작용이 구조 결정에 중요하지만, 일반적으로, 관심있는 단백질은 2개의 시스테인 잔기들에 의해 형성된 분자내- 및/또는 분자간 공유결합성 이황화결합을 지닐 것이다. 천연적으로 생성되는 단백질과 폴리펩티드 또는 이의 유도체와 변이체의 경우, 적당한 폴딩은 전형적으로 최적의 생물학적 활성을 야기시키고, 활성, 예를 들어, 리간드 결합, 효소 활성 등에 대한 검정으로 간편하게 모니터링될 수 있는 배열이다.

[0169] 일부 경우에 있어서, 예를 들어, 요망되는 생성물이 합성 기원인 경우, 생물학적 활성에 근거한 검정은 의미가 적을 것이다. 그러한 분자의 적당한 폴딩은 물리적 특성, 에너지적 고려사항, 모델링 연구 등에 기초하여 결정될 수 있다.

[0170] 발현 속주는 폴딩과 이황화결합 형성을 향상시키는 하나 이상의 효소, 즉, 폴다제(foldases), 샤페론 등을 엔코딩하는 서열의 도입에 의해 추가로 변형될 수 있다. 그러한 서열은 당업계에 공지된, 벡터, 마커 등을 사용하여 효모 숙주 세포내에서 구성적으로 또는 유도적으로 발현될 수 있다. 바람직하게는, 요망되는 발현 패턴을 위해 충분한 전사 조절 엘리먼트를 포함하는, 서열은, 표적화된 방법학을 통해 효모 유전체내로 안정적으로 통합된다.

[0171] 예를 들어, 진핵생물 PDI는 단백질 시스테인 산화 및 이황화결합 이성질체화의 효율적인 촉매일 뿐만 아니라, 샤페론 활성을 나타낸다. PDI의 동시-발현은 다수의 이황화결합을 지니는 활성 단백질의 생산을 촉진할 수 있다. 또한 BIP(면역글로불린 중쇄 결합 단백질); 시클로필린 등의 발현이 관심거리이다. 본 발명의 한 구체예에서, 반수체 모 균주 각각은 별개의 폴딩 효소를 발현하며, 예를 들어, 한 균주는 BIP를 발현시키며, 다른 균주는 PDI 또는 이의 조합물을 발현시킨다.

[0172] 용어 "원하는 단백질" 또는 "표적 단백질"은 상호교환적으로 사용되며 일반적으로 본원에 기재된 인간화된 항체 또는 이의 결합 부분을 지칭한다. 본 발명에서, 본 발명에 따른 출발 물질로서 유용한 항체를 생산하기 위한 공급원은 래빗이다. 다수의 항체 코딩 서열이 소개되어 있으며; 다른 서열들은 당업계에 잘 알려진 방법에 의해 생성될 수 있다. 이의 일예는 키메라 항체, 인간 항체 및 다른 비-인간 포유동물 항체, 인간화된 항체, 단일쇄 항체(scFvs), 카멜바디(camelbodies), SIMPS, 및 항체 단편, 예컨대, Fabs, Fab', F(ab')₂ 등을 포함한다.

[0173] 예를 들어, 항체 또는 항원 결합 단편은 유전자 조작에 의해 생산될 수 있다. 이 기법에서, 다른 방법에서와 마찬가지로, 항체-생산 세포는 원하는 항원또는 면역원으로 감작된다. 항체 생산 세포에서 분리된 전령 RNA는 PCR 증폭을 이용하여 cDNA를 만들기 위한 주형으로 사용된다. 각각이 초기 항원 특이성을 보유하는 하나의 중쇄 유전자와 하나의 경쇄 유전자를 함유하는, 벡터의 라이브러리가 증폭된 면역글로불린 cDNA의 적절한 섹션을 발현 벡터내로 삽입함으로써 생산된다. 조합(combinatorial) 라이브러리는 중쇄 유전자 라이브러리와 경쇄 유전자 라이브러리를 조합함으로써 구축된다. 이것은 (항체 분자의 Fab 단편 또는 항원 결합 단편을 닮은) 중쇄와 경쇄를 동시발현하는 클론의 라이브러리를 야기시킨다. 이러한 유전자를 운반하는 벡터는 숙주 세포내로 코-트랜스펙션된다. 항체 유전자 합성이 형질감염된 숙주내에서 유도될 때, 중쇄 및 경쇄 단백질은 자가-조립되

어 항원 또는 면역원으로 스크리닝함으로써 검출될 수 있는 활성 항체를 생산한다.

[0174] 관심있는 항체 코딩 서열은 천연 서열을 비롯한, 유전자 코드의 축퇴성 덕택에, 개시된 핵산, 및 이의 변이체와 서열상 동일하지 않은 핵산에 의해 엔코딩된 서열을 포함한다. 변이체 폴리펩티드는 아미노산(aa) 치환, 부가 또는 결실을 포함할 수 있다. 아미노산 치환은 비필수 아미노산 제거, 예컨대, 당화 부위 변형, 또는 기능을 위해 불필요한 하나 이상의 시스테인 잔기의 치환 또는 제거에 의한 미스폴딩의 최소화를 위한, 보존적 아미노산 치환 또는 치환될 수 있다. 변이체는 당해 단백질의 특정 영역(예를 들어, 기능성 도메인, 촉매 아미노산 잔기 등)의 향상된 생물학적 활성을 보유하거나 지니도록 디자인될 수 있다. 변이체는 또한 본원에 개시된 폴리펩티드의 단편, 특히 생물학적으로 활성있는 단편 및/또는 기능성 도메인에 상응하는 단편을 포함한다. 클로닝된 유전자의 시험관내 돌연변이유발을 위한 기법이 공지되어 있다. 단백질가수분해 파괴에 대한 이들의 내성을 증가시키거나 용해 특성을 최적화하거나 이들을 치료제로서 더 적합하게 만들기 위해 통상의 분자 생물학 기법들을 사용하여 변형된 폴리펩티드가 또한 본 발명에 포함된다.

[0175] 키메라 항체가 한 종의 항체 생산 세포로부터 획득한, 가변 경쇄 및 중쇄 영역(V_L 및 V_H)을 다른 종으로부터의 불변 경쇄 및 중쇄 영역과 조합함으로써 재조합 수단에 의해 제조될 수 있다. 전형적으로, 키메라 항체는, 주로 인간 도메인을 지니는 항체를 생산하기 위해, 설치류 또는 래빗 가변 영역과 인간 불변 영역을 사용한다. 그러한 키메라 항체의 생산은 당업계에 잘 알려져 있고, (예를 들어, 이의 전체로서 참고문헌으로 본원에 통합되는, 미국 특허 제5,624,659호에 기재되어 있는) 표준 수단에 의해 달성될 수 있다. 본 발명의 키메라 항체의 인간 불변 영역이 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6, IgG7, IgG8, IgG9, IgG10, IgG11, IgG12, IgG13, IgG14, IgG15, IgG16, IgG17, IgG18 또는 IgG19 불변 영역으로부터 선택될 수 있음이 추가로 고려된다.

[0176] "연장된 시간 동안 원하는 분비된 이중성 폴리펩티드를 안정적으로 발현하거나 발현하는 2배체 효모"라는 표현은 수일 이상 내지 1주, 더 바람직하게는 수개월, 훨씬 더 바람직하게는 1-6개월 이상, 가장 바람직하게는 1년 이상 동안 역시 발현 수준으로, 전형적으로 10-25 mg/리터 이상으로, 바람직하게는 현저히 더 많은 양으로 상기 폴리펩티드를 분비하는 효모 배양물을 지칭한다.

[0177] "원하는 양의 재조합 폴리펩티드를 분비하는 2배체 효모 배양물"이라는 표현은 안정적으로 또는 연장된 기간 동안 이중성폴리펩티드를 10-25 mg/리터 이상으로, 더 바람직하게는, 50-500 mg/리터 이상으로, 가장 바람직하게는, 500-1000 mg/리터 이상으로 분비하는 배양물을 지칭한다.

[0178] 유전자 코드에 따라 당해 폴리뉴클레오티드 서열이 해당 폴리펩티드 서열을 양산하면, 당해 폴리뉴클레오티드 서열은 당해 폴리펩티드 서열과 "상응한다"(즉, 폴리뉴클레오티드 서열이 당해 폴리펩티드 서열을 "엔코딩한다")고 하며, 2개의 서열이 동일한 폴리펩티드 서열을 엔코딩하면, 한 폴리뉴클레오티드 서열은 또 다른 폴리뉴클레오티드 서열과 "상응한다".

[0179] DNA 작제물의 "이중성" 영역 또는 "이중성 도메인"이라는 표현은 천연 상태에서 더 큰 분자와 연계하여 발견되지 아니하는 상기 더 큰 DNA 분자내의 DNA의 식별가능한 세그먼트를 지칭한다. 따라서, 이중성 영역이 포유동물 유전자를 엔코딩하는 경우, 유전자는 일반적으로 공급된 개체의 유전체내의 포유동물 유전체 DNA의 측면에 접하고 있지 않는 DNA에 의해 측면에 접해 있을 것이다. 이중성 영역의 또 다른 일례는 코딩 서열 그 자체가 천연 상태에서 발견되지 않는 작제물이다(예를 들어, 유전체 코딩 서열이 인트론, 또는 천연 유전자와 상이한 코돈을 갖는 합성 서열을 함유하는 cDNA). 대립유전자 변이 또는 천연적으로 생성되는 돌연변이 사건은 본원에 정의된 것과 같은 DNA의 이중성 영역을 야기시키지 못한다.

[0180] "코딩 서열"이라는 표현은 (유전자 코드의 관점에서) 단백질 또는 펩티드 서열에 상응하거나 이를 엔코딩하는 코돈의 인-프레임(in-frame) 서열을 지칭한다. 서열 또는 이들의 상보 서열이 동일한 아미노산 서열을 엔코딩하면, 2개의 코딩 서열은 각자 서로에 대해 상응한다. 적절한 조절 서열과 결합하여 코딩 서열은 전사되고 폴리펩티드로 번역될 수 있다. 폴리아데닐화 신호 서열과 전사 종결 서열이 일반적으로 코딩 서열에 대해 3'쪽에 자리할 것이다.

[0181] 본원에서 "벡터"라는 표현은 외래 물질, 예컨대, DNA, RNA 또는 단백질을 유기체 또는 숙주 세포내로 도입하기 위해 사용되는 물질을 지칭한다. 전형적인 벡터는 재조합 바이러스(폴리뉴클레오티드의 경우) 및 리포좀(폴리펩티드의 경우)을 포함한다. "DNA 벡터"는 레플리콘, 예컨대, 플라스미드, 파지 또는 코스미드인데, 또 다른 폴리뉴클레오티드 세그먼트가 부착된 세그먼트의 복제를 야기시키도록 부착될 수 있다. 본원에서 "발현 벡터"는 적절한 숙주 세포에 의한 폴리펩티드 합성을 유도할 조절 서열을 함유하는 DNA 벡터이다. 이것은 일반적으로 RNA 폴리머라제에 결합하고 mRNA의 전사를 개시시키는 프로모터를 비롯한, mRNA의 폴리펩티드(들)로의 번역

을 유도하는 리보솜 결합 부위 및 개시 신호를 의미한다. 적절한 부위에서 올바른 해독틀내로 폴리뉴클레오티드 서열을 발현 벡터내로 통합시키고, 후속하여 상기 벡터로 적절한 숙주 세포를 형질변환시키는 것은 상기 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 엔코딩된 폴리펩티드의 생산을 가능케한다.

[0182] 폴리뉴클레오티드 서열의 문맥에서 용어 "증폭"은 특정 핵산 서열의 다수 복제본을 시험관내에서 생산하는 것이다. 증폭된 서열은 일반적으로 DNA 형태이다. 그러한 증폭을 수행하기 위한 다양한 기법들이 반 브룬트에 의한 리뷰 논문[Van Brunt (1990, Bio/Technol., 8(4):291-294)]에 기재되어 있다. 중합효소 연쇄 반응 또는 PCR이 핵산 증폭의 원형이며, 본원에서 PCR의 사용은 다른 적합한 증폭 기법들의 대표 기법으로 간주되어야 한다.

[0183] 본 발명의 상세한 설명

[0184] 본 발명의 인간화 방법은 일반적으로 임의의 래빗 항체 또는 이의 가변 영역을 인간화시키기 위해 적용될 수 있는데, 즉, 이러한 항체는 상이한 원하는 항원에 특이적으로 결합할 수 있다. 또한, 본 발명의 인간화 방법은 다른 종의 항체, 예를 들어, 래빗과 밀접하게 관련된 동물, 예컨대, 상이한 래빗 및 산토끼(hares)를 포함하는 라고모르파(Lagomorpha) 목 또는 레포리대(Leporidae)과에 속한 다른 포유동물로부터의 항체를 인간화시키는데 적용가능하다. 이러한 포유동물들은 이들이 길들여진 래빗과 밀접하게 관련되어 있기 때문에 인간화를 위한 공급원 또는 래빗 항체로서 본원에서 사용된 길들여진 래빗종과 밀접하게 관련된 가변 서열을 지니야 한다. 따라서, 인간화된 항-TNF-알파 또는 항-IL-6 항체의 합성에 상응하는 하기 설명은 예시적이다. 본 발명의 인간화 프로토콜은 도 1에 도식적으로 묘사되어 있고 본 명세서내에 상세하게 기재되어 있다. 본 명세서내에 개시된 방법에 대한 설명은 일반적으로 적용가능한 규칙을 비롯한, 일례로서, 도 2에 도시된 특이 서열에 관한 그러한 규칙의 적용 둘 모두를 제공한다.

[0185] 본 발명은 임의의 원하는 항원에 특이적인 인간화된 중쇄 및 경쇄를 함유하는 항체 및 항체 단편을 생산하기 위한 본 발명의 인간화 방법의 용도를 고려한다. 적합한 항원의 일례는 인간 단백질, 예컨대, 성장 인자, 사이토카인, 효소, 호르몬, 중앙 특이적 항원, 중앙유전자 등, 알레르겐, 감염성 물질, 예컨대, 박테리아, 바이러스, 진균, 효모, 기생충 등에서 유래된 항원, 독소 등을 포함한다. 본 명세서의 실시예는 TNF- α 및 IL-6에 특이적인 인간화된 래빗 항체를 획득하는데 유용한 방법을 예시하며 본 발명과 이의 내재적인 이점들을 설명한다.

[0186] 본 발명은 또한 본 발명에 따라 생산된 하나 이상의 인간화된 중쇄 또는 경쇄를 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명은 특히 TNF- α 또는 IL-6에 대한 결합 특이성을 지니는 인간화된 항체 단편을 고려한다. 그러한 항체 단편은 하기 비제한적 형태 중 하나 이상으로 존재할 수 있다: Fab, Fab', F(ab')₂, Fv 및 단일쇄 Fv 항체 형태.

[0187] 앞서 언급한 바와 같이, 본 발명의 바람직하며 예시적인 구체예에서, 인간화를 위해 사용되는 항체는 본원에 설명된 인간화 과정의 개시에 앞서 하나 이상의 클로날 항원 특이적 래빗 B 세포에서 기원하거나 선택된다.

[0188] 앞에서 진술한 것과 같이, 항체 및 이의 단편은 번역후에 변형되어 화학적 링커와 같은 이펙터 모이어티, 예를 들어, 형광 염료, 효소, 기질, 생체발광 물질, 방사능 물질, 및 화학발광 모이어티와 같은 검출가능한 모이어티, 또는, 예를 들어, 스트렙트아비딘, 아비딘, 비오틴, 세포독소(cytotoxin), 세포독성 물질, 및 방사능 물질과 같은 기능성 모이어티에 부가될 수 있다.

[0189] 검출가능 모이어티와 관련하여, 추가의 예시적인 효소는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 양고추냉이 과산화효소(horseradish peroxidase), 아세틸콜린스테라제(acetylcholinesterase), 알카라인 포스파타제(alkaline phosphatase), 베타-갈락토시다제(beta-galactosidase) 및 루시페라제(luciferase)를 포함한다. 추가의 예시적인 물질은, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 로다민, 플루오레세인(fluorescein), 플루오레세인 이소씨오시아네이트, 옴벨리페론, 디클로로트리아지닐아민, 피코에리스린 및 덴실 클로라이드를 포함한다. 추가의 예시적인 화학발광 모이어티는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 루미놀을 포함한다. 추가의 예시적인 생체발광 물질은, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 루시페린과 에쿠오린(aequorin)을 포함한다. 추가의 예시적인 방사능 물질은, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 요오드 125(¹²⁵I), 탄소 14(¹⁴C), 황 35(³⁵S), 트리튬(³H) 및 인 32(³²P)를 포함한다.

[0190] 기능성 모이어티와 관련하여, 예시적인 세포독성 물질은, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 메토크세이트, 아미놉테린, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 시타라빈, 5-플루오로우라실 데카바진; 알킬화제, 예컨대, 메클로레타민(mechlorethamine), 티오파클로말부실(thioepachlorambucil), 멜파란, 카무스틴(BSNU), 미토마이신 C, 로

무스틴(CCNU), 1-메틸니트로소우레아, 시클로소스파미드(cyclophosphamide), 메클로레타민, 부설판, 디브로모만니톨, 스트렙토조토신, 미토마이신 C, 시스-디클로디아민 플래티늄(II)(DDP), 시스플라틴 및 카보플라틴(파라플라틴); 다우노루비신(예전에 다우노마이신), 독소루비신(아드리아마이신), 테토루비신, 카미노마이신, 이드라루비신, 에피루비신, 미토크산트론(mitoxantrone) 및 비산트렌(bisantrene)을 포함하는 안트라사이클린(anthracyclines); 악티노마이신(악티노마이신 D), 블레오마이신, 칼리케아미신(calicheamicin), 미쓰라마이신, 및 안쓰라마이신(AMC)을 포함하는 항생제; 및 세포분열저지물질(antimytotic agents), 예컨대, 빈카알칼로이드, 빈크리스틴 및 빈블라스틴을 포함한다. 기타 세포독성 물질은 팍클리탁셀(탁솔), 리신(ricin), 슈도모나스 엑소톡신, 켈시타빈, 사이토칼라신(cytochalasin) B, 그라미시딘(gramicidin) D, 에티뎀 브로마이드, 에메틴, 에토포시드, 테노포시드, 콜히친, 디히드록시 안쓰라신 디온(dihydroxy anthracin dione), 1-데히드로테스토스테론, 글루코코르티코이드, 프로카인(procaine), 테트라카인(tetracaine), 리도카인, 프로프라놀롤(propranolol), 푸로마이신, 프로카바진, 히드록시우레아, 아스파라지나제, 코르티코스테로이드, 마이토탄(myotane)(O,P'-(DDD)), 인터페론, 및 이들 세포독성 물질의 혼합물을 포함한다.

[0191] 추가의 세포독성 물질은, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 화학요법제, 예컨대, 카르보플라틴, 시스플라틴, 팍클리탁셀, 켈시타빈, 칼리케아미신, 독소루비신, 5-플루오로우라실, 미토마이신 C, 악티노마이신 D, 시클로소스파미드, 빈크리스틴 및 블레오마이신을 포함한다. 식물과 박테리아로부터의 독성 효소, 예컨대, 리신, 디프테리아 독소 및 슈도모나스 독소는 인간화된 항체, 또는 이의 결합 단편에 컨주게이션되어, 세포-유형-특이적-사멸 시약을 생성시킨다(Youle, et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA 77:5483 (1980); Gilliland, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:4539 (1980); Krolick, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:5419 (1980)).

[0192] 다른 세포독성 물질은 문헌[골든베르그의 미국 특허 제6,653,104호]에 기재된 것과 같은 세포독성 리보뉴클레아제를 포함한다. 본 발명의 구체에는 또한 방사능면역컨주게이트와 관련이 있는데, 여기서 알파 또는 베타 입자를 방출하는 방사성핵종은, 복합체-형성 물질을 사용하지 않거나 사용하여, 안정하게 항체, 또는 이의 결합 단편과 커플링된다. 그러한 방사성핵종은, 베타-방출물질, 예컨대, 인-32(³²P), 스칸듐-47(⁴⁷Sc), 구리-67(⁶⁷Cu), 갈륨-67(⁶⁷Ga), 이트륨-88(⁸⁸Y), 이트륨-90(⁹⁰Y), 요오드-125(¹²⁵I), 요오드-131(¹³¹I), 사마륨-153(¹⁵³Sm), 루테튬-177(¹⁷⁷Lu), 레늄-186(¹⁸⁶Re) 또는 레늄-188(¹⁸⁸Re), 및 알파-방출물질, 예컨대, 아스타틴-211(²¹¹At), 납-212(²¹²Pb), 비스무트-212(²¹²Bi) 또는 비스무트-213(²¹³Bi) 또는 악티늄-225(²²⁵Ac).

[0193] 항체 또는 이의 결합 단편을 검출가능한 모이어티 등에 컨주게이션시키기 위한 방법, 예를 들어, 하기 문헌들에 기재된 것과 같은 방법은, 당업계에 공지되어 있다: Hunter et al, Nature 144:945 (1962); David et al, Biochemistry 13:1014 (1974); Pain et al, J. Immunol. Meth. 40:219 (1981); 및 Nygren, J., Histochem. and Cytochem. 30:407 (1982).

[0194] 본원에 기재된 구체에는 본원에 설명된 항체, 항체 단편, 폴리펩티드, 가변 영역 및 CDR에 실질적으로 상동성있는 변이체 및 등가체를 추가로 포함한다. 이들은, 예를 들어, 보존적 치환 돌연변이(즉, 하나 이상의 아미노산을 유사한 아미노산으로 치환하는 것)를 함유할 수 있다. 예를 들어, 보존적 치환은 한 아미노산을 동일한 일반적 부류에 속하는 또 다른 아미노산으로 치환하는 것, 예를 들어, 한 산성 아미노산을 또 다른 산성 아미노산으로 치환하거나, 한 염기성 아미노산을 또 다른 염기성 아미노산으로 치환하거나, 한 중성 아미노산을 또 다른 중성 아미노산으로 치환하는 것을 지칭한다. 보존적 아미노산 치환에 의해 의도된 바는 당업계에 잘 알려져 있다.

[0195] 또 다른 구체에서, 본 발명은 본원에 제시된 항체 단편, 가변 영역 및 CDR의 인간화된 폴리펩티드 서열 중 임의의 하나 이상과 90% 이상의 서열 상동성을 지니는 폴리펩티드 서열을 고려한다. 더 바람직하게는, 본 발명은 본 발명에 따른 인간화된 항체 단편들 중 임의의 하나 이상과 95% 이상, 훨씬 더 바람직하게는 98% 이상, 여전히 더 바람직하게는 99% 이상의 서열 상동성을 지니는 인간화된 폴리펩티드 서열을 고려한다.

[0196] 본 발명의 인간화 프로토콜의 중요한 이점은 모 래빗 항체의 결합 친화력과 대비하여 본 발명에 따라 생산된 인간화된 가변 서열을 함유하는 항체의 결합 친화력이 실질적으로 온전하게(변화되지 않은체로) 유지된다는 것이다. 바람직하게는, 본 발명에 의해 생산된 인간화된 항체, 예컨대, 인간화된 항-IL-6 또는 TNF-알파 항체 및 이의 단편은 인간 치료법에서 유용한 IL-6, TNF-알파, 또는 또 다른 항원에 대한 결합 특이성을 가질 것이며, $5 \times 10^{-7} \text{ M}^{-1}$, 10^{-7} M^{-1} , $5 \times 10^{-8} \text{ M}^{-1}$, 10^{-8} M^{-1} , $5 \times 10^{-9} \text{ M}^{-1}$, 10^{-9} M^{-1} , $5 \times 10^{-10} \text{ M}^{-1}$, 10^{-10} M^{-1} , $5 \times 10^{-11} \text{ M}^{-1}$, 10^{-11} M^{-1} , $5 \times 10^{-12} \text{ M}^{-1}$, 10^{-12} M^{-1} , $5 \times 10^{-13} \text{ M}^{-1}$, 10^{-13} M^{-1} , $5 \times 10^{-14} \text{ M}^{-1}$, 10^{-14} M^{-1} , $5 \times 10^{-15} \text{ M}^{-1}$ 또는 10^{-15} M^{-1} 이하의 해리 상수(K_D)로

이들 항원에 결합할 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 인간화된 항체는 $5 \times 10^{-10} \text{ M}^{-1}$ 이하의 해리 상수로 IL-6 또는 TNF- α 항체와 같은 이들의 항원 표적에 결합할 것이다.

[0197] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 래빗 항체로부터 생산된 인간화된 항체 및 단편은 10^{-4} S^{-1} , 10^{-5} S^{-1} , $5 \times 10^{-6} \text{ S}^{-1}$, 10^{-6} S^{-1} , $5 \times 10^{-7} \text{ S}^{-1}$, 또는 10^{-7} S^{-1} 이하의 오프-레이트로, IL-6 또는 TNF-알파와 같은 항원에 결합 특이성을 보유했다.

[0198] 본 발명의 추가 구체예에서, 본 발명의 인간화된 항체 및 이의 단편의 활성은 항원, 예컨대, TNF-알파에 대한 결합 특이성을 지닐 것이며, 특정 항원의 기능을 작동(agonization) 또는 길항(antagonization)시키는 활성을 나타낼 것이다. 바람직하게는, 항원은 치료학적 표적일 것이고 인간화된 항체는 특정 항원, 예컨대, IL-6 또는 TNF 또는 또 다른 치료학적 표적, 예컨대, 인간 중앙 폴리펩티드, 자가항원, 알레르겐, 또는 감염성 물질에 특이적인 항원과 관련된 질환 및 장애의 증상을 개선시키거나 감소시키거나, 달리, 상기 질환 및 장애를 치료할 것이다.

[0199] B-세포 스크리닝 및 분리

[0200] 강조한 바와 같이, 본 발명은 임의의 래빗 항체, 즉, 임의의 원하는 항원에 특이적인 래빗 항체를 효율적으로 인간화시키기 위해 적용가능한 일반적인 방법을 제공한다. 이러한 항체는 래빗 항체 또는 밀접하게 관련된 종, 예컨대, 다른 토끼과의 항체를 분비하는 하이브리도마 세포, 혈청, 또는 면역 세포로부터 유래될 수 있다. 면역 세포가 사용되는 경우, 이들 세포는 하기 B 세포 분리 프로토콜에 의해 유래된 요망되는 표적 항원에 특이적인 항체 분비 B 세포로 구성되는 것이 바람직하다. 이 프로토콜은 우수한 결합 친화력을 지니며 더욱이 완전한 레퍼토리 또는 다양성의 항체를 양산하는 항체에 대한 선택을 초래하는 B 세포 개체군, 즉, 광범위한 범위의 상이한 에피토프에 결합하는 항체를 포함하는 항체 개체군을 공급한다는 것이 확인되었다. 이 바람직한 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 항원-특이적 세포를 분리하기 위해 사용될 수 있는 면역 래빗으로부터 획득된 항원-특이적 B 세포의 클론 개체군을 분리하기 위한 방법을 제공한다. 본원에 기재되고 예시된 것과 같이, 이러한 방법은 별개로, 조합하여, 순차적으로, 반복하여, 또는 주기적으로 사용될 수 있는 일련의 배양 및 선택 단계들을 포함한다. 바람직하게는, 이러한 방법은 하나 이상의 항원-특이적 세포를 분리하기 위해 사용되며, 상기 세포는 원하는 항원에 특이적인 모노클로날 항체, 또는 그러한 항체에 상응하는 핵산 서열을 생산하기 위해 사용될 수 있다.

[0201] 본질적으로, 이러한 방법은 하기 단계들을 포함한다:

- [0202] a. 하나 이상의 항원-특이적 B 세포를 포함하는 세포 개체군을 제조하는 단계;
- [0203] b. 하나 이상의 항원-특이적 B 세포를 포함하는 농축된 세포 개체군을 형성하기 위해, 상기 세포 개체군을, 예를 들어, 크로마토그래피로 농축(enriching)하는 단계;
- [0204] c. 상기 농축된 B 세포 개체군으로부터 단일 B 세포를 분리하는 단계; 및
- [0205] d. 상기 단일 B 세포가 상기 항원에 특이적인 항체를 생산하는지 여부를 결정하는 단계.

[0206] 이러한 방법은 단일의, 항체-생산 B 세포를 분리하는 방법에 대한 개선을 제공하며, 상기 개선은 항원으로 면역화되거나 항원에 자연적으로 노출된 숙주로부터 획득한 B 세포 개체군을 농축하는 단계를 포함하며, 여기서, 상기 농축하는 단계는 임의의 선택 단계에 앞서 진행되며, 적어도 하나의 배양 단계를 포함하며, 그 결과 상기 항원에 특이적인 단일의 모노클로날 항체를 생산하는 B 세포의 클론 개체군이 초래된다.

[0207] 이러한 적용을 통해 본 발명의 인간화 방법에 사용되는 항체를 분리하는 래빗 B 세포를 유도하는데 사용하는 데 바람직한 그러한 방법과 관련하여, "B 세포의 클론 개체군"은 원하는 항원에 특이적인 단일 항체만을 분비하는 B 세포의 개체군을 지칭한다. 즉, 이러한 세포는 원하는 항원에 특이적인 한가지 유형의 모노클로날 항체만을 생산한다.

[0208] 그러한 방법을 기술할 때, 세포의 세포 개체군을 "농축하는"이라는 표현은, 혼재된 세포 개체군, 예를 들어, 원하는 항원에 대해 면역화된 숙주로부터 유래된 B-세포 함유 분리물 내에 함유된, 원하는 세포, 전형적으로 항원-특이적인 세포의 빈도를 증가시킨다는 것을 의미한다. 따라서, 농축된 세포 개체군은 농축 단계의 결과로서 더 높은 빈도의 항원-특이적 세포를 지니는 세포 개체군을 포함하나, 이러한 세포 개체군은 상이한 항체를 포함하며 그러한 항체를 생산할 수 있다.

- [0209] 그러한 방법을 더 상세히 기술할 때, "세포 개체군"이라는 일반적인 표현은 농축전- 및 농축후 세포 개체군을 포함하며, 다수의 농축 단계들이 실행될 때, 세포 개체군은 농축전과 농축후의 세포 개체군일 수 있음을 명심하여야 한다. 더 바람직하게는, 항원 특이적 B 세포의 클론 개체군을 유도하기 위한 이러한 방법은 하기 단계들을 포함할 것이다:
- [0210] a. 수확된 세포 개체군을 획득하기 위해 면역화된 숙주로부터 세포 개체군을 수확하는 단계;
- [0211] b. 상기 수확된 세포 개체군으로부터 하나 이상의 단일 세포를 생성시키는 단계;
- [0212] c. 제 1 농축 세포 개체군을 형성하기 위해 하나 이상의 단일 세포 현탁액을 농축하는 단계;
- [0213] d. 제 2 농축 세포 개체군을 형성하기 위해 상기 제 1 농축 세포 개체군을 농축하는 단계;
- [0214] e. 제 3 농축 세포 개체군을 형성하기 위해 상기 제 2 세포 개체군을 농축하는 단계; 및
- [0215] f. 상기 제 3 농축 세포 개체군의 항원-특이적 세포에 의해 생산된 항체를 선택하는 단계.
- [0216] 각각의 세포 개체군은 다음 단계에 직접적으로 사용되거나, 장기 또는 단기의 저장기간 동안 또는 추후 단계 동안 부분적으로 또는 전체적으로 동결될 수 있다. 또한, 세포 개체군으로부터의 세포는 단일 세포 현탁액을 양산하기 위해 개별적으로 현탁될 수 있다. 단일 세포 현탁액은, 단일 세포 현탁액이 농축전 세포 개체군으로써 역할할 수 있도록, 농축될 수 있다. 이후, 하나 이상의 항원-특이적 단일 세포 현탁액은 함께 농축된 세포 개체군을 형성하고; 항원-특이적 단일 세포 현탁액은 함께 모아질 수 있는데, 예를 들어, 추가 분석 및/또는 항체 생산을 위해 리플레이팅될 수 있다.
- [0217] 항원-특이성은 임의의 항원과 관련하여 측정될 수 있다. 이로만 국한되는 것은 아니지만, 펩티드, 단백질 또는 이의 단편; 탄수화물; 유기 및 무기 분자; 동물 세포, 박테리아 세포, 및 바이러스에 의해 생산된 수용체; 효소; 생물학적 경로 의 효능제 및 길항제; 호르몬; 및 사이토카인을 포함하는 항원은 항체가 결합할 수 있는 임의의 물질일 수 있다. 대표적인 항원은, 이로만 국한되는 것은 아니지만, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, IFN- α , IFN- γ , BAFF, CXCL13, IP-10, VEGF, EPO, EGF, HRG, MIF, 및 콜로니 자극 인자, TPA, 인터페론, 종양 여관 항원, HIV 항원(예컨대, env 및 gag 및 pol), 인플루엔자 항원, 조류 독감 항원 등을 포함한다. 바람직한 항원은 IL-6, IL-13, TNF- α , VEGF- α , 헤파딘 및 간세포 성장 인자 및 특정 인간 암에 특이적인 종양 항원을 포함한다. 하나 이상의 농축 단계를 이용하는 방법에서, 각각의 농축 단계에 사용되는 항원은 서로 동일하거나 상이할 수 있다. 동일한 항원을 이용한 다수의 농축 단계들은 거대하고/거나 다양한 항원-특이적 세포 개체군을 양산할 수 있다; 상이한 항원을 이용한 다수의 농축 단계들은 상이한 항원에 대한 교차-특이성을 지니는 농축된 세포 개체군을 양산할 수 있다.
- [0218] 세포 개체군을 농축하는 단계는 항원-특이적 세포를 분리하기 위한 당업계에 공지된 임의의 세포-선택 수단에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 세포 개체군은 크로마토그래피 기법, 예를 들어, 밀텐이(Miltenyi) 비드 또는 자성 비드 기술로 농축될 수 있다. 비드들은 관심있는 항원에 직접 또는 간접적으로 부착될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 세포 개체군을 농축하는 방법은 적어도 하나의 크로마토그래피 농축 단계를 포함한다.
- [0219] 세포 개체군은 또한 당업계에 공지된 임의의 항원-특이성 검정 기법, 예를 들어, ELISA 검정 또는 할로 검정을 실행함으로써 농축될 수 있다. ELISA 검정은, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 선택적 항원 고정(예를 들어, 스트렙타비딘, 아비딘, 또는 뉴트라비딘 코팅된 플레이트에 의한 비오틴화된 항원 포획), 비특이적 항원 플레이트 코팅, 및 항원 구축 방법(예를 들어, 선택적 항원 포획에 뒤이어 이중이합체(heteromeric) 단백질-항원 복합체를 생성시키기 위해 결합 파트너 부가) 구사를 포함한다. 항원은 고체 매트릭스 또는 지지체, 예를 들어, 컬럼에 직접 또는 간접적으로 부착될 수 있다. 할로 검정은 세포와 항원-로딩된 비드 및 B 세포를 수확하기 위해 사용되는 숙주에 특이적인 표지된 항-숙주 항체와 접촉시키는 단계를 포함한다. 표지는, 예를 들어, 형광단일 수 있다. 한 구체예에서, 적어도 한 검정의 농축 단계는 적어도 하나의 세포 현탁액에 대해 실행된다. 또 다른 구체예에서, 세포 개체군을 농축하는 방법은 적어도 하나의 크로마토그래피 농축 단계 및 적어도 하나의 검정 농축 단계를 포함한다.
- [0220] 크기 또는 밀도로 세포 개체군을 "농축하는" 방법은 당업계에 공지되어 있다. 이러한 단계들은 항원-특이성에 의한 세포 개체군 농축과 더불어 본 발명의 방법에 사용될 수 있다.
- [0221] 이러한 방법에 사용되는 세포 개체군은 항원을 인지할 수 있는 하나 이상의 세포를 함유할 것이다. 항원-인지 세포는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, B 세포, 혈장 세포, 및 이들의 자손세포를 포함한다. 전형적으로, 이러한 방법들은 단일한 유형의 항원-특이적 B-세포를 함유한 클론 세포 개체군을 야기시키는 조건하에서 실행될

것이고, 즉, 상기 세포 개체군은 원하는 항원에 특이적인 단일한 모노클로날 항체를 생산한다. 본 발명에서, 이러한 항원-특이적 B 세포는 전형적으로 래빗 또는 달리 밀접하게 관련된 포유동물 종으로부터의 B 세포일 것이다.

[0222] 주로, 항원-특이적, 항체-분비 세포로 이루어진 B 세포의 클론 항원-특이적 개체군은 본원에 제공된 신규한 배양물 및 선택 프로토콜에 의해 획득된다고 믿어진다.

[0223] 그러한 방법에서, 단일 B 세포의 분리는 임의의 선택 단계 이전에 숙주로부터 획득된 세포 개체군을 농축시킴으로써, 예를 들어, 세포 개체군으로부터 특정 B 세포를 선택하고/하거나 특정 세포에 의해 생산된 항체를 선택함으로써, 달성될 수 있다. 농축 단계는 1단계, 2단계, 3단계, 또는 그 이상의 단계들로 수행될 수 있다. 한 구체예에서, 단일 B 세포는 단일 B 세포가 항원-특이성 및/또는 요망되는 특성을 지니는 항체를 분비하는지 여부를 확증하기 이전에 농축된 세포 개체군으로부터 분리된다.

[0224] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 본 발명의 인간화 방법을 위한 후보 출발 물질이 되는, 원하는 항원으로 면역화시킨 래빗으로부터 획득된 농축된 세포 개체군은 항체 생산 및/또는 선택을 위한 방법에 사용된다. 방법은 하기 단계들을 포함할 수 있다: 적어도 하나의 항원-특이적 세포를 포함하는 세포 개체군을 제조하는 단계, 농축된 세포 개체군을 형성하기 위해 하나 이상의 항원-특이적 세포를 분리함으로써 상기 세포 개체군을 농축하는 단계, 및 적어도 하나의 항원-특이적 세포로부터 항체 생산을 유도하는 단계. 바람직한 구체예에서, 상기 농축된 세포 개체군은 하나 이상의 항원-특이적 세포를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 농축된 개체군의 항원-특이적 세포 각각은 항원-특이적 B 세포 클론 개체군을 양산하는 조건하에서 배양된 후, 이 개체군으로부터 항체 생산 세포가 분리되고/되거나 상기 B 세포를 사용하여 항체, 또는 본 발명의 인간화 방법에 사용되는 그러한 항체에 상응하는 핵산 서열이 생산된다. 항체가 낮은 빈도의 항원-특이적 세포들을 지니는 세포 개체군으로부터 생산되는 종래 기술과 대조적으로, 본 발명은 높은 빈도의 항원-특이적 세포들로부터 항체 선택을 가능케한다. 농축 단계가 항체 선택에 앞서 사용되기 때문에, 항체 생산을 위해 사용되는, 대부분의 세포, 바람직하게는 사실상 모든 세포가 항원-특이적이다. 증가된 빈도의 항원 특이성을 지니는 세포의 개체군으로부터 항체를 생산함으로써, 항체의 양 및 다양성이 증가되고, 그리하여 인간화를 위한 더 많은 출발 물질을 제공한다.

[0225] 이러한 항체 선택 방법을 사용하는 것이 인간화를 위한 래빗 항체를 유도하기 위해 사용될 때, 항체는 바람직하게는 농축 단계 및 배양 단계 후 선택되며 그 결과 항원-특이적 B 세포의 클론 개체군이 야기된다. 당해 방법은 하나 이상의 분리된, 항원-특이적 세포로부터의 선택된 항체 또는 이의 일부를 서열분석하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 서열분석을 위한 당업계에 공지된 임의의 방법이 사용될 수 있으며, 중쇄, 경쇄, 가변 영역(들), 및/또는 상보성 결정 영역(들)(CDR)을 서열분석하는 단계를 포함할 수 있다.

[0226] 농축 단계 이외에, 항체 선택을 위한 방법은 또한 항원 인식 및/또는 항체 기능성에 관해 세포 개체군을 스크리닝하는 하나 이상의 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 원하는 항체는 특이적인 구조적 특징들, 예컨대, 특정 에피토프에 대한 결합 또는 특정 구조의 모방(mimicry); 길항제 또는 효능제 활성; 또는 중화 활성(예를 들어, 항원과 리간드 사이의 결합 억제)을 지닐 수 있다. 한 구체예에서, 항체 기능성 스크리닝은 리간드의 의존적이다. 항체 기능성에 관한 스크리닝은, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 재조합 수용체 단백질과 항원 리간드의 본래의 상호작용을 재생성시키는 시험관내 단백질-단백질 상호작용 검정; 및 리간드 의존적이고 용이하게 모니터링되는 세포-기반 반응(예를 들어, 증식 반응)을 포함한다. 한 구체예에서, 항체 선택을 위한 방법은 저해 농도(IC50)를 측정함으로써 항체 기능성에 대해 세포 개체군을 스크리닝하는 단계를 포함한다. 한 구체예에서, 적어도 하나의 분리된, 항원-특이적 세포는 약 100 미만, 50 미만, 30 미만, 25 미만, 10 $\mu\text{g/mL}$ 미만 또는 상기 수치 이내의 임의 수치(increments)의 IC50을 갖는 항체를 생산한다.

[0227] 농축 단계 이외에, 항체 선택을 위한 방법은 또한 항체 결합 강도에 관해 세포 개체군을 스크리닝하는 하나 이상의 단계들을 포함할 수 있다. 항체 결합 강도는 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 측정될 수 있다(예를 들어, Biacore). 한 구체예에서, 분리된, 항원-특이적 세포들 중 하나는 높은 항원 친화력, 예를 들어, 약 $5 \times 10^{-10} \text{ M}^{-1}$ 미만, 바람직하게는, 약 $1 \times 10^{-13} \text{ M}^{-1}$ 내지 $5 \times 10^{-10} \text{ M}^{-1}$, $1 \times 10^{-12} \text{ M}^{-1}$ 내지 $7.5 \times 10^{-11} \text{ M}^{-1}$, $1 \times 10^{-11} \text{ M}^{-1}$ 내지 $2 \times 10^{-11} \text{ M}^{-1}$ 또는 약 $1.5 \times 10^{-11} \text{ M}^{-1}$ 미만 또는 상기 수치내의 임의 수치의 해리 상수(Kd)를 갖는 항체를 생산한다. 이 구체예에서, 항체는 친화력 성숙되어 있다고 칭해진다. 바람직한 구체예에서, 본원에서 인간화를 위해 사용된 항체의 친화력은 Panorex®(에드레코로맵(edrecolomab)), Rituxan®(리투시맵(rituximab)), Herceptin®(트라즈투주맵(trastuzumab)), Mylotarg®(젠투주맵(gentuzumab)), Campath®(알렘투주맵(alemtuzumab)), Zevalin™(이브리투모맵(ibrutumomab)), Erbitux™(세투시맵(cetuximab)), Avastin™(베비시주맵(bevacizumab)), Raptiva™(에팔리주맵(efalizumab)), Remicade®(인플릭시맵(infliximab)), Humira™(아달리류맵

(adalimumab)), 및 Xolair™(오말리주맵(omalizumab)) 중 어느 하나의 친화력과 거의 유사하거나 이를 초과한다. 바람직하게는, 항체의 친화력은 Humira™의 친화력과 거의 유사하거나 이를 초과한다. 항체의 친화력은 또한 친화력 성숙 기법에 의해 증가될 수 있다. 한 구체예에서, 한 세포 개체군은 항체 기능성 및 항체 결합 강도 중 적어도 하나, 바람직하게는 상기 둘 모두에 대해 스크리닝된다.

[0228] 농축 단계 이외에, 인간화를 위한 후보자를 선택하는데 사용되는 항체 선택 방법은 또한 항체 서열 상동성, 특히 인간 상동성에 관해 래빗 세포 개체군을 스크리닝하는 하나 이상의 단계를 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 적어도, 하나의 분리된, 항원-특이적 세포는 인간 항체에 대하여 약 50% 내지 약 100%, 또는 상기 수치 이내의 임의 수치의 상동성, 또는 약 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%를 초과하는 상동성을 지니는 항체를 생산한다.

[0229] 또 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 또한 IC50, Kd, 및/또는 상동성의 관점에서 상기한 구체예들 중 임의의 구체예에 따른 항체로부터 생산된 래빗 유래 인간화 항체를 제공한다.

[0230] 바람직하게는 인간화를 위한 좋은 후보자로 만드는 친화력 및 기능적 특성을 지니는 항체를 생산하는 B 세포를 확인하는데 사용되는 본원에 개시된 B 세포 선택 프로토콜은 항체-분비 B 세포와 원하는 표적 항원에 특이적인 모노클로날 항체를 획득하기 위한 다른 방법과 대비하여 다수의 고유한 이점을 갖는다. 이러한 이점은, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 하기의 이점들을 포함한다:

[0231] 첫째, 이러한 선택 프로토콜이, 원하는 항원, 예컨대, IL-6 또는 TNF- α 와 같이 사용될 때, 본 발명은 항원-특이적 B 세포, 예를 들어, 항체의 상당히 포괄적인 상보체일 것으로 여겨지는 것(즉, 항원의 다양한 서로 다른 에피토프들에 결합하는 항체)을 생성시킬 수 있는 래빗에서 유래된, 항원-특이적 B 세포를 재생산적으로 야기시킨다는 것이 확인되었다. 이론에 의해 제한됨이 없이, 상기 포괄적인 상보체는 초기 B 세포 회수에 앞서 수행되는 항원 농축 단계에 기인할 수 있다고 가정된다. 더욱이, 이러한 이점은 이러한 특성들이 특정 항체의 에피토프 특이성에 의존하여 달라질 수 있기 때문에 상이한 특성들을 지니는 항체의 분리 및 선택을 가능케 한다. 이러한 항체는 본 발명의 인간화 방법을 위한 이상적인 출발 물질이 된다.

[0232] 둘째, 본 발명의 B 세포 선택 프로토콜은 비교적 높은 결합 친화력으로 원하는 항원에 일반적으로 결합하는 단일 모노클로날 항체를 분리하는, 단일 B 세포, 또는 이의 자손세포를 함유하는 클론 B 세포 배양물을 재생산가능하게 양산한다는 것이 밝혀졌다. 대조적으로, 종래의 항체 선택 방법은 비교적 높지 않은 친화력을 지니는 항체를 양산하는 경향이 있으며 그에 따라 치료학적 잠재력을 지니는 항체를 분리하기 위한 과도한 스크리닝 절차가 요구된다. 이론에 국한됨이 없이, 본 발명의 프로토콜은 숙주의 생체내 B 세포 면역화(일차 면역화)와, 이에 후속하여 회수된 클론 B 세포의 항원 표적에 특이적인 고 친화력을 지니는 단일 모노클로날 항체를 분리할 수 있는 활성과 성향을 향상시킬 수 있는 제 2의 시험관내 B 세포 자극(2차 항원 프라이밍 단계) 둘 모두를 야기시킨다고 가정된다.

[0233] 셋째, 본 발명의 B 세포 선택 프로토콜은, 평균적으로, 원하는 항원에 매우 선택적인(항원 특이적인) IgG을 생산하는 농축된 B 세포를 재생산가능하게 양산한다는 것이 관찰되었다. 이에 부분적으로 기초하여, 본 발명의 방법에 의해 회수된 항원-농축된 B 세포는 위에서 논의한 바와 같이 에피토프 특이성에 대한 요망되는 완전한 상보체를 양산할 수 있는 B 세포를 함유하는 것으로 믿어진다.

[0234] 넷째, 이 B 세포 선택 프로토콜은, 심지어 작은 항원, 즉, 100개 또는 이 보다 적은 수의 아미노산, 예를 들어, 5-50개 아미노산 길이의 펩티드를 사용하는 경우에서도, 상기 작은 항원, 예를 들어, 펩티드에 높은 친화력을 갖는 단일 항체를 분리하는 클론 B 세포 배양물을 재생산가능하게 야기시킨다는 것이 관찰되었다. 이것은 작은 펩티드에 대한 높은 친화력 항체를 생산하는 것이 일반적으로 상당히 어렵고, 많은 노력이 요구되며, 때때로 심지어 실행불가능하기 때문에 매우 놀라운 것이다. 따라서, 이러한 방법은 원하는 펩티드 표적, 예를 들어, 바이러스, 박테리아 또는 자가항원 펩티드에 대하여 인간화된 치료 항체를 유도하고, 그에 따라 매우 별개의 결합 특성을 지니는 모노클로날 항체의 생산 또는 상이한 펩티드 표적, 예를 들어, 상이한 바이러스 균주에 대한 모노클로날 항체의 각테일의 생산을 가능케 하는 이상적인 후보자를 생산하는데 사용될 수 있다. 이러한 이점은 요망되는 값(valency)을 갖는 치료 또는 예방 백신, 예컨대, 상이한 HPV 균주에 대한 보호 면역력을 유도하는 HPV 백신의 생산에 있어서, 특히 유용할 수 있다.

[0235] 다섯째, 특히 래빗에서 유래된 B 세포를 사용할 때, 이 B 세포 선택 프로토콜은 내생성 인간 면역글로불린과 매우 유사하며(아미노산 수준에서 약 90% 유사함) 인간 면역글로불린과 매우 유사한 길이를 보유하며 그에 따라 잠재적인 면역원성 걱정거리를 제거하기 위하여 서열 변형을 거의 또는 전혀 필요로 하지 않는(전형적으로 앞에

서 기재한 바와 같이 기껏해야 단지 몇개의 CDR 잔기가 모 항체 서열에서 변형될 필요가 있으며 프레임워크 외 생성 잔기는 도입되지 않음) CDR을 함유하는 항원-특이적 항체 서열을 재생산가능하게 양산하는 경향이 있다. 특히, 바람직하게는, 재조합 항체는 오직 항원 인식에 필요한 숙주(래빗) CDR1과 CDR2 잔기 및 항체 친화력 성숙에 중요한 것으로 생각되기 때문에 전체 CDR3를 함유할 것이다. 그에 따라, 본 발명의 B 세포 및 항체 선택 프로토콜에 따라 생산된 회수된 항체 서열의 높은 항원 결합 친화력은 온전히 유지되거나, 심지어 인간화를 거친다 하더라도 실질적으로 온전히 유지된다.

[0236] 요약하면, 본 발명의 방법은 종래 공지된 프로토콜 보다 더 효율적인 프로토콜의 사용으로 보다 더 독특한 (distinct) 에피토프에 더 높은 결합 친화력을 나타내는 인간화된 항체를 생산하는데 사용될 수 있다.

[0237] 특정 구체예에서, 본 발명은 하기 단계들을 포함하는 과정에 의해 본 발명의 프로토콜에서 인간화를 위한 원하는 항원에 특이적인 항체를 분비하는 단일 B 세포를 확인하는 방법을 제공하며 상기 항체는 적어도 하나의 요망되는 기능적 특성, 예컨대, 친화력, 결합력(avidity), 세포용해 활성 등을 보유하거나 보유하지 않는다:

[0238] a. 항원에 대해 숙주를 면역화시키는 단계;

[0239] b. 상기 숙주로부터 B 세포를 수확하는 단계;

[0240] c. 항원-특이적 세포의 빈도를 증가시키기 위해 상기 수확된 B 세포를 농축하는 단계;

[0241] d. 하나 이상의 세포 현탁액을 생성시키는 단계;

[0242] e. 배양 웰 당 단일 항원-특이적 B 세포의 생존에 호의적인 조건하에서 상기 단일 세포 현탁액으로부터 하위-개체군(sub-population)을 배양하는 단계;

[0243] f. 상기 하위-개체군으로부터 10 내지 12개 미만의 B 세포를 분리하는 단계; 및

[0244] g. 상기 단일 B 세포가 상기 항원에 특이적인 항체를 생산하는지 여부를 결정하는 단계.

[0245] 본 발명의 방법은 중요(critical) 잔기, 예컨대, 선택성 결정 잔기를 확인하고, 이상적인 인간화된 버전을 유도하는데 사용하기 위해 상동성있는 인간 가변 서열 후보를 확인하기 위해 BLAST 조사의 일부로서 이 서열을 사용하기 위해, 원하는 항체를 엔코딩하는 핵산 서열 및 폴리펩티드를, 전체로 또는 부분적으로, 분리하고 서열분석하는 추가 단계를 추가로 포함할 것이다. 이러한 서열 또는 인간화된 버전 또는 이의 일부분은 원하는 항원, 예컨대, IL-6, TNF- α , 간세포 성장 인자, 헤파틴 등에 대한 재조합 항체를 생산하기 위해 요망되는 숙주 세포 내에서 발현될 수 있다.

[0246] 앞에서 강조한 것과 같이, B 세포의 클론 개체군은 원하는 항원에 대한 항체를 생산하는 항체-분비 B 세포를 주로 포함한다고 믿어진다. 몇몇 항원과 상이한 B 세포 개체군으로 획득된 실험 결과에 근거하여, 클론적으로 생산된 B 세포 및 본 발명에 따라서 생산된 상기 B 세포로부터 분리된 항원-특이적 B 세포는 전형적으로 비교적 높은 친화력을 지니는 모노클로날 항체를 분비하며, 더욱이 배양된 항원-특이적 B 세포로부터 모노클로날 항체를 유도하는 다른 방법과 비교하여 월등하게 우수한 에피토프 다양성을 갖는 모노클로날 항체의 선택을 효율적이고 재생산가능하게 생산할 수 있다. 본 발명에서, 그러한 B 세포 선택 방법에 사용되는 면역 세포의 개체군은 래빗 또는 이와 밀접하게 관련된 동물, 예컨대, 또 다른 레포리대(Leporidae) 중에서 유래될 것이다. B 세포의 공급원으로서 래빗 또는 이와 밀접하게 관련된 동물의 사용은 인간화된 버전을 유도하기 위해 본 발명에서 사용될 수 있는 모노클로날 항체의 다양성을 향상시킬 수 있다고 믿어진다. 또한, 본 발명에 따라 래빗에서 유래된 항체 서열은, 항원성을 거의 보유하지 않는 인간화된 변이체를 야기시켜야 하기 때문에, 전형적으로 이들을 인간에서 사용하는 것을 선호하게 만드는 인간 항체 서열에 대한 고도의 서열 동일성을 지니는 서열을 보유한다. 인간화 과정에서, 최종 인간화된 항체는, 이식에 사용되는 인간 표적 서열과 대비하여 이들의 특성 때문에 현저히 상이한 숙주 CDR 잔기의 소정 서브세트에 일반적으로 국한된, 훨씬 더 낮은 외래/숙주 잔기 함량을 함유한다. 이것은 본 발명의 인간화 방법을 사용하여 생산되는 인간화된 항체 단백질에서 완전한 활성 회복의 가능성을 높인다.

[0247] 본원에 개시된 농축 단계를 사용하여 항체 선택하는 방법은 면역화된 숙주로부터 면역 세포-함유 세포 개체군을 획득하는 단계를 포함한다. 면역화된 숙주로부터 면역 세포-함유 세포 개체군을 획득하는 방법은 당업계에 공지되어 있고 일반적으로 숙주에서 면역 반응을 유도하는 단계 및 하나 이상의 세포 개체군을 획득하기 위해 숙주로부터 세포를 수확하는 단계를 포함한다. 반응은 원하는 항원에 대하여 숙주를 면역화시킴으로써 개시될 수 있다. 달리, 그러한 면역 세포의 공급원으로써 사용되는 숙주는 자연적으로 원하는 항원에 노출될 수 있는데, 예컨대, 개체는 박테리아 또는 바이러스와 같은 특정 병원균으로 감염되거나 당해 개체가 고통받고 있는 암에

대한 특정 항체 반응을 지닌다. 본 발명의 방법에서, 숙주는 래빗이다.

- [0249] 언급한 것과 같이, 면역 반응은 질환의 결과로서 자연적으로 일어날 수 있거나, 항원으로의 면역화에 의해 유도될 수 있다. 면역화는 당업계의 임의의 공지된 방법에 의해, 예컨대, 면역 반응을 향상시키는 물질, 예컨대, 완전 또는 불완전 프레운트(Freund) 애주번트와 함께 또는 상기 물질 없이, 항원의 1회 이상의 주사로 실행될 수 있다. 생체내에서 숙주 동물을 면역화시키는 대안책으로서, 당해 방법은 시험관내에서 숙주 세포 배양물을 면역화시키는 단계를 포함할 수 있다.
- [0250] (예를 들어, 혈청 항체 검출로 측정된 것과 같은) 면역 반응을 위한 시간을 허용한 후, 숙주 동물 세포는 하나 이상의 세포 개체군을 획득하기 위해 수확된다. 바람직한 구체예에서, 수확된 세포 개체군은 항체 결합 강도 및/또는 항체 기능성에 관해 스크리닝된다. 수확된 세포 개체군은 바람직하게는 지라, 림프절, 골수, 및/또는 말초혈단핵세포(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) 중 적어도 하나에서 유래된다. 세포는 하나 이상의 공급원에서 수확될 수 있고 모아질 수 있다. 특정 공급원은 특정 항원에 대해 바람직할 수 있다. 예를 들어, 지라, 림프절, 및 PBMC는 IL-6에 대해 바람직하고; 림프절은 TNF에 대해 바람직하다. 세포 개체군은 면역화후 약 20 내지 90일 또는 상기 수치 범위내의 경과일수에, 바람직하게는 약 50 내지 약 60일에 수확된다. 수확된 세포 개체군 및/또는 이로부터의 단일 세포 현탁액은 항체 선택을 위해 농축되고, 스크리닝되고/거나 배양될 수 있다. 수확된 세포 개체군 내의 항원-특이적 세포의 빈도는 일반적으로 약 1% 내지 약 5%, 또는 상기 수치 범위 내의 수치비율이다.
- [0251] 한 구체예에서, 수확된 세포 개체군으로부터의 단일 세포 현탁액은 농축되고, 바람직하게는 밀텐이(Miltenyi) 비드를 사용하여 농축된다. 따라서, 약 1% 내지 약 5%의 항원-특이적 세포의 빈도를 갖는 수확된 세포 개체군으로부터, 농축된 세포 개체군은 100%에 달하는 항원-특이적 세포 빈도를 갖도록 유도된다.
- [0252] 농축 단계를 사용하는 항체 선택 방법은 농축된 세포 개체군으로부터의 하나 이상의 항원-특이적 세포에서 항체를 생산하는 단계를 포함한다. 시험관내에서 항체를 생산하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있고, 임의의 적합한 방법이 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 농축된 세포 개체군, 예컨대, 수확된 세포 개체군으로부터의 항원-특이적 세포 현탁액이 다양한 세포 밀도로, 예컨대, 웰 당 세포 50개, 100개, 250개, 500개, 또는 1 내지 1000개 사이의 기타 수치로 플레이팅된다. 바람직하게는, 하위-개체군은 항원-특이적, 항체-분비 세포를 약 10,000개 이하, 더 바람직하게는, 약 50-10,000개 이하, 약 50-5,000개 이하, 약 50-1,000개 이하, 약 50-500개 이하, 약 50-250개 이하로, 또는 상기 수치 범위 이내의 임의 수치로 포함한다. 이후, 이러한 하위-개체군은 피더층(feeder layer) 상의 적합한 배지(예를 들어, 활성화된 T 세포에 맞추어진 배지, 특히, 1-5% 활성화된 래빗 T 세포에 맞추어진 배지)에서, 바람직하게는, 웰 당 배양물 당 단일한 증식 항체-분비 세포의 생존에 호의적인 조건하에서, 배양된다. 상기 피더층은, 일반적으로 조사된(irradiated) 세포 물질, 예를 들어, EL4B 세포로 구성되며, 세포 개체군의 일부를 구성하지 않는다. 세포는 항체 생산을 위한 충분한 시간, 예를 들어, 약 1일 내지 약 2주, 약 1 일 내지 약 10일 이상, 약 3일, 약 3 내지 약 5일, 약 5일 내지 약 7일 이상, 약 7일, 또는 상기 수치범위 이내의 기간 동안 적합한 배지내에서 배양된다. 한 구체예에서, 하나 이상의 하위-개체군이 동시에 배양된다. 바람직하게는, 단일 항체-생산 세포 및 이의 자손세포가 각각의 웰내에서 생존하며, 그에 따라 각각의 웰내에 항원-특이적 B 세포의 클론 개체군을 제공한다. 이 단계에서, 클론 개체군에 의해 생산된 면역글로불린 G(IgG)는 고도의 상관관계가 있는 항원 특이성을 지닌다. 바람직한 구체예에서, IgG는 약 50% 초과, 더 바람직하게는 70% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 99% 초과, 또는 상기 수치범위 이내의 수치를 초과하여 항원 특이성과 관련한 상관관계를 나타낸다. 상관관계는 제한된 조건하에서 웨당 단일 항원-특이적 항체 생성물을 구축하도록 B 세포 배양물을 설정함으로써 입증되었다. 일반적인 IgG 합성과 대비하여 항원-특이적 Ig 합성을 비교하였다. 3가지 개체군이 관찰되었다: 단일 형태(formate)의 항원(비오티닐화되고 직접 코팅됨)을 인지하는 IgG를 생산하는 개체군, IgG를 검출가능하며 고정화에 관계없이 항원을 인식하는 개체군, 및 IgG만을 생산하는 개체군. IgG 생산은 항원-특이성과 고도로 상관관계가 있었다.
- [0253] 항체를 함유한 상청액은 임의로 수집되고, 이 상청액은 상기한 단계들에 따라서 항체 선택을 위해 농축되고, 스크리닝되고/되거나 배양될 수 있다. 한 구체예에서, 상청액은 농축(바람직하게는, 항원-특이성 검정, 특히, ELISA 검정으로)되고/되거나 항체 기능성에 관해 스크리닝된다.
- [0254] 또 다른 구체예에서, 요망되는 분비된 모노클로날 항체의 존재를 검출하기 위해 스크리닝되거나 스크리닝되지 않는, 농축된, 바람직하게는, 클론의, 항원-특이적 B 세포 개체군은 소수의 B 세포, 바람직하게는 단일 B 세포의 분리에 사용되며, 이후 클로날 B 세포 개체군내의 단일 항체-생산 B 세포의 존재를 확증하기 위해 적절한 검

정으로 시험된다. 한 구체예에서, 약 1개 내지 약 20개의 세포가 클로날 B 세포 개체군에서 분리되며, 바람직하게는, 약 15개 미만, 12개 미만, 10개 미만, 5개 미만, 또는 3개 미만의 세포, 또는 상기 수치범위내 수치의 세포, 가장 바람직하게는, 단일 세포가 분리된다. 스크리닝은, 바람직하게는, 항원-특이성 검정, 특히 할로 검정에 의해 달성된다. 할로 검정은 전장 길이 단백질, 또는 이의 단편으로 실행될 수 있다. 항체-항원 상청액은 또한 하기한 것 중 하나 이상에 대해 스크리닝될 수 있다: 항원 결합 친화력; 항원-리간드 결합의 효능작용 또는 길항작용, 특히 표적 세포 유형의 증식의 유도 또는 억제; 표적 세포 용해의 유도 또는 억제, 및 항원 관여 생물학적 경로의 유도 또는 억제.

[0255] 래빗 숙주에서 유래된 확인된 항원-특이적 세포는 본 발명의 인간화 접근법에 사용될 수 있는 요망되는 모노클로날 항체를 엔코딩하는 상응하는 핵산 서열을 유도하기 위해 사용될 수 있다. (AluI 절단은 오직 단일 모노클로날 항체 유형이 웰 마다 생산됨을 확증시킬 수 있다.) 위에서 언급한 것과 같이, 이러한 서열은, 이들을 인간 의학에 사용하는데 더 적합하게 만들기 위해, 이후, 바람직하게는, 본 발명의 인간화 프로토콜에 의해, 돌연변이된다.

[0256] 언급한 것과 같이, 본 발명의 방법에 사용되는 래빗으로부터의 농축된 B 세포 개체군은 또한 상이한 순서로 반복되거나 실행될 수 있는 상기한 단계들을 따라 항체 선택을 위해 추가로 농축되고, 스크리닝되고/되거나 배양될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 농축된, 바람직하게는 클로날, 항원-특이적 세포 개체군의 하나 이상의 세포가 분리되고, 배양되며, 항체 선택을 위해 사용된다.

[0257] 따라서, 또 다른 구체예에서, 본 발명은 하기 단계들을 포함하는 본 발명의 인간화 방법에 사용하기 위한 항체 후보를 분리하는 방법을 제공한다:

[0258] a. 수확된 세포 개체군을 획득하기 위해 면역화된 래빗 숙주로부터 세포 개체군을 수확하는 단계;

[0259] b. 단계 a로부터 하나 이상의 단일 세포 현탁액을 생성하는 단계;

[0260] c. 제 1 농축된 세포 개체군을 형성하기 위해, 바람직하게는 크로마토그래피로, 하나 이상의 단일 세포 현탁액을 농축하는 단계;

[0261] d. 바람직하게는 클론인(즉, 단일 형태의 항원-특이적 B 세포만을 함유함) 제 2 농축된 세포 개체군을 형성하기 위해, 바람직하게는 ELISA 검정으로, 상기 제 1 농축된 세포 개체군을 농축하는 단계;

[0262] e. 원하는 항원에 특이적인 항체를 생산하는 하나 또는 소수의 B 세포를 함유한 제 3 농축된 세포 개체군을 형성하기 위해, 바람직하게는 할로 검정으로, 상기 제 2 농축된 세포 개체군을 농축하는 단계; 및

[0263] f. 상기 제 3 농축된 세포 개체군으로부터 분리된 항원-특이적 세포에 의해 생산된 항체를 선택하는 단계.

[0264] 본 발명의 방법은 항체 결합 강도(친화력, 결합력) 및/또는 항체 기능성에 관해 수확된 세포 개체군을 스크리닝하는 하나 이상의 단계를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 스크리닝은, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 확인된 항원-특이적 B 세포에 의해 생산된 항체가 최소의 항원 결합 친화력을 보유한 항체를 생산하는지 여부, 항체가 리간드에 대한 원하는 항원의 결합을 조장하거나 길항하는지 여부; 항체가 특이 세포 유형의 증식을 유도하거나 억제하는지 여부; 항체가 표적 세포에 대한 세포용해 반응을 유도하거나 개시시키는지 여부; 항체가 특이 에피토프에 결합하는지 여부; 및 항체가 항원 관여 특이 생물학적 경로 또는 경로들을 조절(억제 또는 조장)하는지 여부를 검출하는 검정 방법을 포함한다.

[0265] 유사하게, 본 발명의 방법은 항체 결합 강도 및/또는 항체 기능성에 관해 제 2 농축된 세포 개체군을 스크리닝하는 하나 이상의 단계를 포함할 수 있다.

[0266] 본 발명의 방법은 중요 잔기들을 확인하고 본 발명의 인간화 방법에 사용하기 위한 적절한 상동성있는 인간 생식선 항체 서열의 BLAST 조사를 수행하기 위해 선택된 항체의 폴리펩티드 서열 또는 상응하는 핵산 서열을 서열 분석하는 단계를 추가로 포함한다. 본 발명의 방법은 또한 선택된 항체의 서열, 이의 단편, 또는 유전자적으로 변형된 인간화된 버전을 사용하여 재조합 항체를 생산하는 단계를 포함한다. 이러한 인간화 돌연변이 방법은 원하는 이펙터 기능, 면역원성, 안정성, 당화의 제거 또는 부가 등을 지니는 재조합 항체를 양산할 수 있다. 본원에 기재된 재조합 인간화된 항체 또는 인간화된 항체 단편은, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 포유동물 세포, 예컨대, CHO, COS, BHK, HBK-293, 박테리아 세포, 효모 세포, 식물 세포, 곤충 세포, 및 양서류 세포를 포함하는, 임의의 적합한 재조합 세포에 의해 생산될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 모 래빗 항체 및 이러한 항체에서 유래된 인간화된 항체 및 상동성 인간 가변 서열은 다배체 효모 세포, 즉, 2배체 효모 세포, 특히 피치

아(*Pichia*)에서 발현된다.

[0267] 본질적으로, 본 발명의 방법은 하기 단계들에 따라서 달성될 수 있다:

[0268] a. 항원에 대해 래빗 숙주를 면역화시켜 래빗 항체를 양산시키는 단계;

[0269] b. 획득된 래빗 항체를 항원 특이성 및 중화에 관해 스크리닝하는 단계;

[0270] c. 래빗으로부터 B 세포를 수확하는 단계;

[0271] d. 상기 수확된 래빗 B 세포를 농축하여 항원-특이적 세포의 증가된 빈도를 지니는 농축된 세포 개체군을 생성하는 단계;

[0272] e. 단일 B 세포의 생존에 호의적인 조건하에서 상기 농축된 세포 개체군으로부터의 하나 이상의 하위-개체군을 배양하여 하나 이상의 배양 웰내에 클론 개체군을 생산하는 단계;

[0273] f. 상기 클론 개체군이 상기 항원에 특이적인 래빗 항체를 생산하는지 여부를 결정하는 단계;

[0274] g. 단일 래빗 B 세포를 분리하는 단계; 및

[0275] h. 상기 단일 B 세포에 의해 생산된 상기 래빗 항체의 핵산 서열을 서열분석하는 단계; 및

[0276] i. 본 발명의 인간화 방법을 사용하여 모 래빗 항체의 친화력 및 임의로 상기 모 래빗 항체의 다른 특성들을 지니는 인간화된 항체를 유도하기 위해 상기 항체 서열을 사용하는 단계.

[0277] **항체를 인간화하는 방법**

[0278] 기술한 바와 같이, 본 발명의 방법은 래빗 항체 중쇄 및 경쇄를 인간화하는 신규하고 개선된 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 래빗 항체 중쇄 및 경쇄의 인간화 방법을 따름으로써 달성될 수 있다:

[0279] 래빗 항체 경쇄의 인간화

[0280] 1. 신호 펩티드 서열 다음의 첫번째 아미노산에 해당되는 아미노산을 확인한다. 이 아미노산이 프레임워크 1의 개시점(start)이 된다. 상기 신호 펩티드는 제일 처음 개시 메티오닌으로 시작하고, 전형적으로, 반드시 그런 것은 아니지만, 래빗 경쇄 단백질 서열의 경우 22개 아미노산 길이이다. 또한 성숙 폴리펩티드의 개시점은 N-말단 단백질 서열분석에 의해 실험적으로 결정되거나, 예상 알고리즘을 사용하여 예상될 수 있다. 또한 이것은 당업계의 통상의 기술자에 의해 관행적으로 정의된 프레임워크 1의 개시점이 된다.

[0281] 예: 'AYDM...'으로 시작하는, 도 2의 RbtVL 아미노산 잔기 1.

[0282] 2. 프레임워크 3의 말단을 확인한다. 이 말단은 전형적으로 프레임워크 1의 개시점 다음의 86-90개 아미노산에 해당하며, 전형적으로 2개의 티로신 잔기가 시스테인 잔기 앞에 존재한다. 이것은 당업계의 통상의 기술자에 의해 관행적으로 정의된 것과 같은 프레임워크 3의 말단에 해당한다.

[0283] 예: 'TYYC'로 끝나는, 도 2의 RbtVL 아미노산 잔기 88.

[0284] 3. 위에 정의된 것과 같은 프레임워크 1의 개시부로부터 프레임워크 3의 말단부까지의 폴리펩티드의 래빗 경쇄 서열을 사용하고, 가장 유사한 인간 항체 단백질 서열에 대한 서열 상동성 조사를 실행한다. 이러한 조사는 전형적으로 면역원성의 가능성을 줄이기 위해 항체 성숙 이전에 인간 생식선 서열에 대한 조사일 것이나, 임의의 인간 서열이 사용될 수 있다. 전형적으로 가장 높은 상동성을 지닌 서열에 관하여 서열 데이터베이스를 조사하기 위해 BLAST와 같은 프로그램이 사용될 수 있다. 인간 항체 서열의 데이터베이스는, 예컨대, NCBI (National Center for Biotechnology Information)와 같은 다양한 공급처에서 찾아볼 수 있다.

[0285] 예: 도 2의 1번부터 88번까지 넘버링된 잔기들로부터의 RbtVL 아미노산 서열은 인간 항체 생식선 데이터베이스에 대해 BLAST 조사된 것이다. 상단의 3개의 독특한 대응(returned) 서열은 도 2에서 L12A, V1 및 Vx02로 도시되어 있다.

[0286] 4. 그런 다음 일반적으로 상동성이 가장 높은 인간 생식선 가변 경쇄 서열이 인간화를 위한 기틀(basis)로 사용된다. 그러나, 당업계의 통상의 기술자는 서열 갭(gaps)과 프레임워크 유사성을 포함하는 기타 인자들에 기초하여, 상동성 알고리즘에 의해 결정된 상동성이 가장 높은 서열이 아니었던 또 다른 서열을 사용하는 것을 결정할 수 있다.

[0287] 예: 도 2에서, L12A가 가장 상동성 높은 인간 생식선 가변 경쇄 서열이었고 RbtVL의 인간화를 위한 기틀로 사용

되었다.

- [0288] 5. 경쇄 인간화를 위해 사용되는 인간 상동체에 관해 프레임워크와 CDR 정렬(FR1, FR2, FR3, CDR1 & CDR2)을 결정한다. 이것은 당업계에 기술된 것과 같은 전통적인 레이아웃을 사용한다. 프레임워크와 CDR 영역의 레이아웃을 유지하면서, 래빗 가변 경쇄 서열과 인간 상동체를 정렬한다.
- [0289] 예: 도 2에서, RbtVL 서열은 상동성있는 인간 서열 L12A와 정렬되어 있으며, 프레임워크와 CDR 도메인이 표시되어 있다.
- [0290] 6. 인간의 상동성있는 경쇄 서열 CDR1과 CDR2 영역을 래빗 서열로부터의 CDR1과 CDR2 서열로 대체한다. 래빗과 인간 CDR 서열 사이에 길이의 차이가 존재하는 경우, 전체 래빗 CDR 서열과 이들의 길이를 사용한다. 결과적으로 획득된 인간화된 항체의 특이성, 친화력 및/또는 면역원성은 더 적거나 더 큰 서열 교환이 실행되거나, 특정 잔기(들)이 변형되면, 변경되지 않을 가능성이 있으나, 상기한 것과 같은 교환은 성공적으로 사용되어 왔으나, 다른 변화가 허용될 수 있는 가능성을 배제하지 않는다.
- [0291] 예: 도 2에서, 인간의 상동성있는 가변 경쇄 L12A의 CDR1과 CDR2 아미노산 잔기는 RbtVL 래빗 항체 경쇄 서열로부터의 CDR1과 CDR2 아미노산 서열로 대체된다. 인간 L12A 프레임워크 1, 2 및 3는 변경되지 않는다. 그 결과 얻어진 인간화된 서열은 1번 내지 88번으로 넘버링된 잔기들로부터의 VLh로서 아래에 제시되어 있다. L12A 인간 서열과 상이한 유일한 잔기는 밑줄이 그어져 있고, 그에 따라 래빗-유래 아미노산 잔기들임을 주목하라. 이 예에서, 88개 잔기들 중 단지 8개 잔기만 인간 서열과 다르다.
- [0292] 7. 신규 하이브리드 서열의 프레임워크 3가 단계 6에서 생성된 후, 래빗 경쇄 항체 서열의 전체 CDR3를 부착시킨다. CDR3 서열은 다양한 길이일 수 있으나, 전형적으로 9 내지 15개 아미노산 잔기 길이이다. CDR3 영역과 후속 프레임워크 4 영역의 개시부는 관행적으로 정의되며 당업계의 통상의 기술자에 의해 확인될 수 있다. 전형적으로, 프레임워크 4의 개시부, 및 그에 따라 후에 CDR3의 말단부는 서열 'FGGG...'로 구성되나, 몇몇 번이 이러한 잔기들내에 존재할 수 있다.
- [0293] 예: 도 2에서, RbtVL의 CDR3(89번 내지 100번으로 넘버링된 아미노산 잔기)가 VLh로 표기된 인간화된 서열내의 프레임워크 3의 말단부 바로 다음에 추가된다.
- [0294] 8. 래빗 경쇄 프레임워크 4(전형적으로 가변 경쇄의 마지막 11개 아미노산 잔기들이며 상기 단계 7에 기재한 것과 같이 시작하고 전형적으로 아미노산 서열 '...VVK-R'로 끝남)는 일반적으로 생선선 서열로부터의, 가장 가까운 인간 경쇄 프레임워크 4 상동체로 대체된다. 흔히, 이 인간 경쇄 프레임워크 4는 서열 'FGGGTKVEIKR'이다. 상동성이 가장 높은 서열이 아니거나 달리 상이한 기타 인간 경쇄 프레임워크 4 서열이 결과적으로 획득된 인간화된 항체의 특이성, 친화력 및/또는 면역원성에 영향을 주지 않으면서 사용될 수 있다. 이 인간 경쇄 프레임워크 4 서열은 가변 경쇄 인간화된 서열 바로 다음에 상기 단계 7로부터의 CDR3 서열에 추가된다. 상기 프레임워크 4 서열은 이제 가변 경쇄의 인간화된 아미노산 서열의 말단부가 된다.
- [0295] 예: 도 2에서, RbtVL 래빗 경쇄 서열의 프레임워크 4(FR4)가 상동성있는 인간 FR4 서열 위에 도시되어 있다. 인간 FR4 서열이 상기 단계 7에서 추가된 상기 CDR3 영역의 말단부 바로 다음의 인간화된 가변 경쇄 서열(VLh)에 추가되어 있다.
- [0296] 래빗 항체 중쇄의 인간화
- [0297] 1. 신호 펩티드 서열 뒤의 첫번째 아미노산인 아미노산을 확인한다. 이 아미노산은 프레임워크 1의 개시부이다. 상기 신호 펩티드는 첫번째 개시 메티오닌으로 시작하고, 래빗 중쇄 단백질 서열의 경우 전형적으로 19개 아미노산 길이이다. 전형적으로, 반드시 항상 그런 것은 아니지만, 래빗 중쇄 신호 펩티드의 마지막 3개 아미노산 잔기는 '...VQC'이고, 프레임워크 1의 개시부가 뒤따른다. 성숙 폴리펩티드의 개시부는 또한 N-말단 단백질 서열분석에 의해 실험적으로 결정될 수 있거나, 예상 알고리즘을 사용하여 예상될 수 있다. 이것은 또한 당업계의 통상의 기술자에 의해 관행적으로 정의된 것과 같은 프레임워크 1의 개시부이다.
- [0298] 예: 'QEQL...'로 시작하는 도 2의 RbtVH 아미노산 잔기 1.
- [0299] 2. 프레임워크 3의 말단부를 확인한다. 이것은 전형적으로 프레임워크 1의 개시부(start) 뒤의 95-100개 아미노산이며 전형적으로 '...CAR'의 마지막 서열을 갖는다(알라닌이 또한 발린일 수 있음). 이것은 또한 당업계의 통상의 기술자에 의해 관행적으로 정의된 것과 같은 프레임워크 3의 말단부이다.
- [0300] 예: '...FCVR'로 끝나는 도 2의 RbtVH 아미노산 잔기 98.

- [0301] 3. 위에 정의된 것과 같은 프레임워크 1의 개시부로부터 프레임워크 3의 말단부까지의 폴리펩티드의 래빗 중쇄 서열을 사용하고 가장 유사한 인간 항체 단백질 서열에 대한 서열 상동성 조사를 실행한다. 이러한 조사는 면역원성의 가능성을 줄이기 위해 항체 성숙 이전에 인간 생식선 서열에 대해 실행되는 것이 일반적인 것이나, 임의의 인간 서열이 사용될 수 있다. 전형적으로 가장 높은 상동성을 지닌 서열에 관하여 서열 데이터베이스를 조사하기 위해 BLAST와 같은 프로그램이 사용될 수 있다. 인간 항체 서열의 데이터베이스는, 예컨대, NCBI(National Center for Biotechnology Information)와 같은 다양한 공급처에서 찾아볼 수 있다.
- [0302] 예: 도 2의 1번부터 98번까지 넘버링된 잔기들로부터의 RbtVL 아미노산 서열은 인간 항체 생식선 데이터베이스에 대해 BLAST 조사된 것이다. 상단의 3개의 독특한 대응(returned) 서열은 도 2에 3-64-04, 3-66-04, 및 3-53-02로 도시되어 있다.
- [0303] 4. 그런 다음 일반적으로 상동성이 가장 높은 인간 생식선 가변 중쇄 서열이 인간화를 위한 기틀(basis)로 사용된다. 그러나, 당업계의 통상의 기술자는 서열 갭(gaps)과 프레임워크 유사성을 포함하는 기타 인자들에 기초하여, 상동성 알고리즘에 의해 결정된 상동성이 가장 높은 서열이 아니었던 또 다른 서열을 사용하는 것을 결정할 수 있다.
- [0304] 예: 도 2에서 3-64-04이 상동성이 가장 높은 인간 생식선 가변 경쇄 서열이었고 RbtVH의 인간화를 위한 기틀로 사용되었다.
- [0305] 5. 중쇄 인간화에 사용되는 인간 상동체에 관해 프레임워크와 CDR 정렬(FR1, FR2, FR3, CDR1 & CDR2)을 결정한다. 이것은 당업계에 기술된 것과 같은 전통적인 레이아웃을 사용한다. 프레임워크와 CDR 영역의 레이아웃을 유지하면서, 래빗 가변 중쇄 서열과 인간 상동체를 정렬한다.
- [0306] 예: 도 2에서, RbtVH 서열은 상동성있는 인간 서열 3-64-04와 정렬되어 있으며, 프레임워크와 CDR 도메인이 표시되어 있다.
- [0307] 6. 상동성있는 인간 중쇄 서열 CDR1과 CDR2 영역을 래빗 서열로부터의 CDR1과 CDR2 서열로 대체한다. 래빗과 인간 CDR 서열 사이에 길이 차이가 존재하는 경우, 전체 래빗 CDR 서열과 이들의 길이를 사용한다. 또한, 인간 중쇄 프레임워크 1 영역의 마지막 3개 아미노산을 래빗 중쇄 프레임워크 1의 마지막 3개 아미노산으로 대체할 필요가 있을 수 있다. 전형적으로, 그러나 항상 그런 것은 아니지만, 래빗 중쇄 프레임워크 1에서, 이러한 3개의 잔기는 세린 잔기가 앞에 존재하는 글리신 잔기 다음에 존재한다. 또한, 인간 중쇄 프레임워크 2 영역의 마지막 아미노산을 래빗 중쇄 프레임워크 2의 마지막 아미노산으로 대체할 필요가 있을 수 있다. 전형적으로, 그러나 항상 그런 것은 아니지만, 상기 마지막 아미노산은 래빗 중쇄 프레임워크 2내에서 이소루신 잔기가 앞에 존재하는 글리신 잔기이다. 결과적으로 획득된 인간화된 항체의 특이성, 친화력 및/또는 면역원성은 더 적거나 더 큰 서열 교환이 실행되거나, 특정 잔기(들)이 변형되면, 변경되지 않을 가능성이 있으나, 상기한 것과 같은 교환은 성공적으로 사용되어 왔으며, 그러나 다른 변화가 허용될 수 있는 가능성을 배제하지 않는다. 예를 들어, 트립토판 아미노산 잔기는 전형적으로 래빗 중쇄 CDR2 영역의 말단부 앞의 4개 잔기들로 존재하는 반면, 인간 중쇄 CDR2에서 이 잔기는 전형적으로 세린 잔기이다. 이 위치에서 이 래빗 트립토판 잔기를 인간 세린 잔기로 바꾸는 것은 인간화된 항체의 특이성 또는 친화력에 최소한의 영향을 미침이 입증되었으며, 그에 따라 추가로 인간화된 서열내의 래빗 서열-유래 아미노산 자기의 함량을 최소화시킨다.
- [0308] 예: 도 2에서, 상동성있는 인간 가변 중쇄의 CDR1과 CDR2 아미노산 잔기가 RbtVH 래빗 항체 경쇄 서열로부터의 CDR1과 CDR2 아미노산 서열로 대체되는데, 다만, 박스로 표시된 잔기(래빗 서열에서 트립토판(63번 위치)와 인간 서열내 동일 위치에서 세린)는 예외로 하며, 상기 잔기는 인간 세린 잔기로서 유지된다. CDR1과 CDR2 교체와 더불어, 프레임워크 1의 마지막 3개 아미노산(위치 28-30)을 비롯한 프레임워크 2의 마지막 잔기(위치 49)는 인간 아미노산 잔기 대신 래빗 아미노산 잔기로서 유지된다. 그 결과 얻은 인간화된 서열은 1번부터 98번까지 넘버링된 잔기들로부터의 V_Hh로서 아래에 도시되어 있다. 3-64-04 인간 서열과 상이한 유일한 잔기는 밑줄 그어져 있고, 그에 따라 래빗-유래 아미노산 잔기들임을 주목하라. 이 예에서, 98개 잔기들 중 단지 15개 잔기만 인간 서열과 다르다.
- [0309] 7. 신규 하이브리드 서열의 프레임워크 3가 단계 6에서 생성된 후, 래빗 중쇄 항체 서열의 전체 CDR3를 부착시킨다. CDR3 서열은 길이가 다양할 수 있으나, 전형적으로 5 내지 19개 아미노산 잔기 길이이다. CDR3 영역과 후속 프레임워크 4 영역의 개시부는 관행적으로 정의되며 당업계의 통상의 기술자에 의해 확인될 수 있다. 전형적으로, 프레임워크 4의 개시부, 및 그에 따라 후에 CDR3의 말단부는 서열 'WG_XG...' (여기서 X는 대개 Q 또는 P)로 구성되나, 몇몇 번이 이러한 잔기들내에 존재할 수 있다.

- [0310] 예: 도 2에서, RbtVH의 CDR3(99번 내지 110번으로 넘버링된 아미노산 잔기)가 Vhh로 표기된 인간화된 서열내의 프레임워크 3의 말단부 바로 다음에 추가된다.
- [0311] 8. 래빗 중쇄 프레임워크 4(전형적으로 가변 중쇄의 마지막 11개 아미노산 잔기들이며 상기 단계 7에 기재한 것과 같이 시작하고 전형적으로 아미노산 서열 '...TVSS'로 끝남)는 일반적으로 생신선 서열로부터의, 가장 가까운 인간 중쇄 프레임워크 4 상동체로 대체된다. 흔히, 이 인간 경쇄 프레임워크 4는 서열 'WGQGLTVTVSS'이다. 상동성이 가장 높은 서열이 아니거나 달리 상이한 기타 인간 중쇄 프레임워크 4 서열이 결과적으로 획득된 인간화된 항체의 특이성, 친화력 및/또는 면역원성에 영향을 주지 않으면서 사용될 수 있다. 이 인간 중쇄 프레임워크 4 서열은 가변 중쇄 인간화된 서열 바로 다음에 상기 단계 7로부터의 CDR3 서열에 추가된다. 상기 프레임워크 4 서열은 이제 가변 중쇄의 인간화된 아미노산 서열의 말단부가 된다.
- [0312] 예: 도 2에서, RbtVH 래빗 중쇄 서열의 프레임워크 4(FR4)가 상동성있는 인간 중쇄 FR4 서열 위에 도시되어 있다. 인간 FR4 서열이 상기 단계 7에서 추가된 상기 CD3 영역의 말단부 바로 다음의 인간화된 가변 중쇄 서열(Vhh)에 추가되어 있다.
- [0313] 상기한 인간화 방법은 종래의 인간화 방법을 능가하여 상당한 이점을 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 매우 큰 비율의 래빗 아미노산 잔기들을 선택된 상동성있는 정렬된 인간 항체 서열로부터의 인간 항체 잔기들로 대체한, 래빗 항체 서열로부터의 항체 서열을 인간화하는 방법을 제공한다. 결과적으로 이러한 서열들은 인간에서 면역원이 될 가능성이 적다.
- [0314] 또한, 본 발명은 오직 주요 서열의 비교에만 의존하며 (i) 도너 또는 엑셉터 항체 서열의 3차원 구조에 대한 이해; (ii) 묻힌(buried) 잔기와 대비하여 표면 잔기와 관련한 잔기의 위치(localization)에 대한 이해; (iii) 특정 또는 임의의 부위에서 상이한 프레임워크 잔기 대체물(alternatives)의 상이한 버전 또는 변이의 시도에 의존하지 않거나 이를 필요로 하지 않는다. 결과적으로, 본 발명은 결과적으로 획득한 인간화된 항체의 원하는 특성, 예컨대, 결합 친화력 및 다른 기능적 특성에 대한 임의의 절충 없이 더 복잡한 인간화 접근법과 대비하여 매우 효율적이다.
- [0315] 추가로, 또한 앞에서 기술한 것과 관련하여, 본 발명의 방법에 의해 생산된 결과적으로 획득된 인간화된 항체는 모 래빗 항체와 대비하여 동일하거나 사실상 동일한 결합 특이성을 지닌다.
- [0316] 또한, 본 발명의 방법은 항원 친화력을 최대화하거나 향상시키기 위해 추가의 "친화력 성숙"을 필요로 하지 않는다. 대조적으로, 대부분 다른 인간화 접근책에서, 증가된 결합 친화력을 지니는 변이체를 확인하기 위해 다수의 무작위 또는 규정 서열을 통하여 스크리닝되는 "친화력 성숙" 프로토콜의 반복(iterations)을 실행함으로써 (알맞은 투여량으로 치료학적으로 또는 진단학적으로 유효하게 하기 위해) 인간화후의 항원 친화력을 상당히 증가시킬 필요가 있다. 결과적으로, 본 발명은 종래의 인간화 접근책보다 더 단순하며 더 효율적이다.
- [0317] 더 나아가, 본 발명의 인간화 방법은 결과적으로 획득한 인간화된 가변 경쇄 및 중쇄 서열이 전장 길이 항체를 비롯한 인간화된 항체 단편 또는 이를 함유한 융합 단백질을 생산하기 위해 사용될 수 있다는 점에서 유리하다. 그러므로, 이러한 인간화된 항체, 인간화된 항체 단편 및 이를 함유한 융합 단백질, 예컨대, 치료제 또는 진단제에 부착된 그러한 융합 단백질은 면역요법을 비롯한 종양 조직, 전이암(metastases), 죽상경화성 플라크(atherosclerotic plaques), 염증 부위 등의 영상화에 사용하기 위한 것과 같은, 생체내(*in vivo*) 면역진단 및 면역예측(immunoprognois)에 매우 적합하다.
- [0318] **본 발명의 인간화된 항체 및 이의 재조합 단편을 생산하기 위한 바람직한 방법**
- [0319] 본 발명은 또한 본원에 기재된 인간화된 래빗 항체 또는 이의 단편을 생산하기 위한 바람직한 방법과 관련이 있다. 본원에 기재된 항체 상응하는 재조합 폴리펩티드 또는 이의 단편은 바람직하게는 다배체, 바람직하게는 2배체 또는 4배체의 교배 능력있는 효모 균주로부터 분비된다. 본 발명은 다배체 효모를 포함한 배양물을 사용하여 연장된 기간동안, 즉, 수일 내지 1주 이상, 더 바람직하게는 1달 또는 수개월 이상, 훨씬 더 바람직하게는 6개월 내지 1년 이상 또는 이보다 더 긴 기간 동안, 분비 형태로 이러한 재조합 폴리펩티드를 생산하는 방법과 관련이 있다. 이러한 다배체 효모 배양물은 폴리펩티드를 10-25 mg/리터 이상으로, 더 바람직하게는 50-250 mg/리터 이상으로, 훨씬 더 바람직하게는 500-1000 mg/리터 이상으로, 가장 바람직하게는 재조합 폴리펩티드(들)을 1그램/리터 이상으로 발현시킬 것이다.
- [0320] 본 발명의 한 구체예에서, 한쌍의 유전자적으로 마킹된 효모 반수체 세포가 원하는 이종다합체(heteromultimeric) 단백질의 소단위체들을 포함하는 발현 벡터로 형질변환된다. 한 반수체 세포는 제 1 발현

백터를 포함하고, 제 2 반수체 세포는 제 2 발현 백터를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 2배체 효모 세포는 본 발명에 의해 제공된 하나 이상의 재조합 인간화된 폴리펩티드의 발현과 분비를 제공하는 하나 이상의 발현 백터로 형질변환될 것이다. 여전히 또 다른 구체예에서, 단일 반수체 세포는 하나 이상의 백터로 형질변환될 수 있고 융합 또는 교배 방법에 의해 다배체 효모를 생산하는데 사용될 수 있다. 아직 또 다른 구체예에서, 2배체 효모 배양물은 본 발명에 따라 생산된 원하는 인간화된 래빗 중쇄 또는 경쇄 또는 항체 폴리펩티드 또는 폴리펩티드들을 발현 및 분비하도록 제공되는 하나 이상의 백터로 형질변환될 수 있다. 이러한 백터는 염색체-외적으로(extra-chromosomally) 유지되는 플라스미드를 포함하거나 백터, 예를 들어, 무작위로 또는 상동성 재조합에 의해 효모 세포의 유전체내로 통합되는 선형화된 플라스미드를 포함할 수 있다. 임의로, 추가의 발현 백터가 반수체 또는 2배체 세포내로 도입될 수 있거나; 이중이합체, 이중사합체 등의 합성을 위해 제 1 또는 제 2 발현 백터가 추가의 코딩 서열을 포함할 수 있다. 동일하지 않은 폴리펩티드의 발현 수준은 개별적으로 보정될 수 있고, 적절한 선택, 백터 복제수, 프로모터 세기 및/또는 유도 등을 통해 조정될 수 있다. 형질변환된 반수체 세포는 유전자적으로 교배되거나 융합된다. 그 결과 생성된 2배체 또는 4배체 균주는 완전하게 조립되고 생물학적으로 기능적인 단백질, 본원에 기재된 인간화된 항체 또는 이의 단편을 생산하고 분비하도록 하는데 활용된다.

[0321] 단백질 생산을 위한 2배체 또는 4배체 세포의 사용은 예기치 못한 이점을 제공한다. 세포는 생산을 위해, 연장된 시간 기간 동안, 반수체 세포의 성장에 해로울 수 있는 조건내에서, 배양, 즉, 스케일-업될 수 있는데, 상기 조건은 높은 세포 밀도; 최소 배지에서 성장; 낮은 온도에서의 성장; 선택압의 부재시의 안정적인 성장;을 포함할 수 있으며; 상기 기간 내내 높은 발현 수준 유지와 이중성유전자 서열 통합성의 유지를 제공할 수 있다. 이것으로만 국한하려는 의도없이, 본 발명자들은 이러한 이점들이, 부분적으로, 2개의 독특한 모 반수체 균주로부터의 2배체 균주의 생성에서 기인할 수 있다는 이론을 수립한다. 이와 같은 반수체 균주는 다수의 소규모(minor) 독립영양(autotrophic) 돌연변이를 포함할 수 있으며, 상기 돌연변이는 2배체 또는 4배체에서 보완되어, 매우 선택적인 조건하에서 생존을 가능케한다.

[0322] 형질변환된 교배 능력있는 반수체 효모 세포는 원하는 인간화된 항체 단백질의 소단위체 결합(pairing)을 가능케하는 유전자적 방법을 제공한다. 반수체 효모 균주는 2개의 발현 백터 각각으로 형질변환되는데, 제 1 백터는 한 폴리펩티드 쌍의 합성을 유도하며 제 2 백터는 제 2의, 동일하지 않은 폴리펩티드 쌍, 즉, 인간화된 래빗 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드를 유도한다. 2개의 반수체 균주는 교배되어 2배체 숙주를 제공하는데, 상기 숙주에서 최적화된 표적 단백질(인간화된 래빗 항체 또는 인간화된 래빗 항체 단편) 생산이 획득될 수 있다.

[0323] 임의로, 추가의 동일하지 않은 코딩 서열(들)이 제공된다. 그러한 서열은 추가의 발현 백터 상에 존재하거나 제 1 또는 제 2 발현 백터내에 존재할 수 있다. 당업계에 공지된 바와 같이, 다수의(multiple) 코딩 서열은 개별 프로모터로부터 독립적으로 발현되거나; "내부 리보솜 진입 부위" 또는 "IRES(internal ribosome entry site)"의 포함을 통해 대등하게(coordately) 발현될 수 있는데, 상기 IRES는 시스톤(단백질 엔코딩 영역)의, ATG와 같은, 개시 코돈에 대한 내부 리보솜의 직접 진입을 촉진하고, 그로 인해 유전자의 캡-비의존성 번역을 유도하는 엘리먼트이다. 효모에서 기능적인 ES 엘리먼트는 문헌[Thompson et al. (2001) *P.N.A.S.* **98**: 12866-12868]에 기재되어 있다.

[0324] 본 발명의 한 구체예에서, 항체 서열은 IgA의 향상된 안정성을 제공하는, 분비형 J 쌍과 조합되어 생산된다(미국 특허 제5,959,177호; 및 제 5,202,422호 참조).

[0325] 바람직한 구체예에서, 2개의 반수체 효모 균주는 각각 영양요구성이고, 반수체 세포의 성장을 위한 배지의 보충을 필요로 한다. 영양요구성의 쌍은 보완적이고, 그리하여 2배체 생성물은 반수체 세포에서 요구되는 보충물의 부재시 성장할 것이다. 아미노산(예를 들어, met, lys, his, arg 등), 뉴클레오타이드(예를 들어, ura3, ade1 등) 등을 위한 요구조건을 포함하는, 다수의 그러한 유전자 마커가 효모에서 공지되어 있다. 본 발명의 방법을 위해 아미노산 마커가 바람직할 수 있다. 달리, 원하는 백터를 함유한 2배체 세포가 다른 수단, 예를 들어, 다른 선택 마커, 예컨대, 녹색 형광 단백질, 다양한 우성 선택 마커 등의 사용으로 선택될 수 있다.

[0326] 2개의 형질변환된 반수체 세포는 유전학적으로 교배되고 이러한 교배 사건으로 야기된 2배체 균주가 이들의 하이브리드 영양 요구조건에 의해 선택된다. 달리, 2개의 형질변환된 반수체 균주의 개체군은 스페로플라스트화되고 융합되며, 2배체 자손세포가 재생시키고 선택된다. 어느 한 방법에 의해, 2배체 균주는 확인되고 선택적으로 성장될 수 있는데, 그 이유는, 이들의 반수체 모 균주와는 달리, 이들은 동일한 영양 요구조건을 요하지 않기 때문이다. 예를 들어, 2배체 세포는 최소 배지에서 성장될 수 있다. 2배체 합성 방법은 특별한 이점을 갖는다. 2배체 균주는 내재적인(underlying) 돌연변이에 대한 보다 넓은 보안을 통해 향상된 수준의 이중성 단

백질을 생산하는 잠재력을 지니는데, 상기 돌연변이는 재조합 단백질의 생산 및/또는 분비에 영향을 미칠 수 있다.

[0327] 위에서 강조한 것과 같이, 일부 구체예에서, 반수체 효모는 단일 또는 다수의 벡터로 형질변환될 수 있고 형질 변환되지 않은 세포와 교배되거나 융합되어 상기 벡터 또는 벡터들을 함유한 2배체 세포를 생산할 수 있다. 다른 구체예에서, 2배체 효모 세포는 이 2배체 효모 세포에 의해 원하는 인간화된 래빗 항체 폴리펩티드 또는 폴리펩티드의 발현 및 분비를 제공하는 하나 이상의 벡터로 형질변환될 수 있다.

[0328] 본 발명의 한 구체예에서, 2개의 반수체 균주는 폴리펩티드의 라이브러리, 예를 들어, 본 발명에 따라 생산된 인간화된 래빗 항체 중쇄 또는 경쇄의 라이브러리로 형질변환된다. 폴리펩티드를 합성하는 형질변환된 반수체 세포는 보완적인 반수체 세포와 교배된다. 그 결과 생성된 2배체 세포는 기능성 단백질에 대해 스크리닝된다. 2배체 세포가 기능성 시험을 위한 다수의 폴리펩티드 이 조합물을 급속하고, 간편하고, 저렴하게 가져오는 수단을 제공한다. 이 기술은 특히, 최적화된 소단위체 합성 수준이 기능성 단백질 발현 및 분비를 위해 중요한, 이중융합 단백질 생성물의 생성에 적용가능하다.

[0329] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 2개의 소단위체들의 발현 수준 비율이 생성물 생성을 최대화하기 위해 조절된다. 이중융합체 소단위체 단백질 수준은 초중 생성물 생성에 영향을 주는 것으로 이미 밝혀졌다(Simmons LC, J Immunol Methods. 2002 May 1;263(1-2): 133-47). 조절은 발현 벡터에 존재하는 마커에 대한 선택에 의해 교배 단계에 앞서 달성될 수 있다. 벡터의 복제수를 안정적으로 증가시킴으로써, 발현 수준이 증가될 수 있다. 일부 경우에 있어서, 폴리펩티드의 소단위체들 간의 균형잡힌 비율에 도달하기 위해, 다른쇄에 비해 한쇄의 수준을 증가시키는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 제오신(Zeocin) 내성 마커, G418 마커 등의 항생제 내성 마커가 이러한 목적으로 유용하며, 더 높은 수준의 제오신 또는 G418에 내성을 나타내는 형질변환체를 선택함으로써 균주내 다수의 통합된 발현 벡터의 복제본을 함유한 균주에 대한 농축 수단을 제공한다. 소단위체 유전자의, 예를 들어, 1:1, 1:2 등의 적절한 비율이 효율적인 단백질 생산을 위해 중요할 수 있다. 심지어 동일한 프로모터가 두 소단위체들을 전사시키는데 사용될 때조차, 다수의 다른 인자들이 발현된 단백질의 최종 수준에 기여하며, 그러므로, 다른 유전자와 대비하여 엔코딩된 한 유전자의 복제본의 수를 증가시키는 것이 유용할 수 있다. 달리, 단일 복제본 벡터 균주와 대비하여, 더 높은 수준의 인간화된 항체 폴리펩티드를 생산하는 2배체 균주가 2개의 반수체 균주를 교배시킴으로써 생성되며, 상기 두 균주들은 다수의 발현 벡터 복제본을 지닌다.

[0330] 숙주 세포는 상기한 발현 벡터로 형질변환된 뒤, 2배체 균주를 형성하기 위해 교배되고, 프로모터를 유도하거나, 형질변환체를 선별하거나, 원하는 서열을 엔코딩하는 유전자를 증폭하기 위해 적절하게 변형된 관용적인 영양 배지에서 배양된다. 효모의 성장에 적합한 다수의 최소 배지는 당업계에 공지되어 있다. 이러한 배지들 중 임의의 배지는 필요에 따라 염(예컨대, 염화나트륨, 칼슘, 마그네슘, 및 인산염), 버퍼(예컨대, HEPES, 인산칼륨, 인산나트륨), 뉴클레오시드(예컨대, 아데노신 및 티미딘), 항생제, 미량 원소(trace elements), 포도당 또는 등가 에너지 공급원으로 보충될 수 있다. 임의의 다른 필요 보충물은 또한 당업계의 통상의 기술자에게 공지되었을 적절할 정도로 포함될 수 있다. 배양 조건, 예컨대, 온도, pH 등은 발현을 위해 선택된 숙주 세포에 따라 종래 사용된 조건이며, 당업계의 통상의 기술자에게 자명할 것이다.

[0331] 분비된 단백질은 배양물 배지에서 회수될 수 있다. 프로테아제 억제제, 예컨대, 페닐 메틸 설포닐 플루오라이드(phenyl methyl sulfonyl fluoride, PMSF)가 정제가 진행되는 동안 단백질 가수분해성 변성을 억제시키는데 유용할 수 있으며, 항생제가 우발적인 오염체의 성장을 막기 위해 포함될 수 있다. 조성물은 당업계의 공지된 방법을 사용하여 농축, 여과, 투석 등에 적용될 수 있다.

[0332] 본 발명의 2배체 세포는 생산을 위해 배양된다. 그러한 생산 목적은 바람직하게는 최소 배지내에서의 성장을 포함하며, 상기 배지는 미리-형성된(pre-formed) 아미노산 및 기타 복잡한 생체분자를 포함하는데, 질소 공급원으로 암모니아, 및 에너지와 탄소 공급원으로 포도당, 및 인산염, 칼슘의 공급원으로 염 등을 포함하는 배지가 일예이다. 바람직하게는 그러한 생산 배지는 선택제(selective agents), 예컨대, 항생제, 아미노산, 퓨린, 피리미딘 등이 부족하다. 2배체 세포는 높은 세포 밀도, 예를 들어, 약 50 g/L 이상으로; 더 일반적으로 약 100 g/L 이상으로 배양될 수 있고; 적어도 약 300 g/L 이상, 약 400 g/L 이상, 약 500 g/L 이상으로 배양될 수 있다.

[0333] 본 발명의 한 구체예에서, 생산 목적을 위한 대상 세포의 성장은 낮은 온도에서 실행되는데, 상기 온도는 대수기, 정지기, 또는 상기 대수기와 정지기 둘 모두에서 낮추어 질 수 있다. 용어 "낮은 온도"는 적어도 약 15°C, 더 일반적으로 적어도 약 17°C의 온도를 의미하며, 약 20°C일 수 있으며, 일반적으로 기껏해야 약 25°C, 더 일

반적으로 기껏해야 약 22℃이다. 성장 온도는 생산 배양물내의 분비된 전장길이 단백질의 생산에 영향을 미칠 수 있고, 배양물 상장 온도를 감소시키는 것은 온전한 생성물 수율을 강한 영향을 줄 수 있다. 감소된 온도는, 세포의 프로테아제 변성의 감소와 함께, 표적 생성물을 생성시키기 위해 숙주에 의해 사용되는 폴딩 및 번역후 가공 경로를 통한 세포내 교통(trafficking)을 보조하는 것으로 생각된다.

[0334] 본 발명의 방법은 분비되는, 활성 단백질, 바람직하게는 포유동물 단백질의 발현을 제공한다. 한 구체예에서, 본원에 사용된, 분비된, "활성 항체"는 올바르게 폴딩된 적어도 2개의 적절하게 쌍을 이룬쇄들의 다합체를 지칭하며, 상기 다합체는 정확하게 이의 동족(cognate) 항원에 결합한다. 활성 단백질의 발현 수준은 일반적으로 배양물 리터 당 약 10-50 mg 이상, 더 일반적으로 리터 당 약 100 mg 이상, 바람직하게는, 리터 당 약 500 mg 이상이며, 리터 당 1000 mg 이상일 수 있다.

[0335] 본 발명의 방법은 생산이 이루어지는 동안 숙주 및 이중성 코딩 서열의 안정성 증가를 제공할 수 있다. 안정성은, 예를 들어, 높은 수준의 발현 시간 유지에 의해 입증되며, 여기서 발현 개시 수준은 약 20배(doublings), 50배, 100배, 또는 그 이상을 증가하여 약 20% 이하, 일반적으로 10% 이하로 감소되며, 약 5% 이하로 감소될 수 있다.

[0336] 균주 안정성은 또한 기간 내내 이중성 유전자 서열 통합성의 유지를 제공하며, 여기서 활성 코딩 서열의 서열 및 필수 전사 조절 엘리먼트가 약 20 배(doublings), 50배, 100배, 또는 그 이상을 증가하여 약 99% 이상의 2배체 세포에서, 일반적으로, 약 99.9% 이상의 2배체 세포에서, 바람직하게는 약 99.99% 이상의 2배체 세포에서 유지된다. 바람직하게는, 실질적으로 모든 2배체 세포가 상기 활성 코딩 서열의 서열과 필수 전사 조절 엘리먼트를 유지한다.

[0337] 제 2 발현 벡터가 당업계의 통상의 기술자에게 널리 공지된 동일한 관용적 수단을 사용하여 생산되며, 상기 발현 벡터는 오페론과 항체 경쇄를 엔코딩하는 DNA 서열을 함유하며, 상기 발현 벡터에서 항체 특이성을 위해 필요한 CDR을 엔코딩하는 DNA 서열은 래빗 B-세포 공급원에서 유래되며, 한편, 항체쇄의 나머지 부분을 엔코딩하는 DNA 서열은 인간 세포 공급원에서 유래된다.

[0338] 발현 벡터는 트랜스펙션된 숙주 세포를 생산하기 위해 당업계의 통상이 기술자에게 널리 공지된 관용적인 기법에 의해 숙주 세포내로 트랜스펙션되며, 상기 트랜스펙션된 숙주 세포는 상기 항체 폴리펩티드를 생산하기 위해 당업계의 통상의 기술자에게 널리 공지된 관용적인 기법에 의해 배양된다.

[0339] 숙주 세포는 상기한 2개의 발현 벡터로 코트랜스펙션될 수 있는데, 제 1 발현 벡터는 오페론과 인간화된 래빗 경쇄-유래 폴리펩티드를 엔코딩하는 DNA를 함유하며 제 2 벡터는 오페론과 인간화된 래빗 중쇄-유래 폴리펩티드를 엔코딩하는 DNA를 함유한다. 상기 2개의 벡터들은 상기한 선택 마커를 함유하나, 바람직하게는 실질적으로 동일한 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드의 발현을 달성시킨다. 달리, 단일 벡터가 사용될 수 있으며, 이 벡터는 인간화된 래빗 중쇄와 경쇄 폴리펩티드 둘 모두를 엔코딩하는 DNA를 포함한다.

[0340] 2개의 형질변환된 반수체 세포는 유전적으로 교배될 수 있으며 이러한 교배 사건으로 생겨난 2배체 균주는 이들의 하이브리드 영양 요구조건 및/또는 항생제 내성 범위에 의해 선별된다. 달리, 2개의 형질변환된 반수체 균주의 개체군이 스페로플라스트화되며 융합되고, 2배체 자손이 생성되며 선별된다. 어느 한 방법에 의해, 2배체 균주가 확인되고 이들의 모 균주와 비교하여 상이한 배지에서 성장하는 이들의 능력에 근거하여 선택적으로 배양될 수 있다. 예를 들어, 2배체 세포는 항생제를 함유할 수 있는 최소 배지에서 배양될 수 있다. 2배체 합성 방법은 특별한 이점을 간다. 2배체 균주는 내재적인 돌연변이에 대한 보다 넓은 보안을 통해 향상된 수준의 이중성 단백질을 생산하는 잠재력을 지니는데, 상기 돌연변이는 재조합 단백질의 생산 및/또는 분비에 영향을 미칠 수 있다. 더욱이, 일단 안정한 균주가 획득되면, 그러한 균주를 선별하기 위해 사용되는 임의의 항생제가 반드시 성장 배지내에 지속적으로 존재할 필요는 없다.

[0341] 항체 폴리펩티드를 발현시키기 위해 사용되는 숙주 세포는 박테리아 세포, 예컨대, E. coli, 또는 진핵생물 세포일 수 있다. 본 발명의 특히 바람직한 구체예에서, 이러한 목적을 위한 잘 규정된 유형의 포유동물 세포, 예컨대, 골수종 세포 또는 중국 햄스터 난소(Chinese hamster ovary, CHO) 세포주가 사용될 수 있다.

[0342] 벡터를 작제할 수 있는 일반적인 방법, 숙주 세포를 생산하기 위해 필요한 트랜스펙션 방법 및 상기 숙주 세포로부터 항체 폴리펩티드를 생산하기 위해 필요한 배양 방법 모두가 관용적인 기법을 포함한다. 바람직하게는 항체를 생산하기 위해 사용되는 세포주가 포유동물 세포주이지만, 임의의 다른 적합한 세포주, 예컨대, 박테리아 세포주, 예컨대, E. coli-유래 박테리아 균주, 또는 효모 세포주가 대안적으로 사용될 수 있다.

[0343] 유사하게, 일단 생산된 인간화된 래빗 항체 폴리펩티드는, 예를 들어, 크로스-플로우(cross-flow) 여과, 황산암

모늄 침전, 친화력 컬럼 크로마토그래피 등과 같은, 당업계의 표준 절차에 따라서 정제될 수 있다.

[0344] 본원에 기재된 인간화된 항체 폴리펩티드는 또한 펩티드 또는 비-펩티드 모방체(mimetics)의 디자인과 합성에 사용될 수 있는데, 상기 모방체는 본 발명의 항체 폴리펩티드와 동일한 치료학적 적용에 유용할 것이다. 예를 들어, 개시내용이 전체로서 참고문헌으로 본원에 통합되는, 문헌[Saragobi et al, Science, 253:792-795 (1991)]을 참조하라.

[0345] **투여**

[0346] 본 발명에 따라 생산된 인간화된 래빗 항체 및 단편 및 이를 함유하는 용합체는 바람직하게는 인간 치료용 또는 진단 방법, 예컨대, 종양 부위의 생체내 영상화에 사용된다. 본 발명의 한 구체예에서, 본원에 기재된 인간화된 항체, 또는 이의 인간화된 결합 단편을 비롯한 상기 항체 단편의 조합물은 약 0.05 내지 10.0 mg/kg(수령 환자의 체중)의 농도로 환자에게 투여된다. 본 발명의 바람직한 구체예에서, 본원에 기재된 인간화된 항체, 또는 이의 인간화된 결합 단편을 비롯한, 상기 항체 단편의 조합물은 약 0.1 내지 1.0 mg/kg(수령 환자의 체중)의 농도로 환자에게 투여된다.

[0347] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 본원에 기재된 인간화된 래빗 항체, 또는 이의 인간화된 결합 단편을 비롯한, 상기 항체 단편의 조합물은 약제 조성물로 환자에게 투여된다.

[0348] "약제 조성물"은 포유동물에게 투여하기에 적합한 화학적 또는 생물학적 조성물을 지칭한다. 그러한 조성물은 협측(buccal), 피내(epicutaneous), 경막외(epidural), 흡기, 동맥내(intraarterial), 심장내(intracardiac), 뇌혈관내(intracerebroventricular), 피부내(intradermal), 근육내(intramuscular), 비내(intranasal), 안내(intraocular), 복강내(intraperitoneal), 척추내(intraspinal), 경막내(intrathecal), 정맥내(intravenous), 경구(oral), 비경구(parenteral), 관장(enema) 또는 좌제(suppository)를 통한 직장내, 피하(subcutaneous), 진피하(subdermal), 설하(sublingual), 경피(transdermal), 및 경점막(transmucosal)을 포함하나, 이로만 국한되지 않는, 다수의 경로들 중 하나 이상을 통해 투여하기 위해 특별히 제형화될 수 있다. 또한, 투여는 주사, 분말, 액체, 겔, 점액(drops), 또는 기타 투여 수단을 사용하여 이루어질 수 있다.

[0349] "약제학적 부형제" 또는 "약제학적으로 허용되는 부형제"가 담체, 일반적으로 액체이고, 활성 치료제가 제형화된다. 본 발명의 한 구체예에서, 활성 치료제는 IL-6 또는 TNF- α 에 특이적인 인간화된 항체, 또는 이의 하나 이상의 단편이다. 부형제는 일반적으로 당해 제형에 약리학적 활성을 제공하지 않으나, 화학적 및/또는 생물학적 안정성, 및 방출 특성을 제공할 수 있다. 대표적인 제형은, 예를 들어, 참고문헌으로 통합된 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Ed., Grennaro, A., Ed., 1995]에서 찾아 볼 수 있다.

[0350] 본원에서 사용된 "약제학적으로 허용되는 담체" 또는 "부형제"는 생리학적으로 호환가능한 임의의 또한 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항박테리아제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제를 포함한다. 한 구체예에서, 담체는 비경구 투여에 적합하다. 달리, 담체는 정맥내, 복강내, 근육내, 또는 설하 투여에 적합할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 멸균된 주사가능 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균된 수성 용액 또는 분산액 및 멸균된 분말을 포함한다. 약제학적 활성 물질을 위한 그러한 매질 및 제제의 용도는 당업계에 잘 알려져 있다. 지금까지의 임의의 관용적인 매질 또는 제제가 활성 화합물과 호환불가능한 경우를 제외하고, 본 발명의 약제 조성물에서 활성 화합물의 사용이 고려된다. 보충 활성 화합물이 또한 조성물내에 포함될 수 있다.

[0351] 약제 조성물은 전형적으로 멸균되어야 하며 제조 및 저장 조건하에서 안정하여야 한다. 조성물은 용액, 미세에멀전(micro emulsion), 리포솜, 또는 고 약물 농도에 적합한 기타 정돈된 구조로 제형화될 수 있다. 담체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 및 이들의 적합한 혼합물을 함유한 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성이, 예를 들어, 레시틴(lecithin)과 같은 코팅의 사용으로, 분산액의 경우에 요망되는 입자 크기의 제조로, 계면활성제의 사용으로, 유지될 수 있다.

[0352] 많은 경우, 조성물내에, 등장제, 예를 들어, 당, 폴리알코올, 예컨대, 만니톨, 솔비톨, 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가능 조성물의 지연 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 모노스테아레이트 염과 젤라틴을 조성물내에 포함시킴으로써 야기될 수 있다. 더욱이, 알칼리성 폴리펩티드가 지연 방출 제형, 예를 들어, 서방형 폴리머를 포함하는 조성물로 제형화될 수 있다. 활성 화합물은 급속 방출에 대해 화합물을 보호하게 될 담체, 예컨대, 임플란트와 미세캡슐화된 전달 시스템을 포함하는, 방출 조절 제형으로 제조될 수 있다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르쏘 에스테르, 폴리락트산 및 폴리락트산 공중합체, 폴리글리콜산 공중합체(polyglycolic copolymers, PLG)와 같은, 생분해가능,

생체적합성 폴리머가 사용될 수 있다. 그러한 제형을 제조하기 위한 많은 방법이 당업계의 통상의 기술자에게 공지되어 있다.

[0353] 설명된 구체예들 각각의 경우에서, 화합물은 다양한 투여량 형태로 투여될 수 있다. 당업계의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 생물학적으로-허용가능한 투여량 형태, 및 이의 조합이 고려된다. 그러한 투여량 형태의 일 예는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 제구성가능한 분말, 엘릭서(elixirs), 액체, 용액, 현탁액, 에멀전, 분말, 과립, 입자, 미세입자, 분산가능한 과립, 사체(cachets), 흡입제, 에어로졸 흡입제, 패치, 입자 흡입제, 임플란트, 데포 임플란트, 주사제(피하, 근육내, 정맥내, 및 진피내), 취입제(infusions), 및 이의 조합물을 포함한다.

[0354] 본 발명의 예시된 다양한 구체예들에 대한 상기 상세한 설명은 본 발명을 개시된 정확한 형태로 소진시키거나 제한하려는 의도는 아니다. 본 발명의 특정 구체예들, 및 일예들이 예시적인 목적으로 기재되었으나, 균등한 다양한 변형이, 당업계의 통상의 기술자가 인식할, 본 발명의 영역내에서 가능하다. 본 발명의 여기에 제공된 교시는 상기한 일예 이외에, 다른 목적에 적용될 수 있다.

[0355] 이러한 변경 및 다른 변경이 상기한 상세한 설명을 고려하여 본 발명에 대해 이루어질 수 있다. 일반적으로, 하기 청구의 범위, 사용된 용어는 명세서와 청구의 범위에 개시된 특정 구체예들로 본 발명을 국한시키려는 것으로 해석되어서는 않된다. 따라서, 본 발명은 개시내용에 의해 국한되지 않으며, 그 대신 본 발명의 영역은 하기 청구의 범위에 의해 전적으로 결정된다.

[0356] 본 발명은 앞의 상세한 설명과 일예로 특별히 기재된 그러한 방식을 벗어나 다른 방식으로 실시될 수 있다. 본 발명의 다수의 변형 및 변이가 상기 교시를 고려하여 가능하며, 그에 따라, 첨부된 청구의 범위의 영역내에 포함된다.

[0357] 항원-특이적 B 세포의 클론 개체군을 획득하는 방법과 관련된 특별한 교시는, 개시사항이 전체로서 본원에 참고 문헌으로 통합된, 2006년 5월 19일에 출원된 미국 가특허 출원 제60/801,412호에 개시되어 있다.

[0358] 교배 능력있는 효모를 사용하여 항체 또는 이의 단편을 생산하는 방법 및 상응하는 방법과 관련된 특별한 교시는 개시사항이 전체로서 본원에 참고문헌으로 통합된, 2006년 5월 8일에 출원된 미국 가특허 출원 제 611/429,053호(미국 공개 특허 US2006/0270045호)에 개시되어 있다.

[0359] 본 발명의 배경기술, 상세한 설명, 및 실시예에서 인용된 각각의 문헌(특허, 특허출원, 저널 기사, 초록, 매뉴얼, 책, 또는 기타 개시내용을 포함함)의 전체 개시내용은 이들의 전체로서 참고문헌으로써 본원에 통합된다.

[0360] 하기 실시예는 본 발명을 어떻게 구현하고 사용하는지에 대한 완전한 개시 및 설명을 당업계의 통상의 기술자에게 제공하기 위해 제시된 것이며, 본 발명으로 간주되는 것의 범위를 제한하려는 의도로 제시된 것이 아니다. 사용된 수치(예를 들어, 양, 온도, 농도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위해 수많은 노력이 투입되었으나, 일부 실험적 오차 및 편차가 허용되어야 한다. 달리 명시하지 않는한, 부(parts)는 중량부(parts by weight)이고, 분자량은 평균 분자량이며, 온도는 섭씨 온도이고; 압력은 대기압 또는 근사 대기압이다.

[실시예]

[0362] 실시예 1: 농축된 항원-특이적 B 세포 항체 배양물의 생산

[0363] 항체 패널이 관심있는 표적 항원에 대한 천연 면역 반응을 활용하기 위해 전통적인 항체 숙주 동물을 면역화시킴으로써 유래된다. 전형적으로, 면역화를 위해 사용된 숙주는 유사한 성숙 과정을 이용하여 항체를 생산하며 동등한(comparable) 다양성, 예를 들어, 에피토프 다양성을 갖는 항체를 생산하는 항원-특이적 B 세포의 개체군을 제공하는 래빗 또는 다른 숙주이다. 초기 항원 면역화를 완전 프레운트 애주번트(complete Freund's adjuvant, CFA)를 사용하여 실행할 수 있고, 연이은 부스트 면역화를 불완전 애주번트로 달성할 수 있다. 면역화 실행 약 50-60일, 바람직하게는, 55일 경과후, 항체 타이터를 시험하고, 항체 선택(Antibody Selection, ABS) 과정을, 적절한 타이터가 확립되면, 개시한다. ABS 개시를 위한 2가지 중요한 기준은 강력한 항원 인식과 폴리클로날 혈청내 기능-수정 활성(function-modifying activity)이다.

[0364] 양성 항체 타이터가 확립된 시점에, 동물을 희생시키고 B 세포 공급원을 분리한다. 이러한 공급원은 지라, 림프절, 골수, 및 말초혈단핵세포(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)을 포함한다. 단일 세포 현탁액을 생성시키고, 장기간의 저온 저장에 적합하도록 만들기 위해 세포 현탁액을 세척한다. 그런 다음 세포를 전형적으로 동결시킨다.

- [0365] 항체 확인 과정을 개시하기 위해, 동결된 세포 현탁액의 소 분획을 해동시키고, 세척하고, 조직 배양 배지에 놓는다. 이후 동물 면역 반응을 생성시키기 위해 사용되었던 항원의 비오티닐화된 형태와 이러한 현탁액을 혼합하고, 밀텐이 자성 비드 세포 선택 방법을 사용하여 항원-특이적 세포를 회수한다. 스트렙타아비딘 비드를 사용하여 특정 농축을 실행한다. 농축된 개체군을 회수하고 특정 B 세포 분리의 다음 단계를 진행한다.
- [0366] **실시예 2:** 클론의, 항원-특이적 B 세포-함유 배양물의 생산
- [0367] 이후 실시예 1에 따라 생산된 농축된 B 세포를 96웰 마이크로리터 플레이트내 웰 당 다양한 세포 밀도로 플레이팅한다. 일반적으로, 그룹 당 10개의 플레이트의 웰 당 50, 100, 250, 또는 500개 세포 밀도로 플레이팅한다. 50K 동결된 조사된 EL4B 피더 세포와 함께 4% 활성화된 래트 T 세포에 적합화된(conditioned) 배지를 배지에 보충한다. 이러한 배양물을 5-7일 동안 그대로 방치시키며, 이때에 분비된 항체를 함유하는 상청액을 수집하고 별개의 검정 세팅에서 표적 특성에 관해 평가한다. 잔여 상청액을 온전하게 보존하며, 플레이트를 -70℃에서 동결시킨다. 이러한 조건하에서, 배양 과정은 전형적으로 항원-특이적 B 세포의 클론 개체군을 포함하는 혼재된 세포 개체군을 함유하는 웰을 야기시키는데, 즉, 단일 웰은 오직 원하는 항원에 특이적인 단일 모노클로날 항체만을 함유할 것이다.
- [0368] **실시예 3:** 원하는 특이성 및/또는 기능적 특성을 갖는 모노클로날 항체를 위하여 항체 상청액에 대한 스크리닝
- [0369] 실시예 2에 따라 생산된 클로날 항원-특이적 B 세포 개체군을 함유하는 웰에서 유래된 항체-함유 상청액을 처음에 ELISA 방법을 사용하여 항원 인식에 관해 스크리닝한다. 선택적 항원 고정(예를 들어, 스트렙타아비딘으로 코팅된 플레이트에 의한 비오티닐화된 항원 포획), 비특이적 항원 플레이트 코팅을 포함하거나, 달리, 항원 구성 방법(예를 들어, 선택적 항원 포집에 연이어 이중이합체 단백질-항원 복합체를 생성시키기 위한 결합 파트너 부가)을 통해 상기 스크리닝을 실시한다. 이후 리간드에 엄격하게 의존적인 기능-수정 검정에서 항원-양성 웰 상청액을 시험하거나 시험하지 않는다. 그러한 검정의 한가지 일에는 항원 리간드와 재조합 수용체 단백질의 천연 상호작용을 재생성시키는 시험관내 단백질-단백질 상호작용 검정이다. 대안적으로, 리간드 의존적이고 용이하게 모니터링되는 세포-기반 반응(예를 들어, 증식 반응)을 활용한다. 유의미한 항원 인식과 능력을 나타내는 상청액을 양성 웰로 간주한다. 본래의 양성 웰에서 유래된 세포를 이후 항체 회수 단계로 옮긴다.
- [0370] **실시예 4:** 원하는 항원 특이성을 갖는 단일, 항체-생산 B 세포의 회수
- [0371] 단일 항체 서열을 분리하는, (실시예 2 또는 3에 따라 생산된) 항원-특이적 B 세포의 클론 개체군을 함유한 웰에서 소수의 세포를 분리한다. 이후 단일, 항체-분비 세포를 분리하기 위해 상기 분리된 세포를 분석한다. 세포 생존에 적합한 항원-함유 마이크로비드를 제조하기 위해 완충된 배지하에서 다이날(Dynal) 스트렙타아비딘 비드를 비오티닐화된 표적 항원으로 코팅한다. 그 다음에 항원-로딩된 비드, 양성 웰로부터의 항체-생산 세포, 및 플루오레세인 이소싸아네이트(fluorescein isothiocyanate, FITC)-표지된 항-숙주 H&L IgG 항체(강조한 것과 같이, 숙주는 임의의 포유동물 숙주, 예를 들어, 래빗, 마우스, 래트 등)를 37℃에서 다함께 인큐베이션한다. 이후 유리 슬라이드 상에서 앨리쿼트(aliquots)로 이 혼합물을 리피펫팅시키고(re-pipetted), 그리하여 각각의 앨리쿼트는 평균적으로 단일, 항체-생산 B-세포를 지니게 된다. 이후 형광 현미경을 통해 항원-특이적, 항체-분비 세포를 검출한다. 분비된 항체는 결합된 항체 때문에 인접 비드 상에 국소적으로 집중되며 강한 형광 시그널에 기초하여 위치(localization) 정보를 제공한다. 분비 세포에 인접하여 형성된 항체-항원 복합체에 대한 FITC 검출을 통해 항체-분비 세포를 확인한다. 이 복합체의 중심부에서 발견되는 단일 세포는 이후 미세조작기구(micromanipulator)를 사용하여 회수한다. 세포를 항체 서열 회수가 개시될 때까지 -80℃에서 저장용 에텐도르프 PCR 튜브에 담아 급속-냉동시킨다(snap-frozen).
- [0372] **실시예 5:** 항원-특이적 B 세포로부터의 항체 서열의 분리
- [0373] 조합된 RT-PCR 기반 방법을 사용하여 실시예 4에 따라 생산된 단일 분리된 B-세포 또는 실시예 2에 따라 획득된 클로날 B 세포 개체군으로부터 분리된 항원 특이적 B 세포로부터 항체 서열을 회수한다. 프라이머를 표적 면역 글로불린 유전자(중쇄 및 경쇄), 예컨대, 래빗 면역글로불린 서열의 보존된 영역 및 불변 영역에 어닐링되도록 디자인하고, 2단계 중첩(nested) PCR 회수 단계가 항체 서열을 획득하기 위해 사용한다. 각각의 웰로부터의 앰플리콘(amplicons)을 회수 및 크기 통합성에 관해 분석한다. 이후 서열 클론성(clonality)을 핑거프린트하기 위해 AluI로 그 결과 생성된 단편을 절단한다. 이러한 단편들의 전기영동 분석에서 동일한 서열은 공통된 단편화 패턴을 나타낸다. 유의미하게, 세포 클론성을 입증하는 이러한 공통된 단편화 패턴은 일반적으로 본래 최대 1000개 세포/웰로 플레이팅된 웰내에서조차 관찰된다. 이후 클로닝을 위한 각각의 DNA 조각을 제조하기 위해 본래의 중쇄 및 경쇄 앰플리콘 단편을 HindIII 및 Xho I 또는 HindIII 및 Bsiw I 으로 제한효소 절단한다. 이후

발현 벡터내로 그 결과 생성된 절단체(digestions)를 라이게이션시키고 플라스미드 증식 및 생산을 위해 상기 발현 벡터로 박테리아를 형질변환시킨다. 서열 특성결정을 위해 콜로니를 선택한다.

[0374] **실시예 6:** 원하는 항원 특이성 및/또는 기능적 특성을 지니는 모노클로날 항체의 재조합 생산

[0375] 단일 모노클로날 항체를 함유한 각각의 웰에 관해 올바른 전장 길이 항체 서열을 작제하고 미니프렙(miniprep) DNA를 Qiagen 고체상 방법을 사용하여 제조한다. 이 DNA를 이후 재조합 전장 길이 항체를 생산하기 위해 포유 동물 세포에 트랜스펙션시키는데 사용한다. 본래의 특성들이 재조합 항체 단백질에서 발견되는지를 확증하기 위해 항원 인식과 기능적 특성에 관해 미정제 항체 생성물을 시험한다. 적절한 경우, 대규모 일과성 포유동물 트랜스펙션을 완료하고, 단백질 A 친화력 크로마토그래피를 통해 항체를 정제한다. 표준 방법(예를 들어, Biacore)을 비롯한 효능 검정시 IC50을 사용하여 Kd를 평가한다.

[0376] **실시예 7:** 원하는 항원, 예컨대, HuTNF- α 또는 IL-6에 결합하는 항체의 제조

[0377] 본원에 기재된 항체 선택 프로토콜을 사용하여, 당업자는 TNF- α 또는 IL-6 또는 또 다른 원하는 항원에 대한 강력한 기능적 길항작용을 나타내는 항체 콜렉션을 생성시킬 수 있다. 항체는 다양한 에피토프를 밝혀 내며 그에 따라, Hu-TNF-알파, TNF- α 에피토프, 예컨대, Remicade®(인플릭시맵(infliximab))의 경우에서와 같이 특정 항원에 대한 종래 확인된 에피토프를 표적으로 삼는 항체에 대한 유용한 대체물, 또는 상기 항체의 보조물(adjunctives)을 제공할 수 있다

[0378] IL-6 또는 TNF- α 의 특정 경우에 있어서, 스크리닝 방법은 중요한 기능적 길항작용을 그대로 보유한, 대안적인 IL-6 또는 TNF- α 에피토프에 결합하는 항체를 확인하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 일차 항원-인식 스크리닝후 TNF- α 의 경우에 있어서, 양성 BCC 웰은 TNF- α 에 대한 기능적 길항작용을 비롯한 에피토프 경쟁, 예를 들어, 인플릭시맵과의 경쟁에 관해 시험될 수 있다. 독특한 에피토프 인식은 ForteBio Octet 항체-TNF- α 결합 경쟁 연구에 의해 확립될 수 있다. 기능적 활성 뿐만 아니라 경쟁의 결여를 나타내는 BCC 웰이 추구되며, 이러한 웰내에 존재하는 항체에 관한 코딩 서열이 회수된다. 회수된 서열의 대부분은 본래 표적 특성을 나타낼 것이다: 강력한 항원 인식, 기능적 길항작용, 및 독특한 에피토프 인식. 따라서, 결과적으로 얻어진 항체 콜렉션은 강력한 기능적 길항작용과 관련된 다수의 신규한 에피토프 영역을 확립시킨다. 유사한 결과가 본원에 참고 문헌으로 통합된 가특허 출원에서 IL-6로 입증된다.

[0379] 면역화 방법:

[0380] 2007년 5월 21일에 출원된 미국 가특허 출원 일련번호 제 60/924,551호 및 제60/924,551호에 기재된 것과 같이 TNF- α (R&D # 210-TA)로 래빗을 면역화시킬 수 있고 인간 IL-6에 대해 면역화시킬 수 있으며, 상기 특허 출원서는 이들의 전체로서 본원에 참고문헌으로 통합된다.

[0381] 항체 선택 타이터 평가

[0382] 본원에 기재된 프로토콜에 의해 항원 인식 검정을 TNF- α 또는 인간 IL-6에 관해 결정할 수 있다.

[0383] 기능적 타이터 평가

[0384] 샘플에 관한 기능적 활성이 인용된 가특허 출원서에 기재된 것과 같이 결정될 수 있다. 예를 들어, 별개 TNF- α 의 경우에 있어서, 둥근바닥 96-웰 플레이트내의, 혈청 샘플을 1:100 희석비로(기재된 매질내) 첨가하고 뒤이어, 5개의 레플리케이트(replicates)(열 B-F, 열 G는 오직 백그라운드 대조를 위한 배지였음)에 50 μ l/웰로, 1:10 희석비로 플레이트를 가로질러 첨가하였다(컬럼 2-10, 컬럼 11은 오직 TNF- α 대조를 위한 배지였음). 최종 EC50(농도는 각각의 로트의 경우에 미리 결정되었음)의 4배 농도로 TNF- α 를 함유한 50 μ l/웰의 배지 및 1 μ g/ml의 악티노마이신 D를 F열을 제외한 모든 샘플 웰에 첨가하였다. 플레이트를 1시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다.

[0385] 1시간 경과 시점에, 50 μ l의 혈청/Ag 복합체 및 대조군을 고정된 밀도로 50 μ l/웰의 반응체 세포를 함유한 96-웰 평평한 바닥 플레이트로 옮기고(최종 부피: 100 μ l/웰) 24시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. (컬럼 1과 12 및 열 A와 H는 증발을 막고 모서리(edge) 효과를 야기시키기 위해 200 μ l의 배지를 채운다.)

[0386] 24시간 경과시, 20 μ l/웰의 CellTiter96 시약(Promega)을 제조업자의 프로토콜에 따라 모든 시험 웰에 첨가하고, 플레이트를 2시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 2시간 경과후, 플레이트를 시험 웰내의 균질성을 부여하기 위해 부드럽게 교반한다. 플레이트를 490 nm 파장에서 판독하였다. OD 값 대 희석비를 Graph Pad Prism(비선형 시그모이드 투여량/반응 곡선을 사용하였음)을 사용하여 플로팅시키고, 기능적 타이터를 결정하였

다.

[0387] 조직 수확

[0388] 위에서 인용한 가특허 출원서에 기재된 것과 같이, 래빗 지라, 림프절, 및 전혈을 수확하고, 가공하고, 동결시켰다.

[0389] B 세포 배양물(BCC)

[0390] B 세포 배양물을 참고문헌으로 통합된 인용된 가특허 출원서에 기재된 것과 같이 제조한다.

[0391] 항원 인식 스크리닝

[0392] 항원 인식 스크리닝을 상기한 것과 같이 단일 포인트로 수행하였다.

[0393] 기능적 활성 스크리닝

[0394] 기능적 활성 스크리닝을 인용된 가특허 출원서에 기재된 것과 같이 수행한다. 예를 들어, TNF-알파의 경우, 기능적 활성 스크리닝을 WEHI 세포독성 검정으로 결정한다. 마스터 플레이트(들)로부터의 상청액을 단일 포인트로서 (상기한 것과 같이) TNF- α 자극 WEHI 세포독성 검정으로 결정하였다. 상청액을 본원에 기재한 것과 같이 깔끔하게 시험하였다.

[0395] 제조항체에 관한 2차 기능적 활성 검정: huTNF- α 로 처리한 HUVEC 세포에 의한 IL-6 발현의 차단

[0396] TNF- α 또는 IL-6 특이적 검정을 본원에서 참고문헌으로 통합된 상기한 동일한 가특허 출원서에 기재된 대로 실행할 수 있다. 예를 들어, TNF- α 의 경우에, 인간 제대정맥내피세포(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)를 내피 성장 배지(EGM) 매질과 적절한 HUVEC 보충물(Cambrex)내에서 관행적으로 유지시킨다. 검정 당일, HUVEC 생존도를 트리판 블루로 측정한다. 세포를 검정에 필요한 적절한 부피의 배지(100 μ l/웰)에서 5E05/ml로 재현탁시킨다. 세포를 96-웰 평평한 바닥 배양 플레이트의 가운데 웰에 플레이팅하고, 200 μ l 배지를 증발을 막기 위해 모든 외측 웰에 첨가하였다. 플레이트를 24시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다.

[0397] 24시간 경과후, 적절한 항체 희석액을 원하는 최종 농도의 4배 농도로 EGM에서 제조하였다. (시작 항체 농도는 1 μ g/ml이었고; 1:3 희석을 마지막 열을 제외하고, 모든 플레이트에 실행하였다.) EGM 중의 동일 부피의 rhuTNF- α (원하는 최종 농도의 4배)를 웰에 첨가하였다. 플레이트를 1시간 동안 37°C에서 인큐베이션하여 항체/항원 복합체를 형성시켰다. 1시간 경과시, HUVEC 배양 플레이트로부터의 배지 50 μ l를 덜어 내고 폐기시켰다. 50 μ l Ab-Ag 혼합물을 첨가하고, 플레이트를 48시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 표준 양성 및 음성 대조군이 포함되었다:

[0398] 48시간 경과시, 조절된(conditioned) 배지 IL-6 수준을 ELISA로 평가하였다. Immulon 플레이트를 50 μ l/웰로 1 μ g/ml 염소 항-huIL-6를 사용하여 코팅하고, 밤새 4°C, 또는 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 플레이트를 플레이트 세척기(200 μ l/웰; 3회)에서 PBS + 0.5% Tween 20으로 세척하였다. 플레이트를 1시간 동안 실온에서 200 μ l/웰 FSG로 차단시켰다. 차단 용액을 흡입기로 빨아 들이고, 플레이트를 블롯팅시켰다. huIL-6 표준(standard)을 세팅하고, 1 μ g/ml로 시작하여 플레이트에 걸쳐 1:3으로 희석하였다(모든 희석은 FSG로 이루어졌음). HUVEC 배양으로부터의 샘플을 표준 곡선 아래에서 웰에 첨가하고 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 세척을 반복하였다. 1 μ g/ml의 인간화된 항체(항-huIL-6)를 50 μ l/웰로 플레이트에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 세척을 반복하였다. 1:5000 희석비에서 2차 항-인간 IgG Fc HRP를 50 μ l/웰로 첨가하고 45분 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 세척을 반복하였다. 검정을 최소 5분 동안 50 μ l/웰 3,3',5,5'-테트라에틸벤지딘(TMB)로 발달시켰다. 반응을 50 μ l/웰 HCl로 중단시키고, 플레이트를 플레이트 판독기에서 450 nm에서 판독하였다. 데이터를 Graph Pad Prism을 사용하여 분석하였다.

[0399] B 세포 회수

[0400] huIL6와 huTNF- α 에 관한 포시(foci) 프로토콜을 위에서 인용한 가특허 출원서에 기재된 것과 같이 실행한다.

[0401] **실시예 8:** 본 발명에 따른 (IL-6에 특이적인) 대표적인 인간화된 래빗 항체의 제조

[0402] 참고문헌으로써 통합된 가특허 출원서에 기재된 대로 또한 앞서 기술한 실시예에 따라서 생산된 래빗 항-huIL-6 항체에서 유래된 중쇄 및 경쇄를 본원에 기재되어 있고 도 1에 도식적으로 도시된 인간화 방법을 사용하여 인간화시켰다. 대표적인 래빗 항-IL-6 항체의 가변 경쇄 영역()이 IL-6 특이적 항체의 FR1으로부터 FR3의 말단까지

함유한 영역)을 BLAST를 이용하여 인간 생식선 서열의 라이브러리에 대해 스크리닝하고 인간 생식선 서열에 대해 상당한 상동성을 지니는 3개의 생식선 서열, 즉, 이 라이브러리내의 다른 인간 생식선 서열과 비교하여 상당한 상동성을 지니는 V1-6, V1-27 및 V1-5를 확인하였다. 생식선 서열 V1-6이 래빗 경쇄 가변 서열에 대해 가장 높은 서열 동일성을 나타내는 것을 확인하였으며 그리하여 도 3에 "aggres" 및 "consvr"로 표기된 2개의 인간화된 경쇄 버전을 생산하기 위한 출발 물질로서 선택하였다. 본질적으로 상기 도 3의 상단 절반 지점에 도식된 것과 같이 V1-6 인간 생식선 서열을 래빗 모 항-IL-6 CDR1 및 CDR2 영역으로부터의 특정 선택성 결정 잔기로 변형시키고 추가로 소수의 도너 (래빗) FR 잔기를 통합시키거나(consvr 버전) 도너 (래빗) FR 잔기를 전혀 통합시키지 않음으로써(aggres 버전) 이러한 서열들이 유래되었다. 특히, 도 3에 도식된 것과 같이, 한 인간화된 경쇄가 생산되었으며(상기 도면에서 "aggres"로 지칭됨), 여기서 래빗 FR 잔기는 전혀 통합되지 않았고, V1-6 서열이 래빗 경쇄 CDR3에 융합되었고 상동성있는 인간 FR4 서열이 래빗 경쇄 FR4 서열에 융합되었다. FR4. 래빗 경쇄 FR1로부터의 2개의 FR 잔기를 함유하는 도 3에 도식된 "consvr"로 지칭되는 또 다른 버전을 생산하였다.

[0403]

유사한 인간화 방법을 도 1에 체계적으로 도식된 것과 같이 사용하여, CDR1과 CDR2 및 연관된 FR 영역을 함유한 바람직한 항-IL-6 항체의 가변 영역을 인간 생식선 서열에 가장 높은 상동성을 나타내는 인간 생식선 서열을 확인하기 위해 인간 생식선 서열의 라이브러리에 대해 BLAST 방법에 따라 스크리닝하는데 사용하였다. 상기 도면에 도식된 것과 같이, 이 스크리닝으로 도 2에 도식된 서열을 함유하는 3개의 상동성있는 인간 생식선 서열, V3-66, V3-53, 및 V3-23를 확인하였다. 가장 상동성이 높은 인간 생식선 서열 V3-23를 소수의 개별 래빗 FR 잔기의 추가 통합 및 래빗 CDR3 영역 및 상동성있는 인간 FR4 영역에 대한 융합에 의해 유사하게 변형된 2개의 인간화된 버전을 생산하기 위한 출발 물질로써 또다시 사용하였다. 또다시 "aggres"와 "consvr"로 지칭되는 그 결과 생성된 2개의 인간화된 중쇄는 도 3의 하단부에 도식되어 있다. 정렬된 서열에 기초하여, 이러한 인간화된 버전이 "consvr" 버전내에서 "aggres"에 존재하지 않는 몇몇 래빗 FR3 잔기의 존재에 있어서만 다르다는 것을 알 수 있다. 이러한 서열 둘 모두는 인간 생식선 서열과 비교하여 비교적 소수의 잔기에서만 다르며 그리하여 인간에서 실질적으로 비면역원성임에 틀림없다.

[0404]

"aggres" 인간화된 중쇄 및 경쇄 둘중 어느 하나를 함유한 간화된 항-IL-6 항체가 모 래빗 항체와 매우 유사한 IL-6 결합 친화력을 지닌다는 것을 발견하였다. 이것은 본 발명이—인간화 방법의 유효성을 입증하며 추가로 이러한 방법이 인간 환자에서 실질적으로 비면역원성임이 틀림없는 매우 "인간과 유사한" 서열을 지니는 상이한 항원에 대한 인간화된 항체를 생산하는데 사용될 수 있음을 제시한다.

[0405]

실시예 9: 본 발명에 따라 생산된 (hIL-6 및 hTNF-알파에 특이적인) 대표적인 인간화된 래빗 항체의 유지된 친화력 특성

[0406]

본원에서 논의된 것과 같이, 본 발명의 유의미한 이점은 본 발명의 인간화 방법이 높은 친화력 지니는 인간화된 항체를 재생산적으로 야기시킨다는 것인데, 즉, 결합 친화력이 모 래빗 또는 모 래빗으로부터 유래된 키메라 항체의 친화력과 거의 유사할 수 있다. 이것은 도 4에 포함된 해리 상수에 의해 설명된다. 도 4에서, 2개의 상이한 래빗 키메라 항-ML-6 항체의 해리 상수는 모두 본 발명의 방법을 사용하여 생산된 상기 래빗 키메라 항-ML-6 항체에서 유래된 3개 및 2개의 상이한 인간화된 항체와 각각 비교된다. 이 도면에 포함된 데이터로부터, 해리 상수가 대부분의 경우에 키메라로부터 키메라로부터 유래된 인간화된 변이체까지 대략적으로 변화되지 않는다는 것을 알 수 있다. 가장 나쁜 경우에, 해리 상수는 대략 3.5배까지 감소된다. 이것은 항원 결합 친화력의 실질적인 손실, 즉, 인간화된 버전 대비 모 버전으로부터의 결합 친화력의 10배 이상의 손실을 전형적으로 야기시키는 다른 인간화 방법과는 대조적이다.

[0407]

또한, 상기 도 4는 2개의 상이한 키메라 래빗 항-hTNF-알파 항체와 본 발명의 인간화 방법을 사용하여 상기 래빗 항-hTNF-알파 항체에서 유래된 인간화된 항체의 해리 상수를 비교한 데이터를 포함한다. 유사하게, 모 래빗 유래 키메라 항-hTNF-알파 항체와 인간화된 항체의 해리 상수는 실질적으로 동일하다. 이러한 결과는 본 발명의 인간화 방법의 재생산성, 즉, 상이한 래빗 항체 서열 및 상이한 항원에 특이적인 항체를 인간화시키기 위한 이들의 폭넓은 적용가능성을 예증한다.

[0408]

실시예 10: 본 발명에 따라 생산된 (hIL-6 및 hTNF-알파에 특이적인) 대표적인 인간화된 래빗 항체의 유지된 기능적 특성

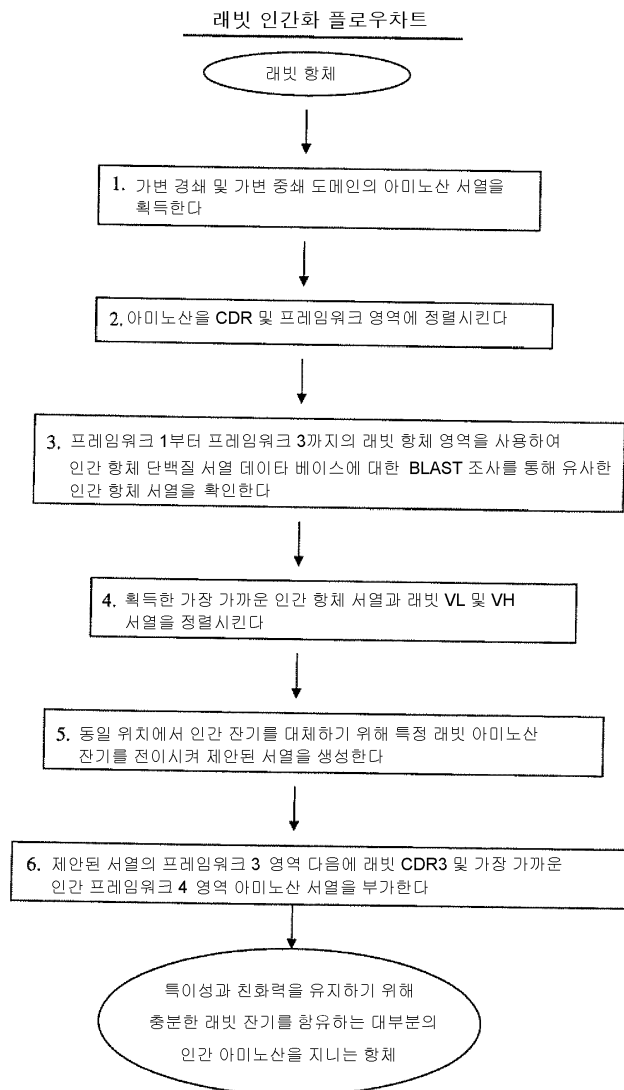
[0409]

이전의 실시예들에서 제시된 것과 같이, 본 발명에 따라 생산된 인간화된 항체는 이들이 유래된 모 래빗 항체와 거의 유사한 항원 결합 상수를 갖는다. 이에 근거하여, 모 키메라 항체와 이로부터 유래된 인간화된 변이체의 길항적 특성이 마찬가지로 거의 유사할 것으로 예상되었다. 사실상, 본 발명자들의 예상은 확증되었다.

- [0410] 도 5와 6에 도시된 것과 같이, 본 발명자들은 각각 래빗 항-IL-6 항체에서 유래된 2개의 상이한 키메라 항체의 길항적 특성을 상기 각각의 래빗 항-IL-6 항체로부터 유래된 2개의 상이한 인간화된 항체와 비교하였다. 길항작용을 길항적 활성을 검출하기 위한 승인된 기능적 검정인, ML-6 의존성 세포 증식에 대한 이러한 항-hIL-6 항체의 영향을 검출하는 검정에서 비교하였다. 키메라 및 이로부터 유래된 인간화된 항체에 관한 hIL-6 의존성 세포 증식의 억제가 실질적으로 동일하다는 것은 도 5과 6으로부터 알 수 있다. (세포 증식 데이터 곡선은 상이한 항체 농도에서 실질적으로 중첩되기가 매우 유사하다.)
- [0411] 더욱이, 도 7에 도시된 것과 같이, 본 발명자들은 hTNF-알파에 특이적인 키메라 항체의 길항적 특성을 본 발명의 인간화 방법을 사용하여 생산된 상기 래빗 항- hTNF-alpha 항체로부터 유래된 인간화된 항체와 비교하였다. 길항작용을 항-hTNF-알파 항체의 길항적 활성을 검출하기 위한 승인된 기능 검정인, hTNF-알파 의존적 세포독성에 대한 이러한 항-hTNF-알파 항체의 영향을 검출하는 검정에서 비교하였다. 키메라 및 이로부터 유래된 인간화된 항-hTNF-알파 항체에 관한 hTNF-알파 의존성 세포독성의 억제가 실질적으로 동일하다는 것은 도 7로부터 알 수 있다. (세포 독성 데이터 곡선은 상이한 항체 농도에서 실질적으로 중첩되기가 매우 유사하다.)
- [0412] 이러한 실시예들은 본 발명과 이의 내재적인 이점들을 예시하기 위해 의도적으로 기술되어 있다. 사실상, 본 발명의 인간화 방법은 임의의 원하는 항원에 대한 특이성을 지니는 임의의 래빗 항체(또는 밀접하게 관련된 종의 항체)를 인간화시키기 위해 사용될 수 있다. 바람직하게는, 이러한 항체는 인간 치료법에 적합한 표적 항원에 특이적인 것이고 이 표적 항원에 높은 친화력을 지닌다. 예를 들어, 그러한 항체는 특히, 대리인 문서관리 번호 67858.901902와 67858.701802이 각각 부여되고 "IL-6 항체 및 이의 용도" 및 "항-TNF 항체"라는 발명의 명칭으로 2008년 5월 21일에 출원된 미국 가특허 출원 제60/924,550호 및 제60/924,551호 및 이의 PCT 출원들에 개시된 래빗 항체 중쇄 및 경쇄 서열 중 임의의 서열(상기 문헌에 보고된 모든 항체 서열들을 포함함)을 포함할 수 있으며, 상기 가특허 출원 및 PCT 출원은 이의 전체로서 본원에 참고문헌으로써 통합된다. 또한, 청구된 인간화 방법 및 이에 의해 획득가능한 인간화된 항체 생성물을 더 상세히 기술하고 예시하기 위해, 상기 두 PCT 출원의 서열 목록이 본원에서 청구의 범위 뒤에 첨부된다. 이러한 서열 목록은 본 발명의 방법에 따라 생산된 IL-6와 TNF-알파에 특이적인 래빗 항체 서열 및 인간화된 버전을 포함한다.
- [0413] 또한, 본 발명의 인간화 프로토콜은 임의의 원하는 항원, 예컨대, 펩티드, 단백질, 당단백질, 부작소(haptens), 탄수화물 등에 대한 임의의 가용한 래빗 중쇄 또는 경쇄 서열을 인간화시키기 위해 사용될 수 있다. 바람직하게는, 항원은 인간 항원이거나 인간에서 질환을 감염시키거나 초래하거나 상관관계가 있는 물질로부터의 항원이다. 바람직하게는, 래빗 항체는 앞에서 기술한 ABS 스크리닝 프로토콜에 의해 분리된 래빗 B 세포로부터 유래될 것이다.

도면

도면1



도면2

	FR1	FR2	FR3	FR4
RbVLV	ADWJOTVPSAVEVAVGTVIINC	QASEYIYSWMLS	WYOOKPGQOPKLLIY	QASDLAS
	23	34	49	50
112A	DIOMTOSPTLSANVGRVAVIC	WYOOKPGKAPILLIY	KASLES	GVPSRFSGSGGTEFTLITSSLOPDDPATYVC
	24	35	51	57
V1	DIOMTOSPTLSANVGRVAVIC	RASOSISWMLA	WYOOKPGKAPILLIY	IASLES
	25	36	52	58
XK02	DIOMTOSPTLSANVGRVAVIC	RASOSISWMLA	WYOOKPGKAPILLIY	IASLES
	26	37	53	59
V7A	DIOMTOSPTLSANVGRVAVIC	RASOSISWMLA	WYOOKPGKAPILLIY	IASLES
	27	38	54	60
	28	39	55	61
	29	40	56	62
	30	41	57	63
	31	42	58	64
	32	43	59	65
	33	44	60	66
	34	45	61	67
	35	46	62	68
	36	47	63	69
	37	48	64	70
	38	49	65	71
	39	50	66	72
	40	51	67	73
	41	52	68	74
	42	53	69	75
	43	54	70	76
	44	55	71	77
	45	56	72	78
	46	57	73	79
	47	58	74	80
	48	59	75	81
	49	60	76	82
	50	61	77	83
	51	62	78	84
	52	63	79	85
	53	64	80	86
	54	65	81	87
	55	66	82	88
	56	67	83	89
	57	68	84	90
	58	69	85	91
	59	70	86	92
	60	71	87	93
	61	72	88	94
	62	73	89	95
	63	74	90	96
	64	75	91	97
	65	76	92	98
	66	77	93	99
	67	78	94	100
	68	79	95	101
	69	80	96	102
	70	81	97	103
	71	82	98	104
	72	83	99	105
	73	84	100	106
	74	85	101	107
	75	86	102	108
	76	87	103	109
	77	88	104	110
	78	89	105	111
	79	90	106	112
	80	91	107	113
	81	92	108	114
	82	93	109	115
	83	94	110	116
	84	95	111	117
	85	96	112	118
	86	97	113	119
	87	98	114	120
	88	99	115	121
	89	100	116	122
	90	101	117	123
	91	102	118	124
	92	103	119	125
	93	104	120	126
	94	105	121	127
	95	106	122	128
	96	107	123	129
	97	108	124	130
	98	109	125	131
	99	110	126	132
	100	111	127	133
	101	112	128	134
	102	113	129	135
	103	114	130	136
	104	115		

바람직한 항-IL-6항체 인간화

518VL **FR1** **CDR1** **FR2** **CDR2** **FR3**
AIDMTQTPASVSAANGTVITKC QASQINNELS WYQKPGKAPFLIY RASTLAS GVSRRFGSGSTETFTLISDLEQDAATYC
V1-6 AIDMTQSPSLASVGDRAVITTC RASQIIRNDLG WYQKPGKAPFLIY AASGLQS GVSRRFGSGSTDFTLISIQPEDPAATYC
V1-27 DIQMTQSPSLASVGDRAVITTC RASQIIRNDLA WYQKPGKAPFLIY AASTLOS GVSRRFGSGSTDFTLISIQPEDPAATYC
V1-5 DIQMTQSPSTLSAVGDRAVITTC RASQISRWLA WYQKPGKAPFLIY KASSTES GVSRRFGSGSTETFTLISIQPEDPAATYC
agg^{res} AIDMTQSPSLASVGDRAVITTC QASQINNELS WYQKPGKAPFLIY RASTLAS GVSRRFGSGSTDFTLISIQPEDPAATYC
constitv AIDMTQSPSLASVGDRAVITTC QASQINNELS WYQKPGKAPFLIY RASTLAS GVSRRFGSGSTDFTLISIQPEDPAATYC

CDR3 **FR4**
518VL QQGYSLNIDNA FGGGTREVVVER
QQGYSLNIDNA FGGGTREVEIKR

518WH **FR1** **CDR1** **FR2** **CDR2** **FR3**
-QSLESQGRLVTPGTPILTCTAGSPSLS NYVT WYQKAPGKLEWIG ILYG-SDETAVATAIG RFTISKTST--IVDLKNTSLTAADTVATYFCAR
V3-66 EVDLVESGGQIVQPGGSLRUSCAAGFTVS SNVMS WYQKAPGKLEWVS VLYS-QGSTVYADSVYK RFTISHDMSKNILYIQNNSLRABDTAVYFCAR
V3-53 EVDLVESGGQIVQPGGSLRUSCAAGFTVS SNVMS WYQKAPGKLEWVS VLYS-QGSTVYADSVYK RFTISHDMSKNILYIQNNSLRABDTAVYFCAR
V3-23 EVDLVESGGQIVQPGGSLRUSCAAGFTVS SYAMS WYQKAPGKLEWVS VLYSGGSFTYADSVYK RFTISHDMSKNILYIQNNSLRABDTAVYFCAR
agg^{res} EVDLVESGGQIVQPGGSLRUSCAAGSPSLS NYVT WYQKAPGKLEWVG ILYG-SDETAVATAIG RFTISHDMSKNILYIQNNSLRABDTAVYFCAR
constitv EVDLVESGGQIVQPGGSLRUSCAAGSPSLS NYVT WYQKAPGKLEWVG ILYG-SDETAVATAIG RFTISHDSS--IVDLQNNSLRABDTAVYFCAR

CDR3 **FR4**
518WH DSSSDWDAKENL WQGGTLVTVSS
WQGGTLVTVSS
DSSSDWDAKENL WQGGTLVTVSS

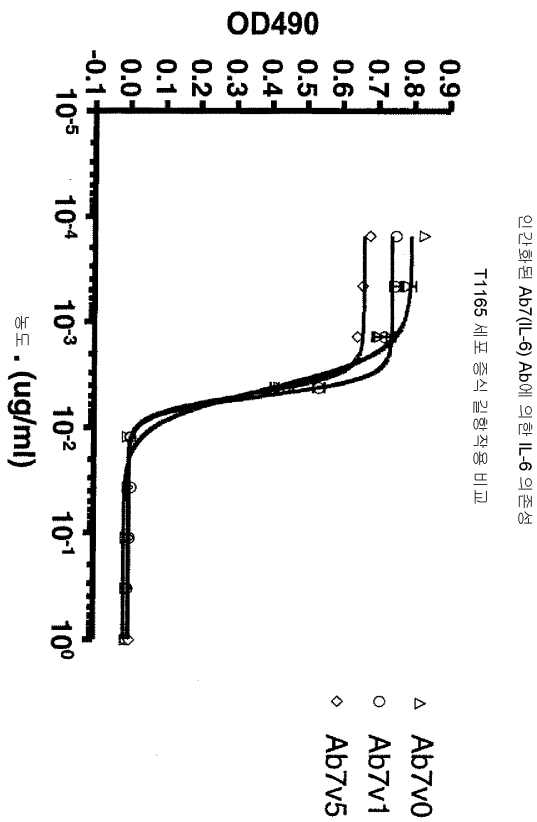
도면3

키메라 대 인간화된 항체

해리 상수

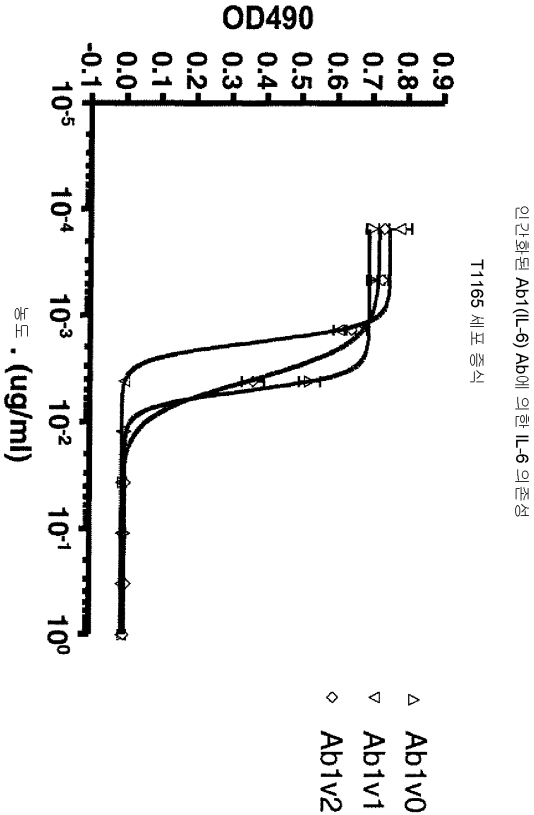
• 항-IL-6 (M ⁻¹)			• 항-TNF (M ⁻¹)		
Ab1	V0	2.59X10 ⁻¹²	Ab12	V0	1.6X10 ⁻¹¹
Ab1	V2	2.50X10 ⁻¹²	Ab12	V6	2.1X10 ⁻¹¹
Ab1	V5	8.56X10 ⁻¹²			
Ab1	V6	2.30X10 ⁻¹²	Ab6	V0	1.9X10 ⁻¹¹
			Ab6	V6	1.7X10 ⁻¹⁰
Ab7	V0	2.02X10 ⁻¹¹			
Ab7	V2	1.48X10 ⁻¹¹			
Ab7	V5	1.26X10 ⁻¹¹			

도면4



	Ab7	Ab7v1	Ab7v5
EC50	0.004234	0.004983	0.004806
PM	28.23	33.22	32.04

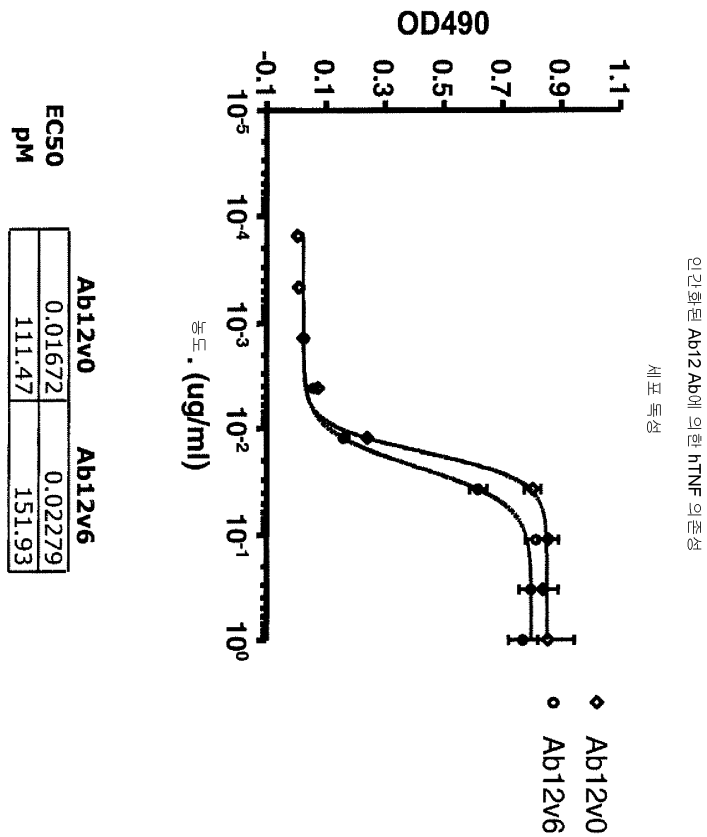
도면5



도면6

	Ab1	Ab1v1	Ab1v2
EC50	0.005066	0.001792	0.004035
pM	33.77	11.95	26.9

도면7



서열목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Latham, John
Kovacevich, Brian R.
- <120> NOVEL RABBIT ANTIBODY HUMANIZATION METHODS AND HUMANIZED RABBIT ANTIBODIES
- <130> 67858.704001
- <150> 60/924,551
- <151> 2007-05-21
- <150> 60/924,550
- <151> 2007-05-21
- <160> 1067
- <210> 1
- <211> 233
- <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ser Thr Glu Ser Met Ile Arg Asp Val Glu Leu Ala Glu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Gln Gly Ser Arg Arg Cys Leu Phe

20 25 30

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

35 40 45

Cys Leu Leu His Phe Gly Val Ile Gly Pro Gln Arg Glu Glu Phe Pro

50 55 60

Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser Pro Leu Ala Gln Ala Val Arg Ser Ser

65 70 75 80

Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val Val Ala Asn Pro

85 90 95

Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu

100 105 110

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

115 120 125

Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly

130 135 140

Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala

145 150 155 160

Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro

165 170 175

Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu

180 185 190

Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu

195 200 205

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

210 215 220

Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu

225 230

<210> 2

<211> 125

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Abl light chain variable domain

<400> 2

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala

20 25 30

Ser Val Glu Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Pro Ser Arg Phe Gln Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu

85 90 95

Thr Ile Ile Asp Leu Asp Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln

100 105 110

Ser Asn Tyr Gly Ser Asn Asp Asn Ser Tyr Gly Asn Gly

115 120 125

<210> 3

<211> 121

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Abl heavy chain variable domain

<400> 3

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

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

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

<210> 4
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab1 light chain CDR 1

<400> 4
 Gln Ala Ser Gln Asn Ile Arg Ser Trp Leu Ala
 1 5 10
 <210> 5
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab1 light chain CDR 2
 <400> 5

Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser
 1 5
 <210> 6
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab1 light chain CDR 3

<400> 6

Gln Ser Asn Tyr Gly Ser Asn Asp Asn Ser Tyr Gly Asn Gly

1 5 10

<210> 7

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab1 heavy chain CDR 1

<400> 7

Thr Tyr Asn Met Gly

1 5

<210> 8

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab1 heavy chain CDR 2

<400> 8

Tyr Val Leu Gly Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 9

<211> 8

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab1 heavy chain CDR 3

<400> 9

Asp Ala Gly Gly Arg Ala Ser Leu

1 5

<210> 10

<211> 375

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab1 light chain variable domain

<400> 10

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctac tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgctg acattgtgat gaccagact ccagcctccg tggaggcagc tgtgggaggc 120

acagtcacca tcaagtgcc ggccagtcag aacattcgca gttggttagc ctggtatcag 180

cagaaaccag ggcagcctcc caagctcctg atctatggtg catccactct ggcactctggg 240

gtcccatcgc gattccaagg cagtggatct gggacagagt acactctcac catcatcgac 300

ctggactgtg ccgatgctgc cacttactac tgtcaaagca attatggtag taatgataat 360

agttatggta atggt 375

<210> 11

<211> 363

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab1 heavy chain variable domain

<400> 11

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtgctgtgac tcaaagggtg ccagtgtcag 60

tcggtggagg agtcgggggg tcgctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120

acagtctctg gattctcct cagtacctac aacatgggct gggtcgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatacatcgg atactgttg ggaagtggta tcacatacta cgcgagctgg 240

gcaaaaggcc gattcacat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgga gatcactagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag atgctggtgg cagagcttcc 360

ttg 363

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab1 light chain CDR 1

<400> 12

cagccagtc agaacattcg cagtgggta gcc 33

<210> 13

<211> 21

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab1 light chain CDR 2
 <400> 13
 ggtgcatcca ctctggcatc t 21
 <210> 14
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab1 light chain CDR 3
 <400> 14
 caaagcaatt atggtagtaa tgataatagt tatggtaatg gt 42
 <210> 15
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab1 heavy chain CDR 1
 <400> 15
 acctacaaca tgggc 15
 <210> 16
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab1 heavy chain CDR 2
 <400> 16
 tacgtgttgg gaagtggat cacatactac gcgagctggg caaaaggc 48
 <210> 17
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab1 heavy chain CDR 3
 <400> 17
 gatgctggtg gcagagcttc cttg 24
 <210> 18
 <211> 125

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab2 light chain variable domain

<400> 18

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser Asn Tyr Gly Ser Asp Ser Asp Ser Phe Gly Asn Ala

115 120 125

<210> 19

<211> 122

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab2 heavy chain variable domain

<400> 19

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

20 25 30

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

35 40 45

Asn Tyr Val Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Phe Ile Gly Tyr Ile Ala Phe Gly Ile Gly Pro Tyr Tyr Ala Ser Trp
65 70 75 80

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

85 90 95
Leu Lys Met Thr Ser Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

100 105 110

Ala Arg Gly Asp Tyr Ser Gly Asn Asp Ile

115 120

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab2 light chain CDR 1

<400> 20

Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab2 light chain CDR 2

<400> 21

Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 22

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab2 light chain CDR 3

<400> 22

Gln Ser Asn Tyr Gly Ser Asp Ser Asp Ser Phe Gly Asn Ala

1 5 10

<210> 23

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab2 heavy chain CDR 1

<400> 23

Asn Tyr Val Met Gly

1 5

<210> 24

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab2 heavy chain CDR 2

<400> 24

Tyr Ile Ala Phe Gly Ile Gly Pro Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 25

<211> 8

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab2 heavy chain CDR 3

<400> 25

Gly Asp Tyr Ser Gly Asn Asp Ile

1 5

<210> 26

<211> 375

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab2 light chain variable domain

<400> 26

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggtcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgctg acatttgtgat gaccagact ccatcctcgg tgtctgaacc tgtgcgaggc 120

acagtcacca tcaagtgccg gccagtcag aacatttaca gctacttgct ctggtatcaa	180
cagagcccag ggcagcctcc caagctcctg atctacaagg catccactct ggcatctggg	240
gtcccatcgc ggttcaaagg cagtggatct gggacagatt tcactctcac catcagcgac	300
ctggagtgtg ccgatgctgc cacttactac tgtcaatcca attatggtag tgatagtgat	360
agttttggga atgct	375
<210> 27	
<211> 366	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab2 heavy chain variable domain	
<400> 27	
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag	60
tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc	120
tcagtctctg gattctccct caataattat gtaatgggct gggtcgccca ggctccaggg	180
aaggggctgg aattcatcgg atacattgct tttggtattg gcccatacta cgcgagctgg	240
gcgaaaggcc gattcacat ctccagcacc tcgtcgacca cgggtggatct gaaaatgacc	300
agtctgacac ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaggtgatta tagtggtaat	360
gacatt	366
<210> 28	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab2 light chain CDR 1	
<400> 28	
cagggcagtc agaacattta cagctacttg tcc	33
<210> 29	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab2 light chain CDR 2	
<400> 29	
aaggcatcca ctctggcatc t	21

<210> 30
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab2 light chain CDR 3
 <400> 30
 caatccaatt atggtagtga tagtgatagt ttgggaatg ct 42

<210> 31
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab2 heavy chain CDR 1
 <400> 31
 aattatgtaa tgggc 15

<210> 32
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab2 heavy chain CDR 2
 <400> 32
 tacattgctt ttgtattgg ccatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 33
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab2 heavy chain CDR 3
 <400> 33
 ggtgattata gtggaatga catt 24

<210> 34
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab3 light chain variable domain

<400> 34

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Tyr Ser Tyr Ser Asn Val Asp Asn Ser

115 120

<210> 35

<211> 127

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab3 heavy chain variable domain

<400> 35

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Trp Ile Gly Tyr Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Ser Trp

65 70 75 80
Ala Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Ile Ala Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110
Arg Gly Pro Val Phe Ala Thr Thr Leu Gly Tyr Tyr Phe Thr Ile
115 120 125

<210> 36

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab3 light chain CDR 1

<400> 36

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Glu Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 37

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab3 light chain CDR 2

<400> 37

Asp Ala Ser Ala Leu Ala Ser

1 5

<210> 38

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab3 light chain CDR 3

<400> 38

Gln Gln Gly Tyr Ser Tyr Ser Asn Val Asp Asn Ser

1 5 10

<210> 39

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab3 heavy chain CDR 1

<400> 39

Ser Tyr Asp Met Thr

1 5

<210> 40

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab3 heavy chain CDR 2

<400> 40

Tyr Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Ser Trp Ala Thr Gly

1 5 10 15

<210> 41

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab3 heavy chain CDR 3

<400> 41

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

1 5 10

<210> 42

<211> 366

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab3 light chain variable domain

<400> 42

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggttcc 60

acatttgcca tcaaagtgc ccagacacca gcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcagcatca attgccaggc cagtgaggac attgaaagct attggcctg gtatcagcag 180

aaaccagggc agcctccaa actccttctc tatgatgcat ccgctctggc ttctggggtc 240

ccatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acagagtaca ctctcacat cagcggcgtg 300

gagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caacagggtt atagttatag taatgttgat 360

aattct 366

<210> 43

<211> 381

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab3 heavy chain variable domain

<400> 43

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgctgggc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120

aaagtctctg gattctcct cagcagctac gacatgacct gggtcgccca ggctccaggg 180

aaggggctgg agtggatcgg atacatttgg aatgatgta gtacagccta cgcgagctgg 240

gcgacaggcc gattcacat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatcgccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag gtctctgttt tgcgactact 360

cttgggtact actttacat c 381

<210> 44

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab3 light chain CDR 1

<400> 44

caggccagtg aggacattga aagctatttg gcc 33

<210> 45

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab3 light chain CDR 2

<400> 45

gatgcatccg ctctgcttc t 21

<210> 46

<211> 36

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab3 light chain CDR 3
 <400> 46
 caacagggtt atagttatag taatgttgat aattct 36

<210> 47
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab3 heavy chain CDR 1
 <400> 47
 agctacgaca tgacc 15

<210> 48
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab3 heavy chain CDR 2
 <400> 48
 tacatttgga atgatggtag tacagcctac gcgagctggg cgacaggc 48

<210> 49
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab3 heavy chain CDR 3
 <400> 49
 ggtcctgttt ttgcgactac tcttgggtac tactttacca tc 42

<210> 50
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab4 light chain variable domain
 <400> 50
 Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Leu Thr Gly Ala Thr Phe Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro
20 25 30

Val Ser Ala Val Val Gly Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser

35 40 45
Lys Arg Val Val Asn Ser Val Ala Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Arg Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Ser Lys Leu Ala Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85 90 95

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

100 105 110

Ala Gly His Tyr Thr Asp Ser Gly Asp Asp Ala

115 120

<210> 51

<211> 122

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab4 heavy chain variable domain

<400> 51

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Ser Leu Ser

35 40 45

Thr Glu Thr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

50 55 60

Trp Ile Gly Tyr Ile Asp Ser Ser Gly Gly Thr Gly Tyr Ala Asn Trp

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Gly Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Gly Thr Ile Thr Thr Gly Met Asn Ile
115 120

<210> 52
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab4 light chain CDR 1
<400> 52

Gln Ser Ser Lys Arg Val Val Asn Ser Val Ala Leu Ser
1 5 10

<210> 53
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab4 light chain CDR 2
<400> 53

Phe Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 54
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab4 light chain CDR 3
<400> 54

Ala Gly His Tyr Thr Asp Ser Gly Asp Asp Ala
1 5 10

<210> 55
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab4 heavy chain CDR 1

<400> 55

Thr Glu Thr Ile Asn

1 5

<210> 56

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab4 heavy chain CDR 2

<400> 56

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

1 5 10 15

<210> 57

<211> 9

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab4 heavy chain CDR 3

<400> 57

Gly Thr Ile Thr Thr Gly Met Asn Ile

1 5

<

210> 58

<211> 369

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab4 light chain variable domain

<400> 58

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cacaggtgcc 60

acatttgccg ccgtgctgac ccagactcca tctcccgtgt ctgcagttgt gggaggcaca 120

gtcagcatca gttgccagtc cagcaagaga gttgttaata gcgttgcctt atcctggtat 180

cagcagaaac cagggcgctc tcctaagctc ctgacttatt ttgcatccaa actggcatct 240

ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct cgccattagc 300

gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtgcag gccattatac tgatagtgg 360

gatgatgct	369
<210> 59	
<211> 366	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab4 heavy chain variable domain	
<400> 59	
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag	60
tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc	120
acagtctctg gattatccct cagtaccgag acaattaact gggtccgcca ggctccaggg	180
aagggactgg agtggatcgg atacattgat agttctggtg gcacaggcta cgcgaaactgg	240
gcgagaggcc gattcacat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatttgaa aatcaccagt	300
ccgacaacgg gggacacggc cacctatttc tgtgccagag gaactattac tactggcatg	360
aacatc	366
<210> 60	
<211> 39	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab4 light chain CDR 1	
<400> 60	
cagtcagca agagagttgt taatagcgtt gccttatcc	39
<210> 61	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab4 light chain CDR 2	
<400> 61	
tttgcaccca aactggcatc t	21
<210> 62	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab4 light chain CDR 3	

<400> 62
gcaggccatt atactgatag tggatgatgat gct 33

<210> 63
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab4 heavy chain CDR 1

<400> 63
accgagacaa ttaac 15

<210> 64
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab4 heavy chain CDR 2

<400> 64
tacattgata gttctggtgg cacaggctac gcgaactggg cgagaggc 48

<210> 65
<211> 27
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab4 heavy chain CDR 3

<400> 65
ggaactatta ctactggcat gaacatc 27

<210> 66
<211> 122
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab5 light chain variable domain

<400> 66
Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Pro Gly Ala Thr Leu Ala Gln Val Val Thr Gln Thr Pro Ala Ser
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser
35 40 45

Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Asp Leu Val Trp Phe Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Val Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
65 70 75 80

Gly Val Ser Ser Arg Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ile
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Gly Ala Tyr Asp Ser Glu Ile Arg Ala
115 120

<210> 67

<211> 120

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab5 heavy chain variable domain

<400> 67

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

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

35 40 45

Val Tyr Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Thr Ile Ser Thr Asp Gly Ile Thr Val Tyr Ala Thr Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Ala Val Asp
85 90 95

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

100 105 110

Ala Gly Gly Gly Gly Met Asp Pro

115 120

<210> 68

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab5 light chain CDR 1

<400> 68

Gln Ser Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Asp Leu Val

1 5 10

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab5 light chain CDR 2

<400>

> 69

Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 70

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab5 light chain CDR 3

<400> 70

Ala Gly Ala Tyr Asp Ser Glu Ile Arg Ala

1 5 10

<210> 71

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab5 heavy chain CDR 1

<400> 71

Val Tyr Trp Met Thr

1 5

<210> 72

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab5 heavy chain CDR 2

<400> 72

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

1 5 10 15

<210> 73

<211> 6

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab5 heavy chain CDR 3

<400> 73

Gly Gly Gly Met Asp Pro

1 5

<210> 74

<211> 366

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab5 light chain variable domain

<400> 74

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
acacttgccg aagtgggtgac ccagactcca gcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca	120
gtcaccatca gttgccagtc cagtcagaat gttataata ataatgactt agtctggttt	180
cagcagaaac caggtcagcc tccaagcgc ctggtctact gggcatccac tctggcatct	240
ggggtctcat cgcggttcag aggcagtgga tctgggacac agttcattct caccatcagc	300
gacctgcagt gtgacgatgc tgccacttac tattgtgcag gcgcctatga tagtgaaatt	360
agggct	366

<210> 75

<211> 360

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab5 heavy chain variable domain

<400> 75

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag	60
tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc	120
gcagtctctg gattctccct cagtgtttac tggatgacct gggtccgcca ggctccaggg	180
aaggggctgg aatggatcgg aaccattagt actgatggta tcactgtcta cgcgacctgc	240
gcgaaaggcc gattcacat ctccaaaacc tcgtcgaccg cggtagatct gaaactcacc	300
agtcgcacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgccg gagggggcgg catggacccc	360

<210> 76

<211> 39

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab5 light chain CDR 1

<400> 76

cagtcagtc agaatgttta taataataat gacttagtc	39
-------------------------------------------	----

<210> 77

<211> 21

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab5 light chain CDR 2

<400> 77

tgggcatcca ctctggcatc t	21
-------------------------	----

<210>

> 78

<211> 30

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab5 light chain CDR 3

<400> 78

gcaggcgcct atgatagtga aattagggt	30
---------------------------------	----

<210> 79

<211> 15

<212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab5 heavy chain CDR 1
 <400> 79
 gtttactgga tgacc 15
 <210> 80
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab5 heavy chain CDR 2
 <400> 80
 accattagta ctgatggat cactgtctac gcgacctggg cgaaaggc 48
 <210> 81
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab5 heavy chain CDR 3
 <400> 81
 gggggcggca tggacccc 18
 <210> 82
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab6 light chain variable domain
 <400> 82
 Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Pro Asp Ala Arg Cys Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser
 20 25 30
 Val Glu Val Ala Gly Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser
 35 40 45
 Gln Ser Ile Ala Asn Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 50 55 60

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val

65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr

85 90 95

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

100 105 110

Thr Tyr Ser Asp Asn Asn Val Asp Asn Ala

115 120

<210> 83

<211> 126

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab6 heavy chain variable domain

<400> 83

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Phe Lys Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asn Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Arg Asp Ala Gly Asp Gly Gly Gly Tyr Ser Leu Asp Leu

115 120 125

<210> 84

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab6 light chain CDR 1
 <400> 84
 Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ala Asn Arg Leu Ala
 1 5 10
 <210> 85
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab6 light chain CDR 2
 <400> 85
 Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser
 1 5
 <210> 86
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab6 light chain CDR 3
 <400> 86
 Gln Gln Thr Tyr Ser Asp Asn Asn Val Asp Asn Ala
 1 5 10
 <210> 87
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab6 heavy chain CDR 1
 <400> 87
 Ser Asn Thr Ile Ser
 1 5
 <210> 88
 <211> 16
 <212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab6 heavy chain CDR 2

<400> 88

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

1 5 10 15

<210> 89

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab6 heavy chain CDR 3

<400> 89

Asp Ala Gly Asp Gly Gly Tyr Ser Leu Asp Leu

1 5 10

<210> 90

<211> 366

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab6 light chain variable domain

<400> 90

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccagatgcc 60

agatgtgcct atgatatgac ccagactcca gcctctgtgg aggtagctgg gggaggcaca 120

gtcaccatca agtgccaggc cagtcagagc attgctaata ggtagcctg gtatcagcag 180

aaaccagggc agcctcccaa gctcctgac tattatgcat ccacgctggc atctggggtc 240

ccatcgcggt tcagcggcag tggatctggg acagagttca ctctacccat cagtggcgtg 300

cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt cagcagactt atagtataa taatgtcgat 360

aatgct 366

<210> 91

<211> 378

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab6 heavy chain variable domain

<400> 91

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgt tcaaagggtg ccagtgtcag 60
 tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120
 acagtctctg gattctcctt cagtagcaat acaataagct gggtcgcca ggctccaggg 180
 aaggggctgg agtggatcgg atacatttgg cgtgggtgta gcacatacta cgcgacctgg 240
 gcgaaaggcc gattcacctt ctccaaaacc tcgtcgacga cgggtggatct gaagatcacc 300
 ggtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagatgctgg tgatgggtgt 360
 ggatattcct tggatctc 378

<210> 92

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab6 light chain CDR 1

<400> 92

caggccagtc agagcattgc taataggta gcc 33

<210> 93

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab6 light chain CDR 2

<400> 93

tatgcatcca cgctggcatc t 21

<210> 94

<211> 36

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab6 light chain CDR 3

<400> 94

cagcagactt atagtataa taatgtcgat aatgct 36

<210> 95

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab6 heavy chain CDR 1

<400> 95
agcaatacaa taagc 15
<210> 96
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab6 heavy chain CDR 2
<400> 96
tacatttggc gtggtgttag cacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48
<210> 97
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab6 heavy chain CDR 3
<400> 97
gatgctggtg atggtggtgg atattccttg gatctc 36
<210> 98
<211> 125
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab7 light chain variable domain
<400> 98
Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala
20 25 30
Ser Val Glu Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala
35 40 45
Ser Gln Ser Ile Val Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60
Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu

85 90 95
 Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 100 105 110
 Ser Asn Tyr Gly Ser Asn Ser His Ser Phe Gly Asn Thr
 115 120 125

<210> 99

<211> 121

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab7 heavy chain variable domain

<400> 99

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

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

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

<210> 100

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab7 light chain CDR 1

<400> 100

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Val Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 101

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab7 light chain CDR 2

<400> 101

Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 102

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab7 light chain CDR 3

<400> 102

Gln Ser Asn Tyr Gly Ser Asn Ser His Ser Phe Gly Asn Thr

1 5 10

<210> 103

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab7 heavy chain CDR 1

<400> 103

Ser Asp Asn Met Gly

1 5

<210> 104

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab7 heavy chain CDR 2

<400> 104

Tyr Ile Thr Tyr Gly Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 105

<211> 8

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab7 heavy chain CDR 3

<400> 105

Glu Ala Gly Gly Arg Ala Asn Val

1 5

<210> 106

<211> 375

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab7 light chain variable domain

<400> 106

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggtctctac tgctctggct ccaggtgcc 60

agatgtgctg acattgtgat gaccagact ccagcctccg tggaggcagc tgtgggaggc 120

acagtcacca tcaattgccg ggccagtcag agcattgtca gttggtttag ctggtatcag 180

cagaaaccag ggcagcctcc caagctcctg atctatggtg catccactct ggcatctggg 240

gtcccatcgc ggttcaaagg cagtggatct gggacagagt acactctcac catcagcgac 300

ctggagtgtg ccgatgctgc cacttactac tgtcaaagca attatggtag taatagtcac 360

agttttggga atact 375

<210> 107

<211> 363

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab7 heavy chain variable domain

<400> 107

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcagtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120

acagtctctg gattctcct cagtagcgac aatatgggct gggtcgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatacatcgg atacattact tatggtggtt tcacatacta cgcgacctgg 240

gcgaaaggcc gattcacat ctccaagacc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag aagctggtgg tagggctaata 360

gtc 363

<210> 108

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab7 light chain CDR 1

<400> 108

caggccagtc agagcattgt cagttggtta gcc 33

<210> 109

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab7 light chain CDR 2

<400> 109

ggtgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 110

<211> 42

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab7 light chain CDR 3

<400> 110

caaagcaatt atggtagtaa tagtcatagt tttgggaata ct 42

<210> 111

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab7 heavy chain CDR 1

<400> 111

agcgacaata tgggc 15

<210> 112
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab7 heavy chain CDR 2
 <400> 112
 tacattactt atggtggttt cacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48
 <210> 113
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223>
 223> anti-TNF-alpha antibody Ab7 heavy chain CDR 3
 <400> 113
 gaagctggtg gtagggctaa tgctc 24
 <210> 114
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab8 light chain variable domain
 <400> 114
 Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser
 20 25 30
 Ser Val Ser Glu Pro Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Met Cys Gln Ala
 35 40 45
 Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 50 55 60
 Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly
 65 70 75 80
 Val Pro Ser Arg Phe Ala Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 85 90 95

Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Ser Asn Tyr Gly Ser Asn Ser Asp Ser Phe Gly Asn Ala
115 120 125

<210> 115

<211> 122

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab8 heavy chain variable domain

<400> 115

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Asn Tyr Val Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Phe Ile Gly Tyr Ile Ala Phe Gly Ile Gly Pro Tyr Tyr Ala Thr Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Ser Ile Ser Ser Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp
85 90 95

Leu Thr Met Thr Ser Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Arg Gly Asp Tyr Ser Gly Asn Asn Ile
115 120

<210> 116

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab8 light chain CDR 1

<400> 116

Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 117

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab8 light chain CDR 2

<400> 117

Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 118

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab8 light chain CDR 3

<400> 118

Gln Ser Asn Tyr Gly Ser Asn Ser Asp Ser Phe Gly Asn Ala

1 5 10

<210>

119

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab8 heavy chain CDR 1

<400> 119

Asn Tyr Val Met Gly

1 5

<210> 120

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab8 heavy chain CDR 2

<400> 120

Tyr Ile Ala Phe Gly Ile Gly Pro Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 121

<211> 8

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab8 heavy chain CDR 3

<400> 121

Gly Asp Tyr Ser Gly Asn Asn Ile

1 5

<210> 122

<211> 375

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab8 light chain variable domain

<400> 122

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggtctctgc tgccttggt cccaggtgcc 60

agatgtgctg acattgtgat gaccagact ccctctccg tgcctgaacc tgtgggaggc 120

acagtcacca tcattgtcca ggccagtcag aacatttaca gctacttacc ctggtatcag 180

cagaaaccag ggcagcctcc caagctcctg atctacaagg catccactct ggcatctggg 240

gtcccatcgc ggttcgcagg cagtggatct gggacagatt tcactctcac catcagcgac 300

ctggagtgtg ccgatgctgc cacttactac tgtcaaagca attatggtag taatagtgat 360

agttttggga atgct 375

<210> 123

<211> 366

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab8 heavy chain variable domain

<400> 123

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgcttggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120

acagcctctg gattctccct cagtaattat gtaatgggct gggtcgccca ggctccaggg 180

aaggggctgg aattcatcgg atacattgct tttggtattg gcccatacta cgcgacctgg 240

gcgaaaggcc gattctccat ctccagcacc tcgtcgacca cgggtggatct gacaatgacc 300
 agtctgacac cggaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaggtgatta tagtggtaat 360
 aacatt 366

<210> 124
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab8 light chain CDR 1
 <400> 124
 caggccagtc agaacattta cagctactta tcc 33
 <210> 125
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab8 light chain CDR 2
 <400> 125
 aaggcatcca ctctggcatc t 21
 <210> 126
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab8 light chain CDR 3
 <400> 126
 caaagcaatt atggtagtaa tagtgatagt ttgggaatg ct 42
 <210> 127
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab8 heavy chain CDR 1
 <400> 127
 aattatgtaa tgggc 15
 <210> 128
 <211> 48

<212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab8 heavy chain CDR 2
 <400> 128
 tacattgctt ttgtattgg ccatactac gcgacctggg cgaaaggc 48
 <210> 129
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223>
 223> anti-TNF-alpha antibody Ab8 heavy chain CDR 3
 <400> 129
 ggtgattata gtgtaataa catt 24
 <210> 130
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab9 light chain variable domain
 <400> 130
 Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser
 20 25 30
 Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Val Ser Cys Gln Ser Ser
 35 40 45
 Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Asp Phe Val Trp Phe Gln Gln Lys Pro
 50 55 60
 Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
 65 70 75 80
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
 85 90 95
 Leu Thr Ile Asn Asp Leu Glu Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 100 105 110

Ala Gly Ala Tyr Ile Thr Glu Leu Arg Thr
115 120
<210> 131
<211> 120
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab9 heavy chain variable domain
<400> 131
Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15
Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30
Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45
Ile Tyr Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60
Trp Ile Gly Val Ile Ser Thr Asp Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp
65 70 75 80
Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp
85 90 95
Leu Arg Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
100 105 110
Ala Gly Gly Gly Gly Met Asp Pro
115 120
<210> 132
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab9 light chain CDR 1
<400> 132
Gln Ser Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Asp Phe Val
1 5 10

<210> 133

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab9 light chain CDR 2

<400> 133

Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 134

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab9 light chain CDR 3

<400> 134

Ala Gly Ala Tyr Ile Thr Glu Leu Arg Thr

1 5 10

<210> 135

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab9 heavy chain CDR 1

<400> 135

Ile Tyr Trp Met Thr

1 5

<210> 136

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab9 heavy chain CDR 2

<400> 136

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

1 5 10 15

<210> 137

<211> 6

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab9 heavy chain CDR 3

<400> 137

Gly Gly Gly Met Asp Pro

1 5

<210> 138

<211> 366

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab9 light chain variable domain

<400> 138

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
acatttgctc aagtgtgac ccagactcca tctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca	120
gtcaccgtca gttgccagtc cagtcagaat gtttataata acaacgactt cgtctggttt	180
cagcagaaac cagggcagcc tcccaagcgc ctaatctact gggcatccac tctggcatct	240
ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcaac	300

gacctggaat gtgacgatgc tgccacttac tactgtgcag gcgcttatat tactgagctt	360
aggact	366

<210> 139

<211> 360

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab9 heavy chain variable domain

<400> 139

atggagactg ggctgcgctg gcttctctctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag	60
tcggtggagg agtcgggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc	120
acagtctctg gattctccct cagtatctac tggatgacct gggtcgcca ggctccaggg	180

aaggggctgg aatggatcgg agtcattagt actgatggta gcgcatacta cgcgacctgg	240
gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgtcgacca cggatgatct gaggatcacc	300
agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgccg gagggggcgg catggacccc	360

<210> 140

<211> 39
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab9 light chain CDR 1
 <400> 140
 cagtcagtc agaatgttta taataacaac gacttcgtc 39
 <210> 141
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus

 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab9 light chain CDR 2
 <400> 141
 tgggcatcca ctctggcatc t 21
 <210> 142
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab9 light chain CDR 3
 <400> 142
 gcaggcgctt atattactga gcttaggact 30
 <210> 143
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab9 heavy chain CDR 1
 <400> 143
 atctactgga tgacc 15

 <210> 144
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab9 heavy chain CDR 2
 <400> 144

gtcattagta ctgatggtag cgcatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 145

<211> 18

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab9 heavy chain CDR 3

<400> 145

gggggcggca tggacccc 18

<210> 146

<211> 122

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220>

<223> anti-TNF-alpha antibody Ab10 light chain variable domain

<400> 146

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser

35 40 45

Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn Asp Phe Ile Trp Phe Gln Gln Lys Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr

85 90 95

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

100 105 110

Ala Gly Ala Tyr Asp Ser Glu Val Arg Ala

115 120

<210> 147

<211> 120

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab10 heavy chain variable domain

<400> 147

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Gly Gly Gly Gly Met Asp Pro

115 120

<210> 148

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab10 light chain CDR 1

<400> 148

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn Asp Phe Ile

1 5 10

<210> 149

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab10 light chain CDR 2

<400> 149

Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 150

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab10 light chain CDR 3

<400> 150

Ala Gly Ala Tyr Asp Ser Glu Val Arg Ala

1 5 10

<210> 151

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab10 heavy chain CDR 1

<400> 151

Ile Tyr Trp Met Thr

1 5

<210> 152

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab10 heavy chain CDR 2

<400> 152

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

1 5 10 15

<210> 153

<211> 6

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab10 heavy chain CDR 3

<400> 153

Gly Gly Gly Met Asp Pro

1 5

<210> 154

<211> 366

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab10 light chain variable domain

<400> 154

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggtcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgcgc aagtgctgac ccagactgca tcgtccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca gttgccagtc cagtcagagt gtttataata ataacgactt catctggttt 180

cagcagaac cagggcagcc tccaagcgc ctcatctact gggcatccac tctggcatct 240

ggggtctcat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcaac 300

gacctggagt gtgacgatgc tgccgtttac tattgtgcag gcgttatga tagtgaggtt 360

agggt 366

<210> 155

<211> 360

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab10 heavy chain variable domain

<400> 155

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcggtggagg agtctggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120

acagtctctg gattctcct cagtatctac tggatgacct gggtcgccca ggctccaggg 180

agggggctgg aatggatcgg ggtcattagt actgatgta ccacatacta cgcgaactgg 240

gcgaaaggcc gattcacat ctccaaagcc tcgtcgacca cggatgatct gagaatcacc 300

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgccg gagggggcgg catggacccc 360

<210> 156

<211> 39

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab10 light chain CDR 1

<400> 156
cagtcacgtc agagtgttta taataataac gacttcac 39
<210> 157
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab10 light chain CDR 2
<400> 157
tgggcatcca ctctggcatc t 21
<210> 158
<211> 30
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus
<220>
><223> anti-TNF-alpha antibody Ab10 light chain CDR 3
<400> 158
gcaggcgctt atgatatga ggtagggct 30
<210> 159
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab10 heavy chain CDR 1
<400> 159
atctactgga tgacc 15
<210> 160
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab10 heavy chain CDR 2
<400> 160
gtcattagta ctgatgttac cacatactac gcgaactggg cgaaaggc 48
<210> 161
<211> 18
<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab10 heavy chain CDR 3

<400> 161

gggggcggca tggacccc

18

<210> 162

<211> 122

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab11 light chain variable domain

<400> 162

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20

25

30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser

35

40

45

Glu Ser Val Tyr Asn Asn Asn Asp Leu Ile Trp Phe Arg Gln Lys Pro

50

55

60

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

65

70

75

80

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr

85

90

95

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

100

105

110

Ala Gly Ala Tyr Asp Ser Glu Ile Arg Ala

115

120

<210> 163

<211> 120

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab11 heavy chain variable domain

<400> 163

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Gly Gly Gly Gly Met Asp Pro

115 120

<210> 164

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab11 light chain CDR 1

<400> 164

Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Asn Asn Asn Asp Leu Ile

1 5 10

<210> 165

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab11 light chain CDR 2

<400> 165

Trp Ala Ser Gln Leu Ala Ser

1 5

<210> 166

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab11 light chain CDR 3
 <400> 166
 Ala Gly Ala Tyr Asp Ser Glu Ile Arg Ala
 1 5 10
 <210> 167
 <211> 5
 <212>
 > PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab11 heavy chain CDR 1
 <400> 167
 Ile Tyr Trp Met Thr
 1 5
 <210> 168
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab11 heavy chain CDR 2
 <400> 168
 Val Ile Ala Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 1 5 10 15
 <210> 169
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223>
 anti-TNF-alpha antibody Ab11 heavy chain CDR 3
 <400> 169
 Gly Gly Gly Met Asp Pro
 1 5
 <210> 170
 <211> 366

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab11 light chain variable domain

<400> 170

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
acatttgcgc aagtgatgac ccagactcca gcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca	120
gtcaccatca gttgccagtc cagtgagagt gtttataata ataatgactt aatctggttc	180
cggcagaaac cagggcagcc tcccaagcgc ctaatttact gggcatccca actggcatct	240

ggggtctcat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcaac	300
gacctggagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtgcag gcgcttatga tagtgagatt	360
agggct	366

<210> 171

<211> 360

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab11 heavy chain variable domain

<400> 171

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag	60
tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc	120

acagtctctg gattctccct cagtatctac tggatgacct gggtcgcca ggctccaggg	180
aaggggctgg aatggatcgg agtcattgct tctgatggta gcacatacta cgcgagctgg	240
gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaagcc tcgtcgacca cggtggatct gaagattgcc	300
agcccagcaa ttgaggacac ggccacctat ttctgtgccg gagggggcgg catggacccc	360

<210> 172

<211> 39

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab11 light chain CDR 1

<400> 172

cagtccagtg agagtgttta taataataat gacttaatc	39
--------------------------------------------	----

<210> 173

<211> 21

<212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab11 light chain CDR 2
 <400> 173
 tgggcatccc aactggcatc t 21
 <210> 174
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab11 light chain CDR 3
 <400> 174
 gcaggcgctt atgatatga gattagggt 30
 <210> 175
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220>
 ><223> anti-TNF-alpha antibody Ab11 heavy chain CDR 1
 <400> 175
 atctactgga tgacc 15
 <210> 176
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab11 heavy chain CDR 2
 <400> 176
 gtcattgctt ctgatggtag cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48
 <210> 177
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab11 heavy chain CDR 3
 <400> 177
 gggggcggca tggacccc 18

<210> 178

<211> 124

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab12 light chain variable domain

<400> 178

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro

20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser

35 40 45

Glu Ser Val Val Phe Asn Asn Arg Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser

65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr

85 90 95

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

100 105 110

Ala Gly Tyr Lys Ser Tyr Ser Asn Asp Asp Phe Ala

115 120

<210> 179

<211> 128

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab12 heavy chain variable domain

<400> 179

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

20 25 30

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

Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Arg Gly Asp Asp Thr Ser Ile Ile Tyr Tyr Ile Tyr Ala Phe Asp Leu
 115 120 125

<210> 180

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab12 light chain CDR 1

<400> 180

Gln Ser Ser Glu Ser Val Val Phe Asn Asn Arg Leu Ser
 1 5 10

<210> 181

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab12 light chain CDR 2

<400> 181

Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
 1 5

<210> 182

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab12 light chain CDR 3

<400> 182

Ala Gly Tyr Lys Ser Tyr Ser Asn Asp Asp Phe Ala

1 5 10

<210> 183

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab12 heavy chain CDR 1

<400> 183

His Tyr Ala Met Gly

1 5

<210> 184

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab12 heavy chain CDR 2

<400> 184

Ile Ile Ser Ser Asn Gly Val Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Ser Gly

1 5 10 15

<210> 185

<211> 15

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab12 heavy chain CDR 3

<400> 185

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

1 5 10 15

<210> 186

<211> 372

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab12 light chain variable domain

<400> 186

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggtcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
 agatgtgcgc ttgtgatgac ccagactcca tccccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120
 gtcacatca gttgccagtc tagtgagagc gttgttttta acaaccgctt atcctggtat 180

cagcagaaac cagggcagcc tccaagctc ctgatctact gggcatccac tctggcatct 240
 ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagt 300
 ggcgtggagt gtgacgatgc tgccattac tactgtgcag gatataaaag ttatagtaat 360
 gatgattttg ct 372

<210> 187

<211> 384

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab12 heavy chain variable domain

<400> 187

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120
 acagtctctg gattctccct cagtcactat gcaatgggct gggtcgcca ggctccaggg 180
 aaggggctgg aatggatcgg aatcattagt agtaatggtg tcacatacta cgcgacctgg 240
 gcgagcggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatcaccagt 300
 ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag gagatgatac tagtattatt 360
 tattacattt acgcctttga tctc 384

<210> 188

<211> 39

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab12 light chain CDR 1

<400> 188

cagtctagtg agagcgttgt ttttaacaac cgcttatcc 39

<210> 189

<211> 21

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab12 light chain CDR 2

<400> 189	
tgggcatcca ctctggcatc t	21
<210> 190	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab12 light chain CDR 3	
<400> 190	
gcaggatata aaagttatag taatgatgat ttgct	36
<210> 191	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab12 heavy chain CDR 1	
<400> 191	
cactatgcaa tgggc	15
<210> 192	
<211> 48	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab12 heavy chain CDR 2	
<400> 192	
atcattagta gtaatggtgt cacatactac gcgacctggg cgagcggc	48
<210> 193	
<211> 45	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab12 heavy chain CDR 3	
<400> 193	
ggagatgata ctagtattat ttattacatt tacgcctttg atctc	45
<210> 194	
<211> 125	
<212> PRT	

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab13 light chain variable domain

<400> 194

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser His Gly Ser Asn Ser Asp Ser Phe Gly Tyr Ala

115 120 125

<210> 195

<211> 124

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab13 heavy chain variable domain

<400> 195

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser

35 40 45

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

50 55 60
Tyr Ile Gly Tyr Ile Leu Ser Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp

65 70 75 80
Ala Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp

85 90 95
Leu Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

100 105 110
Ala Arg Asn Gly Asn Tyr Asn Ser Gly Thr Asp Ile

115 120

<210> 196

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223>

anti-TNF-alpha antibody Ab13 light chain CDR 1

<400> 196

Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Thr Leu Ala

1 5 10

<210> 197

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab13 light chain CDR 2

<400> 197

Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 198

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab13 light chain CDR 3

<400> 198

Gln Thr Ser His Gly Ser Asn Ser Asp Ser Phe Gly Tyr Ala

1 5 10

<210> 199

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab13 heavy chain CDR 1

<400> 199

Ser Tyr Ala Met Gly

1 5

<210> 200

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab13 heavy chain CDR 2

<400> 200

Tyr Ile Leu Ser Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Arg Gly

1 5 10 15

<210> 201

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab13 heavy chain CDR 3

<400> 201

Asn Gly Asn Tyr Asn Ser Gly Thr Asp Ile

1 5 10

<210> 202

<211> 375

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab13 light chain variable domain

<400> 202

atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggtctcctgc tgcctggct cccagggtgcc 60

agatgtgctg acatttgtgat gaccagact ccagcctccg tgtctgaacc tgtgggaggc 120

acagtcacca tcaagtgccg gccagtcag aacatttaca gcaccttagc ctggtatcag 180
cagaaaccag ggcagcctcc caagctcctg atctatctgg catccactct ggcacatctggg 240
gtcccatcgc ggttcaaagg cagtggatct gggacacagt tcaactctcac catcagcgac 300
ctggagtgtg ccgatgctgc cacttattac tgtcaaacca gtcatggtag taatagtgat 360
agttttgggtt atgct 375

<210> 203

<211> 372

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab13 heavy chain variable domain

<400> 203

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag 60
tcgggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacttgc 120
acagtctctg gaatcgacct cagtagctat gcaatgggct gggtcgcca ggctccaggg 180
aaggggctgg aatacatcgg atacattctt agtagtggtg tcacatacta cgcgagttgg 240
gcgagaggcc gattcacctat ctccaaaacc tcgtcgacca cggtaggatct gaaaatgacc 300
agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaaatggtaa ttataatagt 360
ggtacggaca tc 372

<210> 204

<211> 33

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab13 light chain CDR 1

<400> 204

caggccagtc agaacattta cagcacctta gcc 33

<210> 205

<211> 21

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab13 light chain CDR 2

<400> 205

ctggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 206

<211> 42
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220>
 ><223> anti-TNF-alpha antibody Ab13 light chain CDR 3
 <400> 206
 caaaccagtc atggtagtaa tagtgatagt ttgggttatg ct 42
 <210> 207
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab13 heavy chain CDR 1
 <400> 207
 agctatgcaa tgggc 15
 <210> 208
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab13 heavy chain CDR 2
 <400> 208
 tacattctta gtagtggtat cacatactac gcgagttggg cgagaggc 48
 <210> 209
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab13 heavy chain CDR 3
 <400> 209
 aatggtaatt ataatagtgg tacggacatc 30
 <210> 210
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab14 light chain variable domain
 <400> 210

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu

85 90 95

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

100 105 110

Thr Asn His Gly Ser Asn Ser Asp Ser Phe Gly Tyr Ala

115 120 125

<210> 211

<211> 124

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab14 heavy chain variable domain

<400> 211

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Ile Gly Tyr Ile Gly Ser Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Thr Ser Trp

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

<210> 212

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223>

anti-TNF-alpha antibody Ab14 light chain CDR 1

<400> 212

Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Thr Leu Ala

1 5 10

<210> 213

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab14 light chain CDR 2

<400> 213

Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 214

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab14 light chain CDR 3

<400> 214

Gln Thr Asn His Gly Ser Asn Ser Asp Ser Phe Gly Tyr Ala

1 5 10

<210> 215

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab14 heavy chain CDR 1

<400> 215

Ser Tyr Ala Met Gly

1 5

<210> 216

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab14 heavy chain CDR 2

<400> 216

Tyr Ile Gly Ser Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Thr Ser Trp Ala Arg Gly

1 5 10 15

<210> 217

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab14 heavy chain CDR 3

<400> 217

Asn Gly Asn Tyr Asn Ser Gly Thr Asp Ile

1 5 10

<210> 218

<211> 375

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab14 light chain variable domain

<400> 218

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgctg acattgtgat gaccagact ccagcctccg tgtctgaacc tgtgggaggc 120

acagtcacca tcaagtgcc ggccagtcag aacatttaca gcaccttagc ctggtatcag 180

cagaaaccag ggcagcctcc caagctcctg atctatctgg catccactct ggcatctggg 240

gtcccatcgc ggttcaaagg cagtggatct gggacacagt tcactctcac catcagcgac 300

ctggagtgtg ccgatgctgc cacctattac tgtcaaacca atcatggtag taatagtgat	360
agttttgggtt atgct	375
<210> 219	
<211> 372	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab14 heavy chain variable domain	
<400> 219	
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag	60
tcggtggagg agtcgggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc	120
acagtctctg gattctcct cagtagctat gcaatgggct gggtcgcca ggctccaggg	180
aaggggctgg aatacatcgg atacattggt agtagtggt tccatacta cagagttgg	240
gcgagaggcc gtttcacat ctccaaacc tcgtcgacca cggtagtat gaaaatgacc	300
agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaaatggtaa ttataatagt	360
ggtacggaca tc	372
<210> 220	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab14 light chain CDR 1	
<400> 220	
caggccagtc agaacattta cagcacctta gcc	33
<210> 221	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab14 light chain CDR 2	
<400> 221	
ctggcatcca ctctggcatc t	21
<210> 222	
<211> 42	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	

<220

><223> anti-TNF-alpha antibody Ab14 light chain CDR 3

<400> 222

caaaccaatc atggtagtaa tagtgatagt ttggttatg ct 42

<210> 223

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab14 heavy chain CDR 1

<400> 223

agctatgcaa tgggc 15

<210> 224

<211> 48

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab14 heavy chain CDR 2

<400> 224

tacattggta gtagtggtat cacatactac acgagttggg cgagaggc 48

<210> 225

<211> 30

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab14 heavy chain CDR 3

<400> 225

aatggtaatt ataatagtgg tacggacatc 30

<210> 226

<211> 125

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab15 light chain variable domain

<400> 226

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

1

5

10

15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala

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

85 90 95
 Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 100 105 110
 Ser Asn His Gly Ser Asn Gly Asp Ser Phe Gly Asn Ala
 115 120 125

<210> 227

<211> 121

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab15 heavy chain variable domain

<400> 227

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

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

85 90 95
 Leu Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 100 105 110

Ala Arg Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Pro
 115 120

<210> 228

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab15 light chain CDR 1

<400> 228

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Ser Phe Ser
 1 5 10

<210> 229

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab15 light chain CDR 2

<400> 229

Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser
 1 5

<210> 230

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab15 light chain CDR 3

<400> 230

Gln Ser Asn His Gly Ser Asn Gly Asp Ser Phe Gly Asn Ala
 1 5 10

<210> 231

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab15 heavy chain CDR 1

<400> 231

Ser Tyr Gly Met Gly

1 5

<210> 232

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab15 heavy chain CDR 2

<400> 232

Tyr Met Ile Ala Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Ala Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 233

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab15 heavy chain CDR 3

<400> 233

Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Pro

1 5

<210> 234

<211> 375

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab15 light chain variable domain

<400> 234

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccagggtgcc 60

agatgtgctg acattgtgat gaccagact ccagcctccg tgtctgaacc tgtgggaggc 120

acagtcacca tcaagtcca ggccagtcag agcatttaca gtccttttc ctggtatcaa 180

cagataccag gccagcgtcc caagctcctg atctattatg catccactct ggcctctggg 240

gtcccatcgc gattcagcgg cagtggatct gggacagatt tcactctcac catcagcgac 300

ctggagtgtg ccgatgctgc cacttactac tgtcaaagca atcatggtag taatggtgat 360

agttttggta atgct 375

<210> 235
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab15 heavy chain variable domain
 <400> 235
 atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag 60

 tcggtggagg agtcggggg tcgcctgggtg tcgcctggga caccctgac actcacctgc 120
 acagtctctg gaatcgacct cagtagttat ggaatgggct gggtcgcca ggctccaggg 180
 aaggggctgg aatacatcgg atacatgatt gctagtggta tcacatatta cgcggcctgg 240
 gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgtcgacca cggtggatct gaaaatcacc 300
 agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaaattacta cggcatggac 360
 ccc 363
 <210> 236
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab15 light chain CDR 1
 <400> 236
 caggccagtc agagcattta cagctccttt tcc 33
 <210> 237
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab15 light chain CDR 2
 <400> 237
 tatgcatcca ctctggcctc t 21
 <210> 238
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab15 light chain CDR 3

<400> 238

caaagcaatc atggtagtaa tggatagatg ttggtaatg ct 42

<210> 239

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab15 heavy chain CDR 1

<400> 239

agttatggaa tgggc 15

<210> 240

<211> 48

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab15 heavy chain CDR 2

<400> 240

tacatgattg ctagtggtat cacatattac gcggcctggg cgaaaggc 48

<210> 241

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab15 heavy chain CDR 3

<400> 241

aattactacg gcatggaccc c 21

<210> 242

<211> 125

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab16 light chain variable domain

<400> 242

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala

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

85 90 95
 Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 100 105 110
 Ser Asn His Gly Ser Asn Ser Asp Ser Tyr Gly Asn Ala
 115 120 125

<210> 243

<211> 125

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab16 heavy chain variable domain

<400> 243

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

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

65 70 75 80
 Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp
 85 90 95
 Leu Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

100 105 110
Ala Gly Ser Ile Tyr Tyr Arg Gly Tyr Gly Met Asp Pro
115 120 125

<210> 244

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220

><223> anti-TNF-alpha antibody Ab16 light chain CDR 1

<400> 244

Gln Ala Ser Gln Thr Ile Tyr Ser Ser Leu Ser

1 5 10

<210> 245

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab16 light chain CDR 2

<400> 245

Ala Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 246

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab16 light chain CDR 3

<400> 246

Gln Ser Asn His Gly Ser Asn Ser Asp Ser Tyr Gly Asn Ala

1 5 10

<210> 247

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab16 heavy chain CDR 1

<400> 247

Asn Tyr Asn Met Gly

1 5

<210> 248

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab16 heavy chain CDR 2

<400> 248

Tyr Ile Leu Gly Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 249

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab16 heavy chain CDR 3

<400> 249

Ser Ile Tyr Tyr Arg Gly Tyr Gly Met Asp Pro

1 5 10

<210> 250

<211> 375

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab16 light chain variable domain

<400> 250

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgccttggt cccaggtgcc 60

agatgtgctg acattgtgat gacgcagact ccagcctccg tgtccgaacc tgtgggaggc 120

acagtcacca tcaagtgtca ggccagtcag accatttaca gtagcttata ctggtatcag 180

cagaaaccag ggcagcgtcc caagctcctg atctatgctg catccactct ggcactctggg 240

gtcccatcgc ggttcaaagg cagtggatct gggacagatt tcactctcac cataagcgac 300

ctggagtgtg ccgatgctgc cacttactac tgtcaaagta atcatggtag taatagtgat 360

agttatggca atgct 375

<210> 251

<211> 375

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab16 heavy chain variable domain

<400> 251

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag	60
tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc aagcctgacg aaaccctgac aatcacctgc	120
acagtctctg gaatcgacct caataactac aacatgggct gggtccgcca ggctccaggg	180
aaggggctgg aatacatcgg atacattctt ggtagtggtg tcacatacta cgcgacctgg	240
gcgaaaggcc gattcaccat ctgaaaaacc tcgtcgacca cggtaggatct gaaaatgacc	300
agtctgacaa ccgaggacac ggccacgtat ttctgtgctg gtagtattta ttataggggg	360
tacggcatgg acccc	375

<210> 252

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab16 light chain CDR 1

<400> 252

caggccagtc agaccattta cagtagctta tcc	33
--------------------------------------	----

<210> 253

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab16 light chain CDR 2

<400> 253

gctgcatcca ctctggcatc t	21
-------------------------	----

<210> 254

<211> 42

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220>

><223> anti-TNF-alpha antibody Ab16 light chain CDR 3

<400> 254

caaagtaatc atggtagtaa tagtgatagt tatggcaatg ct	42
------------------------------------------------	----

<210> 255
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab16 heavy chain CDR 1
 <400> 255
 aactacaaca tgggc 15
 <210> 256
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab16 heavy chain CDR 2
 <400> 256
 tacattcttg gtagtggtat cacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48
 <210> 257
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab16 heavy chain CDR 3
 <400> 257
 agtatattatt atagggggta cggcatggac ccc 33
 <210> 258
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab17 light chain variable domain
 <400> 258
 Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala
 20 25 30
 Ser Val Ser Glu Pro Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala
 35 40 45

Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Thr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu

85 90 95
Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Thr Asn His Gly Ser Asn Ser Asp Ser Phe Gly Tyr Ala
115 120 125

<210> 259

<211> 124

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab17 heavy chain variable domain

<400> 259

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

1 5 10 15
Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Gly Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
35 40 45

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Tyr Ile Gly Tyr Val Leu Gly Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp

65 70 75 80
Ala Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp
85 90 95

Leu Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
100 105 110

Val Arg Asn Asp Asn Tyr Asn Ser Gly Thr Asp Ile
115 120

<210> 260

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223>

anti-TNF-alpha antibody Ab17 light chain CDR 1

<400> 260

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Thr Leu Ala

1 5 10

<210> 261

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab17 light chain CDR 2

<400> 261

Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 262

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab17 light chain CDR 3

<400> 262

Gln Thr Asn His Gly Ser Asn Ser Asp Ser Phe Gly Tyr Ala

1 5 10

<210> 263

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab17 heavy chain CDR 1

<400> 263

Ser Tyr Ala Met Gly

1 5

<210> 264

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab17 heavy chain CDR 2

<400> 264

Tyr Val Leu Gly Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Arg Gly

1 5 10 15

<210> 265

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab17 heavy chain CDR 3

<400> 265

Asn Asp Asn Tyr Asn Ser Gly Thr Asp Ile

1 5 10

<210> 266

<211> 375

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab17 light chain variable domain

<400> 266

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggtcctgc tgccttggt cccaggtgcc 60

agatgtgctg acattgtgat gaccagact ccagcctccg tgtctgaacc tgtgggaggc 120

acagtcacca tcaagtcca ggccagtcag agcatttaca gcaccttagc ctggtatcag 180

cagaaaccag ggcagcctcc caaactcctg atctcgctgg catccactct ggcactctggg 240

gtcccatcgc ggttcaaagg cagtggatct gggacacagt tcactctcac catcagcgac 300

ctggagtgtg ccgatgctgc cacttattac tgtcaaacca atcatggtag taatagtgat 360

agttttgggtt atgct 375

<210> 267

<211> 372

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab17 heavy chain variable domain

<400> 267

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag	60
tcgctggagg agtccggggg tcgcctggta acgcctggag gatccctgac actcacctgc	120
acagtctctg gaatcgacct cagtagctat gcaatgggct gggtcgcca ggctccaggg	180
aaggggctgg aatacatcgg atacgttctt ggtagtggtg tcacatacta cgcgagttgg	240
gcgagaggcc gattcacat ctccaaaacc tcgtcgacca cggtagtatc gaagatgacc	300
agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgtca gaaatgataa ttataatagt	360
ggcacggaca tc	372

<210> 268

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab17 light chain CDR 1

<400> 268

cagggcagtc agagcattta cagcacctta gcc	33
--------------------------------------	----

<210> 269

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab17 light chain CDR 2

<400> 269

ctggcatcca ctctggcatc t	21
-------------------------	----

<210> 270

<211> 42

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220>

><223> anti-TNF-alpha antibody Ab17 light chain CDR 3

<400> 270

caaaccaatc atggtagtaa tagtgatagt tttggttatg ct	42
------------------------------------------------	----

<210> 271

<211> 15

<212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab17 heavy chain CDR 1
 <400> 271
 agctatgcaa tgggc 15
 <210> 272
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab17 heavy chain CDR 2
 <400> 272
 tacgttcttg gtagtggtat cacatactac gcgagttggg cgagaggc 48
 <210> 273
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab17 heavy chain CDR 3
 <400> 273
 aatgataatt ataatagtagg cacggacatc 30
 <210> 274
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab18 light chain variable domain
 <400> 274
 Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala
 20 25 30
 Ser Val Ser Glu Pro Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala
 35 40 45
 Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Thr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly
 65 70 75 80
 Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu

 85 90 95
 Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 100 105 110

Thr Ser His Gly Ser Asn Ser Glu Ser Phe Gly Tyr Ala
 115 120 125

<210> 275

<211> 124

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab18 heavy chain variable domain

<400> 275

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

1 5 10 15
 Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
 20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
 35 40 45

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 50 55 60

Tyr Ile Gly Tyr Ile Leu Ser Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp

65 70 75 80
 Ala Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp
 85 90 95

Leu Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 100 105 110

Val Arg Asn Gly Asn Tyr Asn Val Gly Thr Asp Ile
 115 120

<210> 276

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223>

anti-TNF-alpha antibody Ab18 light chain CDR 1

<400> 276

Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Thr Leu Ala

1 5 10

<210> 277

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab18 light chain CDR 2

<400> 277

Leu Ala Ser Thr Leu Glu Ser

1 5

<210> 278

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab18 light chain CDR 3

<400> 278

Gln Thr Ser His Gly Ser Asn Ser Glu Ser Phe Gly Tyr Ala

1 5 10

<210> 279

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab18 heavy chain CDR 1

<400> 279

Ser Tyr Ala Met Gly

1 5

<210> 280

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab18 heavy chain CDR 2

<400> 280

Tyr Ile Leu Ser Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Arg Gly

1 5 10 15

<210> 281

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab18 heavy chain CDR 3

<400> 281

Asn Gly Asn Tyr Asn Val Gly Thr Asp Ile

1 5 10

<210> 282

<211> 375

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab18 light chain variable domain

<400> 282

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgctg acattgtgat gaccagact ccagcctccg tgtctgaacc tgtgggaggc 120

acagtcacca tcaagtgcc ggccagtcag aacatttaca gcaccttagc ctggtatcag 180

cagaaaccag ggcagcctcc caagctcctg atctatctgg catccactct ggaatctggg 240

gtcccatcgc ggttcaaagg cagtggatct gggacagagt tactctcac catcagcgac 300

ctggagtgtg ccgatgctgc cacttattac tgtcaaacca gtcatggtag taatagtga 360

agttttgggtt atgct 375

<210> 283

<211> 372

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab18 heavy chain variable domain

<400> 283

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag 60
 tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacttgc 120
 acggtctctg gaatcgacct cagtagctat gcaatgggct gggtcgcca ggctccaggg 180
 aaggggctgg aatacatcgg atacattctt agtagtggtg tcacatacta cgcgagttgg 240
 gcgagaggcc gattcacat ctccaaaacc tcgtcgacca cggtgatct gaaaatgacc 300
 agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgtca gaaatggtaa ttataatgtt 360
 ggtacggaca tc 372

<210> 284

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab18 light chain CDR 1

<400> 284

caggccagtc agaacattta cagcacctta gcc 33

<210> 285

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab18 light chain CDR 2

<400> 285

ctggcatcca ctctggaatc t 21

<210> 286

<211> 42

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220>

><223> anti-TNF-alpha antibody Ab18 light chain CDR 3

<400> 286

caaaccagtc atggtagtaa tagtgaaagt tttggttatg ct 42

<210> 287

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab18 heavy chain CDR 1

<400> 287
agctatgcaa tgggc 15
<210> 288
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab18 heavy chain CDR 2
<400> 288
tacattctta gtagtggtat cacatactac gcgagttggg cgagaggc 48

<210> 289
<211> 30
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab18 heavy chain CDR 3
<400> 289
aatggtaatt ataatgttgg tacggacatc 30

<210> 290
<211> 125
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab19 light chain variable domain
<400> 290
Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser
20 25 30
Ser Val Ser Glu Pro Val Arg Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala
35 40 45
Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ser Trp Tyr Arg Gln Ser Pro Gly
50 55 60
Gln Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly
65 70 75 80

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

85 90 95
Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Ser Asn Tyr Gly Ser Asn Ser Asp Ser Phe Gly Asn Ala
115 120 125

<210> 291

<211> 122

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab19 heavy chain variable domain

<400> 291

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

1 5 10 15
Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn
35 40 45

Asn Tyr Ile Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Phe Ile Gly Tyr Ile Ala Phe Gly Ile Gly Pro Tyr Tyr Ala Ser Trp

65 70 75 80
Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp
85 90 95

Leu Lys Met Thr Ser Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Arg Gly Asp Val Ser Gly Asn Asp Ile
115 120

<210> 292

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab19 light chain CDR 1

<400> 292

Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 293

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab19 light chain CDR 2

<400> 293

Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 294

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab19 light chain CDR 3

<400> 294

Gln Ser Asn Tyr Gly Ser Asn Ser Asp Ser Phe Gly Asn Ala

1 5 10

<210> 295

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab19 heavy chain CDR 1

<400> 295

Asn Tyr Ile Met Gly

1 5

<210> 296

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab19 heavy chain CDR 2

<400> 296

Tyr Ile Ala Phe Gly Ile Gly Pro Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 297

<211> 8

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab19 heavy chain CDR 3

<400> 297

Gly Asp Val Ser Gly Asn Asp Ile

1 5

<210> 298

<211> 375

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab19 light chain variable domain

<400> 298

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct ccaggtgcc 60

agatgtgctg acattgtgat gaccagact ccatactcgc tgtctgaacc tgtgcgaggc 120

acagtcacca tcaagtcca ggccagtcag aacatttaca gctactgtc ctggtatcga 180

cagagccag ggcagcctcc caactcctg atctacaagg catccactct ggcactctggg 240

gtcccatcgc ggttcaaagg cagtggatct gggacagatt tcaactctac catcagcgac 300

ctggagtgtg ccgatgctgc cacttactac tgtcaaagca attatggtag taatagtgat 360

agttttggga atgct 375

<210> 299

<211> 366

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab19 heavy chain variable domain

<400> 299

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgctgtgc acgctggga caccctgac actcacctgc 120

tcagtctctg gattctcct caataactat ataatgggct gggccgcca ggctccaggg	180
aaggggctgg aattcatcgg atacattgct ttggtattg gccatacta cgcgagctgg	240
gcgaaaggcc gattcaccag ctccagcacc tcgtcgacca cggtgatct gaaaatgacc	300
agtctgacac ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaggtgatgt tagtggaat	360
gacatt	366
<210> 300	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab19 light chain CDR 1	
<400> 300	
caggccagtc agaacattta cagctacttg tcc	33
<210> 301	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab19 light chain CDR 2	
<400> 301	
aaggcatcca ctctggcatc t	21
<210> 302	
<211> 42	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab19 light chain CDR 3	
<400> 302	
caaagcaatt atggtagtaa tagtgatagt ttggaatg ct	42
<210> 303	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab19 heavy chain CDR 1	
<400> 303	
aactatataa tgggc	15

<210> 304
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab19 heavy chain CDR 2
 <400> 304
 tacattgctt ttggtattgg cccatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 305
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab19 heavy chain CDR 3
 <400> 305
 ggtgatgtta gtgtaatga catt 24

<210> 306
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab20 light chain variable domain
 <400> 306
 Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala
 20 25 30
 Ser Val Ser Glu Pro Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala
 35 40 45
 Ser Gln Asn Ile Tyr Thr Thr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 50 55 60
 Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly
 65 70 75 80
 Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Glu Thr Gln Phe Thr Leu
 85 90 95

Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Thr Ser His Gly Ser Asn Ser Asp Ser Phe Gly Tyr Val
115 120 125

<210> 307

<211> 124

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab20 heavy chain variable domain

<400> 307

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

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

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

<210> 308

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223>

anti-TNF-alpha antibody Ab20 light chain CDR 1

<400> 308

Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Thr Thr Leu Ala

1 5 10

<210> 309

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab20 light chain CDR 2

<400> 309

Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 310

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab20 light chain CDR 3

<400> 310

Gln Thr Ser His Gly Ser Asn Ser Asp Ser Phe Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 311

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab20 heavy chain CDR 1

<400> 311

Ser Tyr Ala Met Gly

1 5

<210> 312

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab20 heavy chain CDR 2

<400> 312

Tyr Ile Leu Ser Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 313

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab20 heavy chain CDR 3

<400> 313

Asn Gly Asn Tyr Asn Ser Gly Thr Asp Ile

1 5 10

<210> 314

<211> 375

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab20 light chain variable domain

<400> 314

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggtctctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgctg acattgtgat gaccagact ccagcctccg tgtctgaacc tgtgggaggc 120

acagtcacca tcaaatgcca ggccagtcag aacatttaca ccaccttagc ctggtatcag 180

cagaaaccag ggcagcctcc caagctcctg atctatctgg catccactct ggcacatctggg 240

gtcccatcgc ggttcaaagg cagtggatct gagacacagt tcactctcac catcagcgac 300

ctggagtgtg ccgatgctgc cacttattac tgtcaaacca gtcattgtag taatagtgat 360

agttttgggtt atgtt 375

<210> 315

<211> 372

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab20 heavy chain variable domain

<400> 315

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcagtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacttgc 120

acagtctctg gaatcgacct caatagctat gcaatgggct gggtcgccca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatacatcgg atacattctt agtagtggtg tcacatacta cgcgacctgg 240

gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgtcgacca cggtaggatct gaaaatgacc 300
 agtctgacaa cggaggacac ggccacctat ttctgtgtca ggaatggtaa ttataatagt 360
 ggtacggaca tc 372

<210> 316

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab20 light chain CDR 1

<400> 316

caggccagtc agaacattta caccacctta gcc 33

<210> 317

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab20 light chain CDR 2

<400> 317

ctggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 318

<211> 42

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220>

><223> anti-TNF-alpha antibody Ab20 light chain CDR 3

<400> 318

caaaccagtc atggtagtaa tagtgatagt ttggttatg tt 42

<210> 319

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab20 heavy chain CDR 1

<400> 319

agctatgcaa tgggc 15

<210> 320

<211> 48

<212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab20 heavy chain CDR 2
 <400> 320
 tacattctta gtagtggtat cacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 321
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab20 heavy chain CDR 3
 <400> 321
 aatggtaatt ataatagtggtacggacatc 30

<210> 322
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab21 light chain variable domain
 <400> 322

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser

20 25 30
 Ser Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala

35 40 45
 Ser Gln Ser Ile Asp Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

50 55 60
 Gln Arg Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly

65 70 75 80
 Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ala Leu

85 90 95
 Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 100 105 110

Ser Asn Tyr Gly Ser Asn Ser Asp Ser Phe Gly Asn Gly

115 120 125

<210> 323

<211> 127

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab21 heavy chain variable domain

<400> 323

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Phe Lys Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Leu Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Met Thr Ser Leu Thr Ala Ser Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala

100 105 110

Arg Ala Ala Ser Gly Ala Trp Gly His Ala Tyr Gly Leu Asp Leu

115 120 125

<210> 324

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab21 light chain CDR 1

<400> 324

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Thr Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 325

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab21 light chain CDR 2

<400> 325

Gly Ala Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 326

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab21 light chain CDR 3

<400> 326

Gln Ser Asn Tyr Gly Ser Asn Ser Asp Ser Phe Gly Asn Gly

1 5 10

<210> 327

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab21 heavy chain CDR 1

<400> 327

Thr Tyr Thr Met Gly

1 5

<210> 328

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab21 heavy chain CDR 2

<400> 328

Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Leu Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Val Asn Gly

1 5 10 15

<210> 329

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab21 heavy chain CDR 3

<400> 329

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

1 5 10

<210> 330

<211> 375

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab21 light chain variable domain

<400> 330

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgctg acattgtgat gaccagact ccacccctcg tgcctgcagc tgtgggaggc 120

acagtcacca tcaagtcca ggccagtcag agcattgata cctacttagc ctggtatcag 180

cagaaaccag ggcagcgtcc caagctcctg atctatgggt catccaatct ggcatctggg 240

gtctcatcgc ggttcaaagg cagtggatct gggacagaat tcgctctcac catcagcgac 300

ctggagtgtg ccgatgctgc cacttactac tgtcaaagca attatggtag taatagtgat 360

agtttttgta atggt 375

<210> 331

<211> 381

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab21 heavy chain variable domain

<400> 331

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgt tcaaagggtg ccagtgtcag 60

tcggtggagg agtcggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120

acagtctctg gattctcct cagtacctat acaatgggct gggctcgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatacatcgg gtacattagt tatggtggtc tcgcatacta cgcgacctgg 240

gtgaatggcc gattcacat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt 300

ctgacagctt cagacacggc cacctatttc tgtgccagag cggetagtgg tgcttggggt 360

catgcctacg gcttgacct c 381

<210> 332

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab21 light chain CDR 1

<400> 332

caggccagtc agagcattga tacctactta gcc 33

<210> 333

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab21 light chain CDR 2

<400> 333

ggtgcatcca atctggcatc t 21

<210> 334

<211> 42

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab21 light chain CDR 3

<400> 334

caaagcaatt atggtagtaa tagtgatagt tttggtaatg gt 42

<210> 335

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab21 heavy chain CDR 1

<400> 335

acctatacaa tgggc 15

<210> 336

<211> 48

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220>

<223> anti-TNF-alpha antibody Ab21 heavy chain CDR 2

<400> 336

tacattagtt atggtggtct cgcatactac gcgacctggg tgaatggc 48

<210> 337

<211> 42

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab21 heavy chain CDR 3

<400> 337

gcggctagtg gtgcctgggg tcatgcctac ggcttggacc tc 42

<210> 338

<211> 125

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab22 light chain variable domain

<400>

338

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Ser Phe Ser Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly

50 55 60

Gln Arg Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser Asn His Gly Ser Asn Gly Asp Ser Phe Gly Asn Ala

115 120 125

<210> 339

<211> 121

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab22 heavy chain variable domain

<400> 339

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Ile Gly Tyr Met Leu Pro Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Ala Trp

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Arg Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Pro

115 120

<210> 340

<211> 11

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab22 light chain CDR 1

<400> 340

Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Ser Phe Ser

1 5 10

<210> 341

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab22 light chain CDR 2

<400> 341

Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 342

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab22 light chain CDR 3

<400> 342

Gln Ser Asn His Gly Ser Asn Gly Asp Ser Phe Gly Asn Ala

1 5 10

<210> 343

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab22 heavy chain CDR 1

<400> 343

Ser Tyr Gly Met Gly

1 5

<210> 344

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab22 heavy chain CDR 2

<400> 344

Tyr Met Leu Pro Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Ala Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 345

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab22 heavy chain CDR 3

<400> 345

Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Pro

1 5

<210> 346

<211> 375

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab22 light chain variable domain

<400> 346

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgccttggt cccaggtgcc	60
agatgtgctg acattgtgat gaccagact ccagcctcgc tgcctggacc tgtgggaggc	120
acagtcacca tcaagtcca ggccagtcag aacatttaca gtccttttc ctggtatcaa	180
caaataccag gccagcgtcc caagctcctg atctattatg catcactct ggctctggg	240
gtcccatcgc ggttcagcgg cagtggtatc gggacagatt tcactctcac catcagcgac	300
ctggagtgtg ccgatgctgc cacttactac tgtcaaagca atcatggtag taatggtgat	360
agtttttgta atgct	375

<210> 347

<211> 363

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab22 heavy chain variable domain

<400> 347

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag	60
tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtg tcgcctggga caccctgac actcacctgc	120
acagtctctg gaatcgacct cagtagctat ggaatgggct gggtcgcca ggctccaggg	180
aaggggctgg attacatcgg atacatgctt cctagtggta tcacatatta cgcggcctgg	240
gcgaaaggcc gattcacat ctccaaaacc tcgtcgacca cggtggtatc gaaaatcacc	300
agtcgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaaattacta cggcatggac	360
ccc	363

<210> 348

<211> 33
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab22 light chain CDR 1
 <400> 348
 caggccagtc agaacattta cagctccttt tcc 33
 <210> 349
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab22 light chain CDR 2
 <400> 349

 tatgcatcca ctctggcctc t 21
 <210> 350
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab22 light chain CDR 3
 <400> 350
 caaagcaatc atggtagtaa tggatagatg ttggtaatg ct 42
 <210> 351
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab22 heavy chain CDR 1
 <400> 351
 agctatggaa tgggc 15

 <210> 352
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab22 heavy chain CDR 2
 <400> 352

tacatgcttc ctagtggat cacatattac gcggcctggg cgaaaggc 48

<210> 353

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab22 heavy chain CDR 3

<400> 353

aattactacg gcatggaccc c 21

<210> 354

<211> 125

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220

><223> anti-TNF-alpha antibody Ab23 light chain variable domain

<400> 354

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu

85 90 95

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

100 105 110

Ser Asn Tyr Gly Ala Asn Ser Asp Ser Tyr Gly Asp Ala

115 120 125

<210> 355

<211> 129

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab23 heavy chain variable domain

<400> 355

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Gly Tyr Tyr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

50 55 60

Leu Gln Tyr Ile Gly Tyr Ile Asp Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala

65 70 75 80

Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr

85 90 95

Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Phe

100 105 110

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

115 120 125

Leu

<210> 356

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab23 light chain CDR 1

<400> 356

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Arg Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 357

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab23 light chain CDR 2

<400> 357

Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 358

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab23 light chain CDR 3

<400> 358

Gln Ser Asn Tyr Gly Ala Asn Ser Asp Ser Tyr Gly Asp Ala

1 5 10

<210> 359

<211> 6

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab23 heavy chain CDR 1

<400> 359

Ser Gly Tyr Tyr Met Gly

1 5

<210> 360

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab23 heavy chain CDR 2

<400> 360

Tyr Ile Asp Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 361

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab23 heavy chain CDR 3

<400> 361

Arg Asp Tyr Thr Gly Gly Val Val Arg Gly Leu Asp Leu

1 5 10

<210> 362

<211> 375

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab23 light chain variable domain

<400> 362

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccagggtgcc	60
agatgtgctg acattgtgat gaccagact ccagcctccg tgtctgaacc tgtgggaggc	120
acagtcacca tcaagtgccg ggccagtcag agcatttaca ggtacttacc ctggtatcac	180
cacaaaccag ggcagcctcc caagctcctg atctatggtg catccaatct ggaatctggg	240

gtcccatcgc ggttcaaagg cagtggatct gggacagagt acactctcac catcagcgac	300
ctggagtgtg acgatgctgc cacttattac tgtcagagca attatggtgc taatagtgat	360
agttatgggg atgct	375

<210> 363

<211> 387

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab23 heavy chain variable domain

<400> 363

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag	60
gagcagctgg aggagtccgg gggagacctg gtcaagcctg gggcatccct gacactcacc	120

tgcaaagcct ctggattctc cttcagtagc ggctactaca tgggctgggt ccgccaggct	180
ccagggaag ggctgcaata catcggttac attgattatg gtggtagcgc atactacgcg	240
agctgggcga aagccgatt caccatctcc aaaacctcgt cgaccacggt gactctgcaa	300
atgaccagtc tgacagccgc ggacacggcc acctttttct gtacgagacg tgactatact	360
ggtggtgttg tcagagggtc ggatctc	387

<210> 364

<211> 33

<212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab23 light chain CDR 1

<400> 364
 caggccagtc agagcattta cagg tactta tcc 33
 <210> 365
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab23 light chain CDR 2

<400> 365
 ggtgcatcca atctggaatc t 21
 <210> 366
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab23 light chain CDR 3

<400> 366
 cagagcaatt atggtgctaa tagtgatagt tatggggatg ct 42

<210> 367
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab23 heavy chain CDR 1

<400> 367
 agcggctact acatgggc 18
 <210> 368
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab23 heavy chain CDR 2

<400> 368
 tacattgatt atggtggtag cgcatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 369
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220
 ><223> anti-TNF-alpha antibody Ab23 heavy chain CDR 3
 <400> 369
 cgtgactata ctggtggtgt tgtcagaggg ctggatctc 39
 <210> 370
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab24 light chain variable domain
 <400> 370
 Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser
 20 25 30
 Ser Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala
 35 40 45
 Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 50 55 60
 Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly
 65 70 75 80
 Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
 85 90 95
 Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln
 100 105 110
 Ser His His Gly Ser Asn Ser Asp Ser Tyr Gly Asn Ala
 115 120 125
 <210> 371
 <211> 123
 <212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab24 heavy chain variable domain

<400> 371

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

Ser Ile Gly Tyr Phe Ala Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Asp Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala

100 105 110

Arg Gly Gly Ala Tyr Leu Gly Thr Gly Ser Leu

115 120

<210> 372

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab24 light chain CDR 1

<400> 372

Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 373

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab24 light chain CDR 2

<400> 373

Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 374

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab24 light chain CDR 3

<400> 374

Gln Ser His His Gly Ser Asn Ser Asp Ser Tyr Gly Asn Ala

1 5 10

<210

> 375

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab24 heavy chain CDR 1

<400> 375

Asn Tyr Tyr Met Thr

1 5

<210> 376

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab24 heavy chain CDR 2

<400> 376

Tyr Phe Ala Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 377

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab24 heavy chain CDR 3

<400> 377

Gly Gly Ala Tyr Leu Gly Thr Gly Ser Leu

1 5 10

<210> 378

<211> 375

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab24 light chain variable domain

<400> 378

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgcctggct cccaggtgcc 60

agatgtgccg acatttgtat gaccagact ccatcctccg tgcctgcagc tgtgggaggc 120

acagtcacca tcaattgccg ggccagtcag aacatttaca gctctttagc ctggtatcag 180

cagaaaccag ggcagcctcc caagctcctg atctttggcg catccaatct ggaatctggg 240

gtcccatcgc ggttcaaagg cagtggatct gggacagagt tcactctcac catcagcgac 300

ctggagtgtg ccgatgctgc cgcttactac tgcagagcc atcatggtag taatagtat 360

agttatggta atgct 375

<210> 379

<211> 369

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab24 heavy chain variable domain

<400> 379

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgctgggc acgctggga caccctgac actcacctgc 120

acagcctctg gattctcct taataactac tacatgacct ggtccgcca ggtccaggg 180

aaggggctgg aatccatcgg atattttgct tctggtgtg gcacatacta cgcgaactgg 240

gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa gatcaccagt 300

ccgacaaccg acgatacggc cacctatttc tgtgccaggg gtggtgctta tttgggtact 360

gggagtttg 369

<210> 380

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab24 light chain CDR 1
 <400> 380
 caggccagtc agaacattta cagctcttta gcc 33
 <210> 381
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab24 light chain CDR 2
 <400> 381
 ggtgcatcca atctggaatc t 21
 <210> 382
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab24 light chain CDR 3
 <400> 382
 cagagccatc atggtagtaa tagtgatagt tatggtaatg ct 42
 <210> 383
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab24 heavy chain CDR 1
 <400> 383
 aactactaca tgacc 15
 <210> 384
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab24 heavy chain CDR 2
 <400> 384
 tattttgctt ctggtggtgg cacatactac gcgaactggg cgaaaggc 48
 <210> 385
 <211> 30

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab24 heavy chain CDR 3

<400> 385

ggtgggtgctt atttgggtac tgggagtttg

30

<210> 386

<211> 125

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab25 light chain variable domain

<400> 386

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Tyr Ala Ala Thr Leu Ala Ser Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser Asn His Gly Ser Asn Ser Asp Ser Tyr Gly Asn Pro

115 120 125

<210> 387

<211> 123

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab25 heavy chain variable domain

<400> 387

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

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

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

<210> 388

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab25 light chain CDR 1

<400> 388

Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 389

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab25 light chain CDR 2

<400> 389

Tyr Ala Ala Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 390

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab25 light chain CDR 3

<400> 390

Gln Ser Asn His Gly Ser Asn Ser Asp Ser Tyr Gly Asn Pro

1 5 10

<210> 391

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab25 heavy chain CDR 1

<400> 391

Thr Tyr Gly Val Thr

1 5

<210> 392

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab25 heavy chain CDR 2

<400> 392

Tyr Ile Thr Tyr Gly Asn Ile Lys Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 393

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab25 heavy chain CDR 3

<400> 393

Tyr Gly Gly Ser Gly Ile Gly Glu Asp Leu

1 5 10

<210> 394

<211> 375

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab25 light chain variable domain

<400> 394

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
agatgtgctg acattgtgat gaccagact ccctcctccg tgtctgtacc tgtgggaggc	120
acagtcacca tcaagtcca ggccagtcag aacatttaca gctctttagc ctggtatcag	180
cagaaaccag gacagcctcc caagcgctg atctattatg ccgccactct ggcatctggg	240
gtcccatcgc ggttcaaagg cagtggatct gggacagatt tcaactctac catcagcgac	300
ctggagtgtg ccgatgctgc cacttactat tgtcaaagca atcatggtag taatagtgat	360
agttatggta atcct	375

<210> 395

<211> 369

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab25 heavy chain variable domain

<400> 395

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaagggtgt ccagtgtcag	60
tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc	120
acagtcgctg gattctccct cagtacctat ggagtgcct gggtcgcca ggctccaggg	180
aaggggctgg aatccatcgg atacattact tatggtaata ttaaatacta cgcgacctgg	240
gcgaaaggcc gattacccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt	300
ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtaccagat atggtggtag tgggattggt	360
gaggacttg	369

<210> 396

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab25 light chain CDR 1

<400> 396

caggccagtc agaacattta cagctcttta gcc	33
--------------------------------------	----

<210> 397
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab25 light chain CDR 2
 <400> 397
 tatgccgccca ctctggcatc t 21
 <210> 398
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab25 light chain CDR 3
 <400> 398
 caaagcaatc atggtagtaa tagtgatagt tatggtaatc ct 42
 <210> 399
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab25 heavy chain CDR 1
 <400> 399
 acctatggag tgacc 15
 <210> 400
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab25 heavy chain CDR 2
 <400> 400
 tacattactt atggtaatat taaatactac gcgacctggg cgaaaggc 48
 <210> 401
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab25 heavy chain CDR 3

<400> 401

tatggtggta gtgggattgg tgaggacttg

30

<210> 402

<211> 124

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab26 light chain variable domain

<400> 402

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ser Ser Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Lys Asn Tyr Gly Ser Gly Ala Ser Ser Leu Gly Ala

115 120

<210> 403

<211> 125

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab26 heavy chain variable domain

<400> 403

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

1 5 10 15

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

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

<210> 404

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220

><223> anti-TNF-alpha antibody Ab26 light chain CDR 1

<400> 404

Gln Ala Ser Glu Thr Ile Gly Asn Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 405

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab26 light chain CDR 2

<400> 405

Tyr Ala Ser Thr Leu Ser Ser

1 5

<210> 406

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab26 light chain CDR 3

<400> 406

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

1 5 10

<210> 407

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab26 heavy chain CDR 1

<400> 407

Ser Tyr Tyr Met Ala

1 5

<210> 408

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab26 heavy chain CDR 2

<400> 408

Tyr Ile Gly Phe Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 409

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab26 heavy chain CDR 3

<400> 409

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

1 5 10

<210> 410

<211> 372

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab26 light chain variable domain

<400> 410

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgccg acgtcgtgat gaccagact ccatcctccg tgtctgaacc tgtgggaggc 120

acagtcacca tcaagtgcc ggccagtga accattggta actacttacc ctggtatcag 180

cagaaaccag ggcagcctcc caagcgctg atctattatg catccactct gtcactctggg 240

gtcccatcgc ggttcaaagg cagtggatct gggacagatt tcaactctac catcagcgac 300

ctggagtgtg ccgatgctgc cacttactac tgccaaaaga attatggtag tgggtgctagt 360

agtttgggtg ct 372

<210> 411

<211> 375

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab26 heavy chain variable domain

<400> 411

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120

acagtctctg gattctcct cagtagctac tacatggcct gggtcgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg agtggatcgg atatattggt tttgggtgta gcacatacta cgcgacctgg 240

gcgaaaggcc gggtcacat ctccaggacc tcgaccacgg tggatctgca aatcaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag gagtttatgg tgattttcgt 360

actggtgccg acttg 375

<210> 412

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab26 light chain CDR 1

<400> 412

caggccagtg aaaccattgg taactactta tcc 33

<210> 413

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab26 light chain CDR 2

<400> 413

tatgcatcca ctctgtcatc t 21

<210> 414

<211> 39

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220>

><223> anti-TNF-alpha antibody Ab26 light chain CDR 3

<400> 414

caaaagaatt atggtagtgg tgctagtagt ttgggtgct 39

<210> 415

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab26 heavy chain CDR 1

<400> 415

agctactaca tggcc 15

<210> 416

<211> 48

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab26 heavy chain CDR 2

<400> 416

tatatttggtt ttggtggttag cacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 417

<211> 36

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-TNF-alpha antibody Ab26 heavy chain CDR 3

<400> 417

ggagtttatg gtgattttcg tactgggtgcc gacttg 36

<210> 418

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Kappa constant domain

<400> 418

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 419

<211> 315

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Kappa constant domain

<400> 419

gtggctgcac catctgtctt catcttcccg ccactctgatg agcagttgaa atctggaact 60

gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc tatccagag aggccaaagt acagtggaag 120

gtggataacg cctccaatc gggtaactcc caggagagtg tcacagagca ggacagcaag 180

gacagcacct acagcctcag cagcaccctg acgctgagca aagcagacta cgagaaacac 240

aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc 300

aacaggggag agtgt 315

<210> 420

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Gamma-1 constant domain

<400> 420

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210	215	220	
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			
225	230	235	240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
	245	250	255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
	260	265	270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
	275	280	285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
	290	295	300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
305	310	315	320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	325	330	
<210>	421		
<211>	990		
<212>	DNA		
<213>	Artificial sequence		
<220><223>	Gamma-1 constant domain		
<400>	421		
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacccct cctccaagag cacctctggg		60	
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg		120	
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgttcct acagtcctca		180	
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc		240	
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc		300	
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga		360	
ccgtcagtct tcctcttccc ccaaaaacc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct		420	
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg		480	
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc		540	
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag		600	

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgttttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 422

<211> 183

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 422

Val Pro Pro Gly Glu Asp Ser Lys Asp Val Ala Ala Pro His Arg Gln

1 5 10 15

Pro Leu Thr Ser Ser Glu Arg Ile Asp Lys Gln Ile Arg Tyr Ile Leu

20 25 30

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

35 40 45

Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn Asn Leu Asn Leu Pro

50 55 60

Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser Gly Phe Asn Glu Glu

65 70 75 80

Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu Leu Glu Phe Glu Val Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Gln Met Ser Thr Lys Val Leu Ile Gln Phe Leu Gln Lys Lys

115 120 125

Ala Lys Asn Leu Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp Pro Thr Thr Asn Ala

130 135 140

Ser Leu Leu Thr Lys Leu Gln Ala Gln Asn Gln Trp Leu Gln Asp Met

145 150 155 160

Thr Thr His Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys Glu Phe Leu Gln Ser Ser

165

170

175

Leu Arg Ala Leu Arg Gln Met

180

<210> 423

<211> 122

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab1 light chain variable domain

<400> 423

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Gly Tyr Ser Leu Arg Asn Ile Asp Asn Ala

115

120

<210> 424

<211> 125

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab1 heavy chain variable domain

<400> 424

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala

100 105 110

Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu

115 120 125

<210> 425

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab1 light chain CDR 1

<400> 425

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Glu Leu Ser

1 5 10

<210> 426

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab1 light chain CDR 2

<400> 426

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 427

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab1 light chain CDR 3

<400> 427

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

1 5 10

<210> 428

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223>

anti-IL-6 antibody Ab1 heavy chain CDR 1

<400> 428

Asn Tyr Tyr Val Thr

1 5

<210> 429

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab1 heavy chain CDR 2

<400> 429

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

1 5 10 15

<210> 430

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab1 heavy chain CDR 3

<400> 430

Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu

1 5 10

<210> 431

<211> 366
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab1 light chain variable domain
 <400> 431
 atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
 agatgtgcct atgatatgac ccagactcca gcctcggtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120
 gtcaccatca agtgcaggc cagtcagagc attaacaatg aattatcctg gtatcagcag 180
 aaaccagggc agcgtcccaa gctcctgac tatagggcat ccactctggc atctggggtc 240
 tcatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acagagttca ctctcacat cagcgacctg 300

 gagtgtgccg atgtgccac ttactactgt caacagggtt atagtctgag gaatattgat 360
 aatgct 366
 <210> 432
 <211> 375
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab1 heavy chain variable domain
 <400> 432
 atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60
 tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120
 acagcctctg gattctcct cagtaactac tacgtgacct gggtcgcca ggctccaggg 180

 aaggggctgg aatggatcgg aatcatttat ggtagtgatg aaacggccta cgcgacctgg 240
 gcgataggcc gattcacat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt 300
 ctgacagccg cggacacggc cacctatttc tgtgccagag atgatatgag tgactgggat 360
 gcaaaattta acttg 375
 <210> 433
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab1 light chain CDR 1
 <400> 433
 caggccagtc agagcattaa caatgaatta tcc 33

<210> 434
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab1 light chain CDR 2
 <400> 434
 agggcatcca ctctggcatc t 21
 <210> 435
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab1 light chain CDR 3
 <400> 435
 caacagggtt atagtctgag gaatattgat aatgct 36
 <210> 436
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab1 heavy chain CDR 1
 <400> 436
 aactactacg tgacc 15
 <210> 437
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab1 heavy chain CDR 2
 <400> 437
 atcatttatg gtagtgatga aacggcctac gcgacctggg cgataggc 48
 <210> 438
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab1 heavy chain CDR 3
 <400> 438

gatgatagta gtgactggga tgcaaaattt aacttg

36

<210> 439

<211> 109

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 439

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu

100 105

<210> 440

<211> 109

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<

400> 440

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Thr Ser Ala Ile

50 55 60

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

<210> 441
<211> 99
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*
<400> 441

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

1					5					10					15				
Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Asn	Asn	Glu	Leu				
				20			25				30								
Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr				
35				40				45											
Arg	Ala	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser				
50				55				60											
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Asp				
65				70				75				80							
Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Tyr	Ser	Leu	Arg	Asn	Ile				
				85			90				95								
Asp	Asn	Ala																	

```
<210> 442
<211> 122
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab2 light chain variable domain
<400> 442
```


Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser

20 25 30

Val Glu Val Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser

35 40 45

Glu Thr Ile Tyr Ser Trp Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

50 55 60

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gln Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Tyr Ser Gly Ser Asn Val Asp Asn Val

115 120

<210> 443

<211> 126

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab2 heavy chain variable domain

<400> 443

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr

20 25 30

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

35 40 45

Asn Asp His Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

50 55 60

Glu Tyr Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Ala Arg Tyr Ala Ser

65	70	75	80
Trp Ala Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp			
	85	90	95
Leu Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys			
	100	105	110
Val Arg Gly Gly Ala Val Trp Ser Ile His Ser Phe Asp Pro			
	115	120	125
<210>	444		
<211>	11		
<212>	PRT		
<213>	Oryctolagus cuniculus		
<220><223>	anti-IL-6 antibody Ab2 light chain CDR 1		
<400>	444		

Gln	Ala	Ser	Glu	Thr	Ile	Tyr	Ser	Trp	Leu	Ser
1				5					10	
<210>	445									
<211>	7									
<212>	PRT									
<213>	Oryctolagus cuniculus									
<220><223>	anti-IL-6 antibody Ab2 light chain CDR 2									
<400>	445									

Gln	Ala	Ser	Asp	Leu	Ala	Ser
1				5		
<210>		446				
<211>		12				
<212>		PRT				
<213>		Oryctolagus cuniculus				
<220><223>		anti-IL-6 antibody Ab2 light chain CDR 3				
<400>		446				

Gln	Gln	Gly	Tyr	Ser	Gly	Ser	Asn	Val	Asp	Asn	Val
1				5					10		

<210> 447

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab2 heavy chain CDR 1

<400> 447

Asp His Ala Met Gly

1 5

<210> 448

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab2 heavy chain CDR 2

<400> 448

Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Ala Arg Tyr Ala Ser Trp Ala Glu Gly

1 5 10 15

<210> 449

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab2 heavy chain CDR 3

<400> 449

Gly Gly Ala Val Trp Ser Ile His Ser Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 450

<211> 366

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab2 light chain variable domain

<400> 450

atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgcct atgatatgac ccagactcca gcctctgtgg aggtagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca attgccaggc cagttagacc atttacagtt gggtatcctg gtatcagcag 180

aagccagggc agcctcccaa gctcctgata taccaggcat ccgatctggc atctggggtc 240

ccatcgcatg tcagcggcag tggggctggg acagagtaca ctctcacat cagcggcgtg	300
cagtgtgacg atgtgtccac ttactactgt caacagggtt atagtggtag taatgttgat	360
aatgtt	366
<210> 451	
<211> 378	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab2 heavy chain variable domain	
<400> 451	
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag	60
gagcagctga aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccctt gacacttacc	120
tgcacagcct ctggattctc cctcaatgac catgcaatgg gctgggtccg ccaggctcca	180
gggaaggggc tggaatacat cggattcatt aatagtgtg gtagcgcacg ctacgcgagc	240
tgggcagaag gccgattcac catctccaga acctcgacca cggtggtatc gaaaatgacc	300
agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgtca gaggggggtg tgtttggagt	360
attcatagtt ttgatccc	378
<210> 452	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab2 light chain CDR 1	
<400> 452	
caggccagtg agaccattta cagtgggtta tcc	33
<210> 453	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab2 light chain CDR 2	
<400> 453	
caggcatccg atctggcatc t	21
<210> 454	
<211> 36	
<212> DNA	

<213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab2 light chain CDR 3
 <400> 454
 caacagggtt atagtggtag taatgttgat aatgtt 36

<210> 455
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab2 heavy chain CDR 1
 <400> 455
 gaccatgcaa tgggc 15

<210> 456
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab2 heavy chain CDR 2
 <400> 456
 ttcattaata gtggtggttag cgcacgctac gcgagctggg cagaaggc 48

<210> 457
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab2 heavy chain CDR 3

<400> 457
 gggggtgctg tttggagtat tcatagtttt gatccc 36

<210> 458
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab3 light chain variable domain
 <400> 458
 Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro
20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser

35 40 45
Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Val Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Thr Asp Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

100 105 110
Ala Gly Val Tyr Asp Asp Asp Ser Asp Asn Ala
115 120

<210> 459

<211> 125

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab3 heavy chain variable domain

<400> 459

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Val Tyr Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Phe Ile Thr Met Ser Asp Asn Ile Asn Tyr Ala Ser Trp
65 70 75 80

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

85

90

95

Lys Met Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala

100

105

110

Arg Ser Arg Gly Trp Gly Thr Met Gly Arg Leu Asp Leu

115

120

125

<210> 460

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab3 light chain CDR 1

<400> 460

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ser

1

5

10

<210> 461

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab3 light chain CDR 2

<400> 461

Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1

5

<210> 462

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab3 light chain CDR 3

<400> 462

Ala Gly Val Tyr Asp Asp Asp Ser Asp Asn Ala

1

5

10

<210> 463

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab3 heavy chain CDR 1

<400> 463

Val Tyr Tyr Met Asn

1 5

<210> 464

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab3 heavy chain CDR 2

<400> 464

Phe Ile Thr Met Ser Asp Asn Ile Asn Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 465

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab3 heavy chain CDR 3

<400> 465

Ser Arg Gly Trp Gly Thr Met Gly Arg Leu Asp Leu

1 5 10

<210> 466

<211> 369

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab3 light chain variable domain

<400> 466

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccagggtgcc 60

acatttgccg ccgtgctgac ccagactcca tctcccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcagcatca gttgccaggc cagtcagagt gtttatgaca acaactactt atcctggttt 180

cagcagaaac cagggcagcc tcccaagctc ctgatctatg gtgcateccac tctggcatct 240

gggggtcccat cgcggttcgt gggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcaca 300

gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tattgtgcag gcgtttatga tgatgatagt 360

gataatgcc	369
<210> 467	
<211> 375	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab3 heavy chain variable domain	
<400> 467	
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtggctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag	60
tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acccctggga caccctgac actcacctgc	120
acagcctctg gattctccct cagtgtctac tacatgaact gggtccgcca ggctccaggg	180
aaggggctgg aatggatcgg attcattaca atgagtata atataaatta cgcgagctgg	240
gcgaaaggcc gattcacat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt	300
ccgacaacg aggacacggc cacctatttc tgtgccagga gtcgtggctg gggtacaatg	360
ggtcggttgg atctc	375
<210> 468	
<211> 39	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab3 light chain CDR 1	
<400> 468	
caggccagtc agagtgttta tgacaacaac tacttatcc	39
<210> 469	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab3 light chain CDR 2	
<400> 469	
ggatgcatcca ctctggcatc t	21
<210> 470	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab3 light chain CDR 3	

<400> 470	
gcaggcggttt atgatgatga tagtgataat gcc	33
<210> 471	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab3 heavy chain CDR 1	
<400> 471	
gtctactaca tgaac	15
<210> 472	
<211> 48	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab3 heavy chain CDR 2	
<400> 472	
ttcattacaa tgagtataa tataaattac gcgagctggg cgaaaggc	48
<210> 473	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab3 heavy chain CDR 3	
<400> 473	
agtcgtggct ggggtacaat gggtcggttg gatctc	36
<210> 474	
<211> 123	
<212> PRT	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab4 light chain variable domain	
<400> 474	
Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp	
1 5 10 15	
Leu Pro Gly Ala Ile Cys Asp Pro Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro	
20 25 30	

Val Ser Ala Pro Val Gly Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Gln Ser Val Tyr Glu Asn Asn Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Asp Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Thr Asp Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Gly Val Tyr Asp Asp Asp Ser Asp Asp Ala
115 120

<210> 475

<211> 126

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab4 heavy chain variable domain

<400> 475

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Thr
20 25 30

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

35 40 45

Asn Ala Tyr Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Phe Ile Thr Leu Asn Asn Asn Val Ala Tyr Ala Asn
65 70 75 80

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp
85 90 95

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

100 105 110
Ala Arg Ser Arg Gly Trp Gly Ala Met Gly Arg Leu Asp Leu
115 120 125
<210> 476
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab4 light chain CDR 1
<400> 476
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Glu Asn Asn Tyr Leu Ser
1 5 10
<210> 477
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab4 light chain CDR 2
<400> 477
Gly Ala Ser Thr Leu Asp Ser
1 5
<210> 478
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab4 light chain CDR 3
<400> 478
Ala Gly Val Tyr Asp Asp Asp Ser Asp Asp Ala
1 5 10
<210> 479
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab4 heavy chain CDR 1
<400> 479
Ala Tyr Tyr Met Asn

1 5

<210> 480

<211> 16

<212

> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab4 heavy chain CDR 2

<400> 480

Phe Ile Thr Leu Asn Asn Asn Val Ala Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 481

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab4 heavy chain CDR 3

<400> 481

Ser Arg Gly Trp Gly Ala Met Gly Arg Leu Asp Leu

1 5 10

<210> 482

<211> 369

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab4 light chain variable domain

<400> 482

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
atatgtgacc ctgtgctgac ccagactcca tctcccgat ctgcacctgt gggaggcaca	120
gtcagcatca gttgccaggc cagtcagagt gtttatgaga acaactatit atcctggttt	180
cagcagaaac cagggcagcc tccaagctc ctgatctatg gtgcatccac tctggattct	240
gggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccattaca	300
gacgtgcagt gtgacgatgc tgccattac tattgtgcag gcgtttatga tgatgatagt	360
gatgatgcc	369

<210> 483

<211> 378

<212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab4 heavy chain variable domain
 <400> 483
 atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtggctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag 60
 gagcagctga aggagtccgg aggaggcctg gtaacgcctg gaggaaccct gacactcacc 120
 tgcacagcct ctggattctc cctcaatgcc tactacatga actgggtccg ccaggctcca 180
 gggaaggggc tggaatggat cggattcatt actctgaata ataatgtagc ttacgcgaac 240

 tgggcgaaag gccgattcac cttctccaaa acctcgacca cgggtgatct gaaaatgacc 300
 agtccgacac ccgaggacac ggccacctat ttctgtgccg ggagtcgtgg ctggggtgca 360
 atgggtcggg ttgatctc 378
 <210> 484
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab4 light chain CDR 1
 <400> 484
 caggccagtc agagtgttta tgagaacaac tatttatcc 39
 <210> 485
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus

 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab4 light chain CDR 2
 <400> 485
 ggtgcatcca ctctggattc t 21
 <210> 486
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab4 light chain CDR 3
 <400> 486
 gcaggcggtt atgatgatga tagtgatgat gcc 33
 <210> 487

<211> 15
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab4 heavy chain CDR 1
 <400> 487
 gcctactaca tgaac 15

<210> 488
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab4 heavy chain CDR 2
 <400> 488
 ttcattactc tgaataataa thtagcttac gcgaactggg cgaaaggc 48

<210> 489
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab4 heavy chain CDR 3
 <400> 489
 agtcgtggct ggggtgcaat gggtcggttg gatctc 36

<210> 490
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab5 light chain variable domain
 <400> 490
 Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro
 20 25 30
 Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser
 35 40 45
 Gln Ser Val Asp Asp Asn Asn Trp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Arg

50 55 60
 Gly Gln Pro Pro Lys Tyr Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser
 65 70 75 80
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 100 105 110
 Ala Gly Gly Phe Ser Gly Asn Ile Phe Ala
 115 120
 <210> 491
 <211> 122
 <212>
 > PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab5 heavy chain variable domain
 <400> 491
 Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
 1 5 10 15
 Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
 20 25 30
 Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
 35 40 45
 Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 50 55 60
 Trp Ile Gly Ile Ile Gly Gly Phe Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp
 65 70 75 80
 Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
 85 90 95
 Arg Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Arg Gly Gly Pro Gly Asn Gly Gly Asp Ile
 115 120

<210> 492
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab5 light chain CDR 1
 <400> 492

Gln Ala Ser Gln Ser Val Asp Asp Asn Asn Trp Leu Gly
 1 5 10

<210> 493
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab5 light chain CDR 2
 <400> 493

Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser
 1 5

<210> 494
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab5 light chain CDR 3
 <400> 494

Ala Gly Gly Phe Ser Gly Asn Ile Phe Ala
 1 5 10

<210> 495
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab5 heavy chain CDR 1
 <400> 495

Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

<210> 496
 <211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab5 heavy chain CDR 2

<400> 496

Ile Ile Gly Gly Phe Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 497

<211> 9

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab5 heavy chain CDR 3

<400> 497

Gly Gly Pro Gly Asn Gly Gly Asp Ile

1 5

<210> 498

<211> 366

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab5 light chain variable domain

<400> 498

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgccc aagtgtgac ccagactcca tcgcctgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca actgccaggc cagtcagagt gttgatgata acaactgggt aggctggtat 180

cagcagaac gagggcagcc tccaagtac ctgatctatt ctgcatccac tctggcatct 240

gggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 300

gacctggagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtgcag gcggttttag tggtaatatc 360

tttgct 366

<210> 499

<211> 366

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab5 heavy chain variable domain

<400> 499
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60
tcggtggagg agtccggggg tcgcctgtgc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120
acagtctctg gcttctccct cagtagctat gcaatgagct gggtcgcca ggctccagga 180
aaggggctgg agtggatcgg aatcattggt ggttttggta ccacatacta cgcgacctgg 240
gcgaaagccc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgag aatcaccagt 300
ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag gtggtcctgg taatggtggt 360

gacatc 366
<210> 500
<211> 39
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab5 light chain CDR 1
<400> 500
caggccagtc agagtgttga tgataacaac tggttaggc 39
<210> 501
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab5 light chain CDR 2
<400> 501
tctgcatcca ctctggcatc t 21
<210> 502

<211> 30
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab5 light chain CDR 3
<400> 502
gcaggcgggtt ttagtggtaa tatctttgct 30
<210> 503
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab5 heavy chain CDR 1

<400> 503

agctatgcaa tgagc

15

<210> 504

<211> 48

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab5 heavy chain CDR 2

<400> 504

atcattgggtg gttttggtac cacatactac gcgacctggg cgaaaggc

48

<210> 505

<211> 27

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab5 heavy chain CDR 3

<400> 505

ggtggctcctg gtaatggtgg tgacatc

27

<210> 506

<211> 122

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab6 light chain variable domain

<400> 506

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gln Ser Val Tyr Asn Asn Phe Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly

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

<210> 507

<211> 128

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab6 heavy chain variable domain

<400> 507

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

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

<210> 508

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab6 light chain CDR 1

<400> 508

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Phe Leu Ser

1 5 10

<210> 509

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab6 light chain CDR 2

<400> 509

Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser

1 5

<210> 510

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223>

> anti-IL-6 antibody Ab6 light chain CDR 3

<400> 510

Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Ala

1 5 10

<210> 511

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab6 heavy chain CDR 1

<400> 511

Asp Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 512

<211> 17

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab6 heavy chain CDR 2

<400> 512

Ile Ile Tyr Ala Gly Ser Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 513

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab6 heavy chain CDR 3

<400> 513

Asp Gly Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Phe Asp Arg Leu Asp Leu

1 5 10

<210> 514

<211> 366

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab6 light chain variable domain

<400> 514

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgtag ccgtgctgac ccagacacca tcgcccgtgt ctgtacctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca agtgccagtc cagtcagagt gtttataata atttcttatac gtggtatcag 180

cagaaaccag ggcagcctcc caagctcctg atctaccagg catccaaact ggcatctggg 240

gtccagata ggttcagcgg cagtggatct gggacacagt tcactctcac catcagcggc 300

gtgcagtgtg acgatgctgc cacttactac tgtctaggcg gttatgatga tgatgctgat 360

aatgct 366

<210> 515

<211> 384

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab6 heavy chain variable domain

<400> 515

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag	60
tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac gtcacactgc	120
acagtctctg gaatcgacct cagtactat gcaatgagct gggtccgcca ggctccaggg	180
aaggggctgg aatggatcgg aatcatttat gctggtagtg gtagcacatg gtacgcgagc	240
tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cgggtgatct gaaaatcacc	300
agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagatggata cgatgactat	360
 ggtgatttcg atcgattgga tctc	384
<210> 516	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab6 light chain CDR 1	
<400> 516	
cagtcacgac agagtgttta taataatttc ttatcg	36
<210> 517	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab6 light chain CDR 2	
<400> 517	
caggcatcca aactggcatc t	21
<210> 518	
 <211> 33	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab6 light chain CDR 3	
<400> 518	
ctaggcggtt atgatgatga tgctgataat gct	33
<210> 519	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab6 heavy chain CDR 1	

<400> 519
gactatgcaa tgagc 15
<210> 520
<211> 51
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab6 heavy chain CDR 2

<400> 520
atcatttatg ctggtagtgg tagcacatgg tacgcgagct gggcgaaagg c 51
<210> 521
<211> 42
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab6 heavy chain CDR 3

<400> 521
gatggatacg atgactatgg tgatttcgat cgattggatc tc 42
<210> 522
<211> 122
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab7 light chain variable domain

<400> 522
Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

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

Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Gly Tyr Ser Leu Arg Asn Ile Asp Asn Ala
115 120

<210> 523

<211> 125

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab7 heavy chain variable domain

<400> 523

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Ser Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Asn Tyr Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Met Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Asn Trp
65 70 75 80

Ala Ile Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu
115 120 125

<210> 524

<211> 11

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab7 light chain CDR 1

<400> 524

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Glu Leu Ser

1 5 10

<210> 525

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab7 light chain CDR 2

<400> 525

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 526

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab7 light chain CDR 3

<400> 526

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

1 5 10

<210> 527

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab7 heavy chain CDR 1

<400> 527

Asn Tyr Tyr Met Thr

1 5

<210> 528

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab7 heavy chain CDR 2

<400> 528

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

<210> 529

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab7 heavy chain CDR 3

<400> 529

Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu

1 5 10

<210> 530

<211> 366

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab7 light chain variable domain

<400> 530

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgct atgatatgac ccagactcca gcctcgggtg ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca aatgccaggc cagtcagagc attaacaatg aattatcctg gtatcagcag 180

aaatcagggc agcgtcccaa gctcctgac tatagggcat ccactctggc atctggggtc 240

tcatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acagagttca ctctcacat cagcgacctg 300

gagtggtccg atgctgccac ttactactgt caacagggtt atagtctgag gaatattgat 360

aatgct 366

<210> 531

<211> 375

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab7 heavy chain variable domain

<400> 531

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tctcaggtgt ccagtgtcag 60

tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120

acagcctctg gattctcct cagtaactac tacatgacct gggtcgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatggatcgg aatgatttat ggtagtgatg aaacagccta cgcgaaactgg 240
 gcgataggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt 300
 ctgacagccg cggacacggc cacctatttc tgtgccagag atgatatgtag tgactgggat 360
 gcaaaattta acttg 375

<210> 532

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab7 light chain CDR 1

<400> 532

caggccagtc agagcattaa caatgaatta tcc 33

<210> 533

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab7 light chain CDR 2

<400> 533

agggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 534

<211> 36

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab7 light chain CDR 3

<400> 534

caacagggtt atagtctgag gaatattgat aatgct 36

<210> 535

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab7 heavy chain CDR 1

<400> 535

aactactaca tgacc 15

<210> 536

<211> 48

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab7 heavy chain CDR 2

<400> 536

atgatttatg gtagtgatga aacagcctac gcgaactggg cgataggc 48

<210> 537

<211> 36

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab7 heavy chain CDR 3

<400> 537

gatgatagta gtgactggga tgcaaaattt aacttg 36

<210> 538

<211> 109

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 538

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Met Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Asn Trp Ala Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu

100 105

<210> 539

<211> 109

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 539

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Met Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Asn Ser Ala Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asp Asp Ser Ser Asp Trp Asp Ala Lys Phe Asn Leu

100 105

<210> 540

<211> 100

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 540

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Leu Arg Asn

85 90 95

Ile Asp Asn Ala

100

<210> 541

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 541

Ile Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Thr Ser Ala Ile Gly
1 5 10 15

<210> 542

<211> 16

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 542

Met Ile Tyr Gly Ser Asp Glu Thr Ala Tyr Ala Asn Ser Ala Ile Gly

1 5 10 15

<210> 543

<211> 123

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab8 light chain variable domain

<400> 543

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser
35 40 45

Gln Ser Val Gly Asn Asn Gln Asp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Arg Pro

50 55 60
 Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Glu Ile Ser Lys Leu Glu Ser

 65 70 75 80
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr

 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

 100 105 110
 Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Ala

 115 120
 <210> 544
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab8 heavy chain variable domain

 <400> 544
 Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
 1 5 10 15
 Val Gln Cys His Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

 20 25 30
 Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser

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

 50 55 60

 Trp Ile Gly Tyr Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp
 65 70 75 80
 Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu

 85 90 95
 Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala

 100 105 110
 Arg Leu Gly Asp Thr Gly Gly His Ala Tyr Ala Thr Arg Leu Asn Leu

 115 120 125

<210> 545
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab8 light chain CDR 1
 <400> 545
 Gln Ser Ser Gln Ser Val Gly Asn Asn Gln Asp Leu Ser
 1 5 10
 <210> 546
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab8 light chain CDR 2
 <400> 546
 Glu Ile Ser Lys Leu Glu Ser
 1 5
 <210> 547
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <
 220><223> anti-IL-6 antibody Ab8 light chain CDR 3
 <400> 547
 Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Ala
 1 5 10
 <210> 548
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab8 heavy chain CDR 1
 <400> 548
 Ser Arg Thr Met Ser
 1 5
 <210> 549
 <211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab8 heavy chain CDR 2

<400> 549

Tyr Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 550

<211> 15

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab8 heavy chain CDR 3

<400> 550

Leu Gly Asp Thr Gly Gly His Ala Tyr Ala Thr Arg Leu Asn Leu

1 5 10 15

<210> 551

<211> 369

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab8 light chain variable domain

<400> 551

atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgtag ccgtgctgac ccagacacca tcacccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca gttgccagtc cagtcagagt gttggtaata accaggactt atcctggttt 180

cagcagagac cagggcagcc tccaagctc ctgatctacg aaatatccaa actggaatct 240

gggggtcccat cgcggttcag cggcagtggg tctgggacac acttcactct caccatcagc 300

ggcgtacagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtctag gcggttatga tgatgatgct 360

gataatgct 369

<210> 552

<211> 384

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab8 heavy chain variable domain

<400> 552

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcac 60

tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120

acagtctctg gattctccct cagtagtcgt acaatgtcct gggiccgcga ggctccaggg 180

aaggggctgg agtggatcgg atacatttgg agtgggtgta gcacatacta cgcgacctgg 240

gcgaaagccc gattcacat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatcaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagat tgggcgatac tggtggtcac 360

gcttatgcta ctgcttaaa tctc 384

<210> 553

<211> 39

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab8 light chain CDR 1

<400> 553

cagtcagtc agagtgttg taataaccag gacttatcc 39

<210> 554

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab8 light chain CDR 2

<400> 554

gaaatatcca aactggaatc t 21

<210> 555

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab8 light chain CDR 3

<400> 555

ctaggcggtt atgatgatga tgctgataat gct 33

<210> 556

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab8 heavy chain CDR 1

<400> 556

agtcgtacaa tgtcc

15

<210> 557

<211> 48

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab8 heavy chain CDR 2

<400> 557

tacatttggga gtggtggttag cacatactac ggcacctggg cgaaaggc

48

<210> 558

<211> 45

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab8 heavy chain CDR 3

<400> 558

ttgggcgata ctggtggtca cgcttatgct actcgcttaa atctc

45

<210> 559

<211> 123

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab9 light chain variable domain

<400> 559

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser

35 40 45

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

50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Lys Leu Ala Ser

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

<210> 560

<211> 126

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab9 heavy chain variable domain

<400> 560

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

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

<210> 561

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab9 light chain CDR 1

<400> 561

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Ser Asn Lys Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 562

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab9 light chain CDR 2

<400> 562

Trp Thr Ser Lys Leu Ala Ser

1 5

<210> 563

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<

220><223> anti-IL-6 antibody Ab9 light chain CDR 3

<400> 563

Leu Gly Ala Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Ala

1 5 10

<210> 564

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab9 heavy chain CDR 1

<400> 564

Gly Gly Tyr Met Thr

1 5

<210> 565

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab9 heavy chain CDR 2

<400> 565

Ile Ser Tyr Asp Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 566

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab9 heavy chain CDR 3

<400> 566

Ser Leu Lys Tyr Pro Thr Val Thr Ser Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 567

<211> 369

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab9 light chain variable domain

<400> 567

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgcag ccgtgctgac ccagacacca tcgtccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcagcatca gttgccagtc cagtcagagt gtttatagta ataagtacct agcctggtat 180

cagcagaac caggcgagcc tccaagctc ctgatctact ggacatcaa actggcatct 240

ggggcccat cagggttcag cggcagtgga tctgggacac aattcactct caccatcagc 300

ggcgtgcagt gtgacgatgc tgccattac tactgtctag gcgcttatga tgatgatgct 360

gataatgct 369

<210> 568

<211> 378

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab9 heavy chain variable domain

<400> 568

atggagactg ggctgcgtg gcttctctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60

tcggtggaag agtccggggg tcgcctggtc aagcctgacg aaaccctgac actcacctgc 120

acagcctctg gattctcctt ggaggcggc tacatgacct gggccgcca ggctccagg	180
aaggggctgg aatggatcgg aatcagttat gatagtggta gcacatacta cgcgagctgg	240
gcgaaaggcc gattcaccat ctccaagacc tcgtcgacca cggatgatct gaaaatgacc	300
agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgcgtca gatcactaaa ataccctact	360
gttactttctg atgacttg	378
<210> 569	
<211> 39	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab9 light chain CDR 1	
<400> 569	
cagtccagtc agagtgttta tagtaataag tacctagcc	39
<210> 570	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab9 light chain CDR 2	
<400> 570	
tggacatcca aactggcatc t	21
<210> 571	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab9 light chain CDR 3	
<400> 571	
ctaggcgctt atgatgatga tgctgataat gct	33
<210> 572	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab9 heavy chain CDR 1	
<400> 572	
ggcggctaca tgacc	15

<210> 573

<211> 48

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab9 heavy chain CDR 2

<400> 573

atcagttatg atagtggtag cacatactac gcgagctggg cgaaaggc

48

<210> 574

<211> 36

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab9 heavy chain CDR 3

<400> 574

tcactaaaat atcctactgt tacttctgat gacttg

36

<210> 575

<211> 123

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab10 light chain variable domain

<400> 575

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys
 100 105 110

Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Ala
 115 120

<210> 576

<211> 129

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab10 heavy chain variable domain

<400> 576

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

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

Leu

<210> 577

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab10 light chain CDR 1

<400> 577

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn Asp Leu Ala

1 5 10

<210> 578

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab10 light chain CDR 2

<400> 578

Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 579

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab10 light chain CDR 3

<400> 579

Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Ala

1 5 10

<210> 580

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab10 heavy chain CDR 1

<400> 580

Ser Asn Thr Ile Asn

1 5

<210> 581

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab10 heavy chain CDR 2

<400> 581

Tyr Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn Gly

1 5 10 15

<210> 582

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab10 heavy chain CDR 3

<400> 582

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

1 5 10 15

<210> 583

<211> 369

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab10 light chain variable domain

<400> 583

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgtag ccgtgctgac ccagacacca tcacccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca gttgccagtc cagtcagagt gttataata ataacgactt agcctggtat 180

cagcagaaac cagggcagcc tctaaactc ctgatctatt atgcatccac tctggcatct 240

gggggtccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 300

ggcgtgtagt gtgacgatgc tgccgcttac tactgtctag gcggttatga tgatgatgct 360

gataatgct 369

<210> 584

<211> 387

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab10 heavy chain variable domain

<400> 584

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120

acagtatctg gattatccct cagtagcaat acaataaact gggtcgcca ggctccaggg 180

aaggggctgg agtggatcgg atacatttgg agtgggtgta gtacatacta cgcgagctgg 240

gtgaatggtc gattcaccat ctccaaaacc tgcaccacgg tggatctgaa aatcaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag ggggttacgc tagtggtggt 360

tatccttatg ccaactcggtt ggatctc 387

<210> 585

<211> 39

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab10 light chain CDR 1

<400> 585

cagtcagtc agagtgttta taataataac gacttagcc 39

<210> 586

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab10 light chain CDR 2

<400> 586

tatgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 587

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab10 light chain CDR 3

<400> 587

ctaggcggtt atgatgatga tgctgataat gct 33

<210> 588

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab10 heavy chain CDR 1

<400> 588

agcaatacaa taaac 15

<210> 589

<211> 48

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab10 heavy chain CDR 2

<400> 589

tacatttggg gtggtggttag tacatactac gcgagctggg tgaatggt 48

<210> 590

<211> 48

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab10 heavy chain CDR 3

<400> 590

gggggttacg ctagtgggtg ttatccttat gccactcggg tggatctc 48

<210> 591

<211> 123

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab11 light chain variable domain

<400> 591

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

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

20 25 30
Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser

35 40 45
Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asp Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro

50 55 60
Gly Gln Arg Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Lys Leu Ala Ser

65 70 75 80
Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Lys Gln Phe Thr

85 90 95
Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

100 105 110
 Leu Gly Asp Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Thr
 115 120
 <210> 592
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab11 heavy chain variable domain

 <400> 592
 Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
 1 5 10 15
 Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
 20 25 30
 Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser
 35 40 45
 Thr Asn Tyr Tyr Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

 Glu Trp Ile Gly Ile Ile Tyr Pro Ser Gly Asn Thr Tyr Cys Ala Lys
 65 70 75 80
 Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val
 85 90 95
 Asp Leu Lys Met Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
 100 105 110
 Cys Ala Arg Asn Tyr Gly Gly Asp Glu Ser Leu
 115 120
 <210> 593
 <211> 13

 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab11 light chain CDR 1
 <400> 593
 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asp Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 594

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab11 light chain CDR 2

<400> 594

Gly Ala Ser Lys Leu Ala Ser

1 5

<210> 595

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab11 light chain CDR 3

<400> 595

Leu Gly Asp Tyr Asp Asp Ala Asp Asn Thr

1 5 10

<210> 596

<211> 6

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab11 heavy chain CDR 1

<400> 596

Thr Asn Tyr Tyr Leu Ser

1 5

<210> 597

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab11 heavy chain CDR 2

<400> 597

Ile Ile Tyr Pro Ser Gly Asn Thr Tyr Cys Ala Lys Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 598

<211> 8

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab11 heavy chain CDR 3

<400> 598

Asn Tyr Gly Gly Asp Glu Ser Leu

1 5

<210> 599

<211> 369

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab11 light chain variable domain

<400> 599

atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggtctctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
acatttgcag ccgtgctgac ccagacacca tcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca	120
gtcaccatca attgccagtc cagtcagagt gttataata acgactactt atcctggtat	180

caacagaggc caggccaacg tcccaagctc ctaatctatg gtgcttccaa actggcatct	240
ggggtcccg caccgttcaa aggcagtgga tctgggaac agtttactct caccatcagc	300
ggcgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtctgg gcgattatga tgatgatgct	360
gataatact	369

<210> 600

<211> 369

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab11 heavy chain variable domain

<400> 600

atggagactg ggctgcgctg gcttctctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag	60
tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacttgc	120
acagtctctg gattaccct cagtaccaac tactacctga gctgggtccg ccaggctcca	180
gggaaggggc tagaatgat cggaatcatt taccctagt gtaacacata ttgcgcgaag	240
tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg	300
accagtccga caaccgagga cacagccacg tatttctgtg ccagaaatta tgggtggtgat	360

gaaagtttg	369
<210> 601	
<211> 39	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab11 light chain CDR 1	
<400> 601	
cagtcacgtc agagtgttta taataacgac tacttatcc	39
<210> 602	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab11 light chain CDR 2	
<400> 602	
ggtgcttcca aactggcatc t	21
<210> 603	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab11 light chain CDR 3	
<400> 603	
ctgggcgatt atgatgatga tgctgataat act	33
<210> 604	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab11 heavy chain CDR 1	
<400> 604	
accaactact acctgagc	18
<210> 605	
<211> 48	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab11 heavy chain CDR 2

<400> 605

atcatttatc ctagtggttaa cacatattgc gcgaagtggg cgaaaggc

48

<210> 606

<211> 24

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab11 heavy chain CDR 3

<400> 606

aattatgggtg gtgatgaaag tttg

24

<210> 607

<211> 119

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab12 light chain variable domain

<400> 607

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser

20 25 30

Val Glu Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser

35 40 45

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

50 55 60

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Cys Tyr Phe Gly Asp Ser Val

115

<210> 608

<211> 128

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab12 heavy chain variable domain

<400> 608

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Thr Val Leu Lys Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Gly Tyr Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

50 55 60

Leu Glu Trp Ile Ala Cys Ile Phe Thr Ile Thr Thr Asn Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr

85 90 95

Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr

100 105 110

Tyr Leu Cys Ala Arg Gly Ile Tyr Ser Asp Asn Asn Tyr Tyr Ala Leu

115 120 125

<210> 609

<211> 11

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab12 light chain CDR 1

<400> 609

Gln Ala Ser Glu Thr Ile Gly Asn Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 610

<211>

> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab12 light chain CDR 2

<400> 610

Lys Ala Ser Lys Leu Ala Ser

1 5

<210> 611

<211> 9

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab12 light chain CDR 3

<400> 611

Gln Trp Cys Tyr Phe Gly Asp Ser Val

1 5

<210> 612

<211> 6

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab12 heavy chain CDR 1

<400> 612

Ser Gly Tyr Tyr Met Cys

1 5

<210> 613

<211> 17

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab12 heavy chain CDR 2

<400> 613

Cys Ile Phe Thr Ile Thr Thr Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 614

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab12 heavy chain CDR 3

<400> 614

Gly Ile Tyr Ser Asp Asn Asn Tyr Tyr Ala Leu

1 5 10

<210> 615

<211> 357

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab12 light chain variable domain

<400> 615

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
agatgtgatg ttgtgatgac ccagactcca gcctccgtgg aggcagctgt gggaggcaca	120
gtcaccatca agtgccagc cagttagacc attggcaatg cattagcctg gtatcagcag	180
aaatcagggc agcctccaa gctcctgac tacaaggcat ccaaactggc atctggggtc	240
ccatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acagagtaca ctctcaccat cagcgacctg	300

gagtggtccg atgctgccac ttactactgt caatggtgtt attttggtga tagtggt	357
----------------------------------------------------------------	-----

<210> 616

<211> 384

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab12 heavy chain variable domain

<400> 616

atggagactg ggctgcgctg gcttctctg gtcactgtgc tcaaagggtt ccagtgtcag	60
gagcagctgg tggagtccg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc	120
tgcacagcct ctggattcga cttcagtagc ggctactaca tgtgctgggt ccgccaggct	180
ccagggaagg ggctggagtg gatcgctgtg attttacta ttactactaa cacttactac	240

gcgagctggg cgaaaggcgg attcaccatc tccaagacct cgtcgaccac ggtgactctg	300
caaatgacca gtctgacagc cgcggacacg gccacctatc tctgtgcgag agggatttat	360
tctgataata attattatgc cttg	384

<210> 617

<211> 33
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab12 light chain CDR 1
 <400> 617
 caggccagtg agaccattgg caatgcatta gcc 33
 <210> 618
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus

 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab12 light chain CDR 2
 <400> 618
 aaggcatcca aactggcatc t 21
 <210> 619
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab12 light chain CDR 3
 <400> 619
 caatggtgtt attttgggtga tagtggt 27
 <210> 620
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab12 heavy chain CDR 1
 <400> 620
 agcggctact acatgtgc 18

 <210> 621
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab12 heavy chain CDR 2
 <400> 621

tgtattttca ctattactac taacacttac tacgcgagct gggcgaaagg c 51

<210> 622

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab12 heavy chain CDR 3

<400> 622

gggattttatt ctgataataa ttattatgcc ttg 33

<210> 623

<211> 119

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab13 light chain variable domain

<400> 623

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser

20 25 30

Val Glu Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser

35 40 45

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

50 55 60

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val

65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr

85 90 95

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

100 105 110

Cys Tyr Phe Gly Asp Ser Val

115

<210> 624

<211> 128

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab13 heavy chain variable domain

<400> 624

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Gln Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Gly Tyr Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Asn Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Pro Ser Ser Pro

85 90 95

Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr

100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Ile Tyr Ser Thr Asp Asn Tyr Tyr Ala Leu

115 120 125

<210> 625

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab13 light chain CDR 1

<400> 625

Gln Ala Ser Glu Ser Ile Gly Asn Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 626

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab13 light chain CDR 2

<400> 626

Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 627

<211

> 9

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab13 light chain CDR 3

<400> 627

Gln Trp Cys Tyr Phe Gly Asp Ser Val

1 5

<210> 628

<211> 6

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab13 heavy chain CDR 1

<400> 628

Ser Gly Tyr Tyr Met Cys

1 5

<210> 629

<211> 17

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab13 heavy chain CDR 2

<

400> 629

Cys Ile Phe Thr Ile Thr Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 630

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab13 heavy chain CDR 3

<400> 630

Gly Ile Tyr Ser Thr Asp Asn Tyr Tyr Ala Leu

1 5 10

<210> 631

<211> 357

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab13 light chain variable domain

<400> 631

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
agatgtgatg ttgtgatgac ccagactcca gcctccgtgg aggcagctgt gggaggcaca	120
gtcaccatca agtgccaggc cagtgagagc attggcaatg cattagcctg gtatcagcag	180
aaaccagggc agctcccaa gctcctgac tacaaggcat ccactctggc atctggggtc	240
ccatcgcggt tcagcggcag tggatctggg acagagttca ctctcacat cagcggcgtg	300
cagtgtgccg atgtgccgc ttactactgt caatgggtgt attttgggtga tagtgtt	357

<210> 632

<211> 384

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab13 heavy chain variable domain

<400> 632

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag	60
cagcagctgg tggagtcggt gggaggcctg gtcaagccgg gggcatccct gacactcacc	120
tgcaaagcct ctggattctc cttcagtagc ggctactaca tgtgctgggt ccgccaggct	180
ccagggaagg ggctggagtc gatcgcatgc atttttacta ttactgataa cacttactac	240
gcgaactggg cgaaaggccg attcaccatc tccaagccct cgtcgcccac ggtgactctg	300
caaatgacca gctcgacagc cgcggacacg gccacctatt tctgtgcgag ggggatttat	360

tctactgata attattatgc cttg	384
----------------------------	-----

<210> 633

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab13 light chain CDR 1

<400> 633

caggccagtg agagcattgg caatgcatta gcc 33

<210> 634

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab13 light chain CDR 2

<400> 634

aaggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 635

<211> 27

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab13 light chain CDR 3

<400> 635

caatggtgtt attttgggtga tagtggt 27

<210> 636

<211> 18

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab13 heavy chain CDR 1

<400> 636

agcggctact acatgtgc 18

<210> 637

<211> 51

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab13 heavy chain CDR 2

<400> 637

tgcattttta ctattactga taacacttac tacgcgaact gggcgaaagg c 51

<210> 638

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab13 heavy chain CDR 3

<400> 638

gggattttatt ctactgataa ttattatgcc ttg

33

<210> 639

<211> 123

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab14 light chain variable domain

<400> 639

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

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

<210> 640

<211> 133

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab14 heavy chain variable domain

<400> 640

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

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

Ala Gly Met Asp Leu
 130

<210> 641

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab14 light chain CDR 1

<400> 641

Gln Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 642

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab14 light chain CDR 2

<400> 642

Arg Ala Ser Thr Leu Glu Ser

1 5

<210> 643

<211> 13

<212> PRT

<

213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab14 light chain CDR 3

<400> 643

Gln Cys Thr Tyr Gly Thr Ser Ser Ser Tyr Gly Ala Ala

1 5 10

<210> 644

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab14 heavy chain CDR 1

<400> 644

Ser Asn Ala Ile Ser

1 5

<210> 645

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab14 heavy chain CDR 2

<400> 645

Ile Ile Ser Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 646

<211> 19

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab14 heavy chain CDR 3

<400> 646

Asp Asp Pro Thr Thr Val Met Val Met Leu Ile Pro Phe Gly Ala Gly

1 5 10 15

Met Asp Leu

<210> 647

<211> 369

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab14 light chain variable domain

<400> 647

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
agatgtgatg ttgtgatgac ccagactcca gcctccgtgg aggcagctgt gggaggcaca	120
gtcaccatca agtgccaggc cagtcagagc gttagtagct acttaactg gtatcagcag	180
aaaccagggc agcctcccaa gctcctgac tacagggcat cactctgga atctggggtc	240
ccatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acagagttca ctctcaccat cagcgacctg	300
gagtggtccg atgctgccac ttactactgt caatgtactt atggtactag tagtagttat	360

ggtgctgct	369
-----------	-----

<210> 648

<211> 399

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab14 heavy chain variable domain

<400> 648

atggagactg ggctgcgctg gcttctctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag	60
tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc	120
accgtctctg gtatctccct cagtagcaat gcaataagct gggtcgcca ggctccaggg	180
aaggggctgg aatggatcgg aatcattagt tatagtggta ccacatacta cgcgagctgg	240

gcgaaaggcc gattcacat ctccaaaacc tcgtcgacca cggtaggatct gaaaatcact	300
agtccgacaa ccgaggacac ggccacctac ttctgtgcca gagatgaccc tacgacagtt	360
atggttatgt tgataccttt tggagccggc atggacctc	399

<210> 649

<211> 33
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab14 light chain CDR 1
 <400> 649
 caggccagtc agagcgtag tagctactta aac 33
 <210> 650
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus

 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab14 light chain CDR 2
 <400> 650
 agggcatcca ctctggaatc t 21
 <210> 651
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab14 light chain CDR 3
 <400> 651
 caatgtactt atggtactag tagtagttat ggtgctgct 39
 <210> 652
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab14 heavy chain CDR 1
 <400> 652
 agcaatgcaa taagc 15

 <210> 653
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab14 heavy chain CDR 2
 <400> 653

atcattagtt atagtgttac cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 654

<211> 57

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab14 heavy chain CDR 3

<400> 654

gatgacccta cgacagttat ggttatgttg ataccttttg gagccggcat ggacctc 57

<210> 655

<211> 125

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab15 light chain variable domain

<400> 655

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gln Ser Val Tyr Lys Asn Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Gly Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Asp Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Tyr Ala

115 120 125

<210> 656

<211> 119

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab15 heavy chain variable domain

<400> 656

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

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

Cys Ala Lys Ala Tyr Asp Leu
 115

<210> 657

<211> 13

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab15 light chain CDR 1

<400> 657

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Lys Asn Asn Tyr Leu Ser
 1 5 10

<210> 658

<211> 7

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab15 light chain CDR 2

<400> 658

Ser Ala Ser Thr Leu Asp Ser

1 5

<210> 659

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab15 light chain CDR 3

<400> 659

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Tyr Ala

1 5 10

<210> 660

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab15 heavy chain CDR 1

<400> 660

Ser Tyr Trp Met Cys

1 5

<210> 661

<211> 17

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab15 heavy chain CDR 2

<400> 661

Cys Ile Val Thr Gly Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 662

<211> 4

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab15 heavy chain CDR 3

<400> 662

Ala Tyr Asp Leu

1

<210> 663

<211> 375

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab15 light chain variable domain

<400> 663

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttggcc aagtgtgac ccagactgca tcgccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca actgccaggc cagtcagagt gttataaga acaactactt atcctggtat 180

cagcagaaac cagggcagcc tcccaaaggc ctgatctatt ctgcatcgac tctagattct 240

ggggtcccat tgcggttcag cggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 300

gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtctag gcagttatga ttgtagtagt 360

ggtgattgtt atgct 375

<210> 664

<211> 357

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab15 heavy chain variable domain

<400> 664

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag 60

tcgttggagg agtccggggg agacctggc aagcctgagg gatccctgac actcacctgc 120

acagcctctg gattctcctt cagtagctac tggatgtgct gggtcgccca ggctccaggg 180

aaggggctgg agtggatcgc atgcattgtt actggtaatg gtaaacactta ctacgcgaac 240

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgctga ccacggtgac tctgcaaagt 300

accagtctga cagccgcgga cacggccacc tatttttgtg cgaaagccta tgacttg 357

<210> 665

<211> 39

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab15 light chain CDR 1

<400> 665

caggccagtc agagtgttta taagaacaac tacttatcc 39

<210> 666

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab15 light chain CDR 2

<400> 666

tctgcatcga ctctagattc t 21

<210> 667

<211> 39

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab15 light chain CDR 3

<400> 667

ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttatgct 39

<210> 668

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab15 heavy chain CDR 1

<400> 668

agctactgga tgtgc 15

<210> 669

<211> 51

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab15 heavy chain CDR 2

<400> 669

tgcattgtta ctggtaatgg taacacttac tacgcgaact gggcgaaagg c 51

<210> 670

<211> 12
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab15 heavy chain CDR 3
 <400> 670
 gcctatgact tg 12
 <210> 671
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab16 light chain variable domain
 <400> 671
 Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Pro Gly Ser Thr Phe Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro
 20 25 30
 Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser
 35 40 45
 Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 50 55 60
 Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser
 65 70 75 80
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
 85 90 95
 Leu Thr Ile Thr Asp Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 100 105 110
 Ala Gly Val Phe Asn Asp Asp Ser Asp Asp Ala
 115 120
 <210> 672
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab16 heavy chain variable domain

<400> 672

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Gly Phe Ser Leu Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Met Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala

100 105 110

Arg Ser Arg Gly Trp Gly Ala Met Gly Arg Leu Asp Leu

115 120 125

<210> 673

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab16 light chain CDR 1

<400> 673

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 674

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab16 light chain CDR 2

<400> 674

Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5
 <210> 675
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab16 light chain CDR 3
 <400> 675
 Ala Gly Val Phe Asn Asp Asp Ser Asp Asp Ala
 1 5 10
 <210> 676
 <211> 5
 <212>
 PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab16 heavy chain CDR 1
 <400> 676
 Ala Tyr Tyr Met Ser
 1 5
 <210> 677
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab16 heavy chain CDR 2
 <400> 677
 Phe Ile Thr Leu Ser Asp His Ile Ser Tyr Ala Arg Trp Ala Lys Gly
 1 5 10 15
 <210> 678
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab16 heavy chain CDR 3
 <400> 678
 Ser Arg Gly Trp Gly Ala Met Gly Arg Leu Asp Leu
 1 5 10

<210> 679
 <211> 369
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab16 light chain variable domain
 <400> 679
 atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggttcc 60
 acatttgccg cgtgctgac ccagactcca tctcccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120
 gtcagcatca gttccaggc cagtcagagt gtttatgaca acaactatit atcctgggat 180
 cagcagaaac caggacagcc tcccaagctc ctgatctatg gtgcatccac tctggcatct 240

 ggggtcccat cgcggttcaa aggcacggga tctgggacac agttcactct caccatcaca 300
 gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tattgtgcag gcgtttttaa tgatgatagt 360
 gatgatgcc 369
 <210> 680
 <211> 375
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab16 heavy chain variable domain
 <400> 680
 atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc ccaaagggtg ccagtgtcag 60
 tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120

 acactctctg gattctccct cagtgcatac tataatgagct gggtcgcca ggctccaggg 180
 aaggggctgg aatggatcgg attcattact ctgagtgatc atatatctta cgcgaggtgg 240
 gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt 300
 ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagga gtcgtggctg gggtgcaatg 360
 ggtcggttgg atctc 375
 <210> 681
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab16 light chain CDR 1
 <400>
 > 681

caggccagtc agagtgttta tgacaacaac tatttatcc 39

<210> 682

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab16 light chain CDR 2

<400> 682

ggtgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 683

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab16 light chain CDR 3

<400> 683

gcaggcgttt ttaatgatga tagtgatgat gcc 33

<210> 684

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab16 heavy chain CDR 1

<400> 684

gcatactata tgagc 15

<210> 685

<211> 48

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab16 heavy chain CDR 2

<400> 685

ttcattactc tgagtgatca tatactttac gcgaggtggg cgaaaggc 48

<210> 686

<211> 36

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab16 heavy chain CDR 3

<400> 686

agtcgtggct ggggtgcaat gggtcggtg gatctc

36

<210> 687

<211> 123

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab17 light chain variable domain

<400> 687

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ala Ser

35 40 45

Gln Ser Val Tyr Asn Asn Lys Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser

50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser

65 70 75 80

Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr

85 90 95

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

100 105 110

Leu Gly Val Phe Asp Asp Asp Ala Asp Asn Ala

115 120

<210> 688

<211> 121

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab17 heavy chain variable domain

<400> 688

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

1 5 10 15
Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

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

Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val
100 105 110
Arg Ser Leu Ser Ser Ile Thr Phe Leu
115 120

<210> 689

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab17 light chain CDR 1

<400> 689

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Lys Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 690

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab17 light chain CDR 2

<400> 690

Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 691

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab17 light chain CDR 3

<400> 691

Leu Gly Val Phe Asp Asp Asp Ala Asp Asn Ala

1 5 10

<210> 692

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab17 heavy chain CDR 1

<400> 692

Ser Tyr Ser Met Thr

1 5

<210> 693

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab17 heavy chain CDR 2

<400> 693

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

1 5 10 15

<210> 694

<211> 8

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab17 heavy chain CDR 3

<400> 694

Ser Leu Ser Ser Ile Thr Phe Leu

1 5

<210> 695

<211> 369

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab17 light chain variable domain

<400> 695

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
acattcgag cegtgtgac ccagacacca tcgcccgtgt ctgcggctgt gggaggcaca	120
gtcaccatca gttgccaggc cagtcagagt gttataaca aaaaaattt agcctggtat	180
cagcagaaat cagggcagcc tccaagctc ctgacttact gggcatccac tctggcatct	240
ggggtctcat cgcggttcag cggcagtga tctgggacac agttcactct caccgtcage	300

ggcgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtctag gcgtttttga tgatgatgct	360
gataatgct	369

<210> 696

<211> 363

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab17 heavy chain variable domain

<400> 696

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccaatgtcag	60
tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc	120
acagcctctg gattctcct cagtagctac tccatgacct gggtcgcca ggctccaggg	180

aaggggctgg aatatatcgg agtcattggt actagtggta gcacatacta cgcgacctgg	240
gcgaaaggcc gattcacat ctccagaacc tcgaccacgg tggtctgaa aatcaccagt	300
ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgtcagga gtccttcttc tattactttc	360
ttg	363

<210> 697

<211> 39

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab17 light chain CDR 1

<400> 697

caggccagtc agagtgttta taacaacaaa aatttagcc	39
--------------------------------------------	----

<210> 698

<211> 21
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab17 light chain CDR 2
 <400> 698
 tgggcatcca ctctggcatc t 21
 <210> 699
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab17 light chain CDR 3
 <400> 699
 ctaggcggttt ttgatgatga tgctgataat gct 33
 <210> 700
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab17 heavy chain CDR 1
 <400> 700
 agctactcca tgacc 15
 <210> 701
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab17 heavy chain CDR 2
 <400> 701
 gtcattggta ctagtggtag cacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48
 <210> 702
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab17 heavy chain CDR 3
 <400> 702

agtctttctt ctattacttt cttg

24

<210> 703

<211> 120

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab18 light chain variable domain

<400> 703

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Glu Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Ser Ser Asn Ser Val Ala

115 120

<210> 704

<211> 128

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab18 heavy chain variable domain

<400> 704

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln

20 25 30
Pro Glu Gly Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Glu Leu Asp Phe

35 40 45
Ser Ser Gly Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly

50 55 60
Leu Glu Trp Ile Gly Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Gly Ser Thr Phe

65 70 75 80
Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser

85 90 95
Thr Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala

100 105 110
Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Gly Phe Gly Tyr Phe Lys Leu

115 120 125

<210> 705

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab18 light chain CDR 1

<400> 705

Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Arg Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 706

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab18 light chain CDR 2

<400> 706

Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 707

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab18 light chain CDR 3

<400> 707

Gln Ser Tyr Tyr Ser Ser Asn Ser Val Ala

1 5 10

<210> 708

<211> 6

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab18 heavy chain CDR 1

<400> 708

Ser Gly Tyr Trp Ile Cys

1 5

<210> 709

<211> 18

<

212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab18 heavy chain CDR 2

<400> 709

Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Ser Trp Ala

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 710

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab18 heavy chain CDR 3

<400> 710

Gly Tyr Ser Gly Phe Gly Tyr Phe Lys Leu

1 5 10

<210> 711

<211> 360

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab18 light chain variable domain

<400> 711

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
agatgtgcat tcgaattgac ccagactcca gcctccgtgg aggcagctgt gggaggcaca	120
gtcaccatca attgccaggc cagtcagaac atttatagat acttagcctg gtatcagcag	180
aaaccagggc agcctccaa gttcctgac tatctggcat ctactctggc atctggggtc	240
ccatcgcggt ttaaaggcag tggatctggg acagagttca ctctacccat cagcgacctg	300
gagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caaagttatt atagtagtaa tagtgcgct	360

<210> 712

<211> 384

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab18 heavy chain variable domain

<400> 712

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag	60
gagcagctgg tggagtccgg gggagacctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc	120
tgcacagctt ctgagttaga cttcagtagc ggctactgga tatgctgggt ccgccaggtt	180
ccagggaaagg ggctggagtg gatcggtatgc atttatactg gtagtagtgg tagcactttt	240
tacgcgagtt gggcgaaagg ccgattcacc atctcaaaa cctcgtcgac cacggtgact	300
ctgcaaatga ccagtctgac agccgcggac acggccacct atttctgtgc gagaggttat	360
agtggctttg gttactttaa gttg	384

<210> 713

<211> 33

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab18 light chain CDR 1

<400> 713

cagggcagtc agaacattta tagatactta gcc	33
--------------------------------------	----

<210> 714

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab18 light chain CDR 2
 <400> 714
 ctggcatcta ctctggcatc t 21

<210> 715
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab18 light chain CDR 3
 <400> 715
 caaagttatt atagtagtaa tagtgcgct 30

<210> 716
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab18 heavy chain CDR 1
 <400> 716
 agcggctact ggatatgc 18

<210> 717
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab18 heavy chain CDR 2
 <400> 717
 tgcatttata ctggtagtag tggtagcact ttttacgcga gttgggcgaa aggc 54

<210> 718
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab18 heavy chain CDR 3
 <400> 718
 ggttatagtg gctttgggta ctttaagttg 30

<210> 719

<211> 122

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab19 light chain variable domain

<400> 719

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

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

<210> 720

<211> 123

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab19 heavy chain variable domain

<400> 720

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

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

35 40 45
 Ser Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 50 55 60

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

<210> 721

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab19 light chain CDR 1

<400> 721

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Arg Leu Leu Ala
 1 5 10

<210> 722

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab19 light chain CDR 2

<400> 722

Asp Ser Ser Asp Leu Ala Ser
 1 5

<210> 723

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab19 light chain CDR 3

<400> 723

Gln Gln Ala Trp Ser Tyr Ser Asp Ile Asp Asn Ala

1 5 10

<210> 724

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab19 heavy chain CDR 1

<400> 724

Ser Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 725

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab19 heavy chain CDR 2

<400> 725

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

1 5 10 15

<210> 726

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab19 heavy chain CDR 3

<400> 726

Thr Ser Asp Ile Phe Tyr Tyr Arg Asn Leu

1 5 10

<210> 727

<211> 366

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab19 light chain variable domain

<400> 727

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgcct atgatatgac ccagactcca gcctctgtgg aggtagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca agtgccaggc cagtgaggac atttataggt tattggcctg gtatcaacag 180

aaaccagggc agcctcccaa gctcctgac tatgattcat ccgatctggc atctggggtc 240

ccatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acagagttca ctctcgccat cagcgggtgtg 300

cagtgtagcg atgctgccac ttactactgt caacaggctt ggagttatag tgatattgat 360

aatgct 366

<210> 728

<211> 369

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab19 heavy chain variable domain

<400> 728

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag 60

tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgccgggga caccctgac actcacctgc 120

acagcctctg gattctcctt cagtagctac tacatgagct gggtcgccca ggctccaggg 180

aaggggctgg aatggatcgg aatcattact actagtggta atacatttta cgcgagctgg 240

gcgaaaggcc ggctcacat ctccagaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatcaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagaa cttctgatat tttttattat 360

cgtaacttg 369

<210> 729

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab19 light chain CDR 1

<400> 729

caggccagtg aggacattta taggttattg gcc 33

<210> 730

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab19 light chain CDR 2

<400> 730

gattcatccg atctggcatc t	21
<210> 731	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab19 light chain CDR 3	
<400> 731	
caacaggett ggagttatag tgatattgat aatgct	36
<210> 732	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab19 heavy chain CDR 1	
<400> 732	
agctactaca tgagc	15
<210> 733	
<211> 48	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab19 heavy chain CDR 2	
<400> 733	
atcattacta ctagtggtaa tacattttac gcgagctggg cgaaaggc	48
<210> 734	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab19 heavy chain CDR 3	
<400> 734	
acttctgata ttttttatta tcgtaacttg	30
<210> 735	
<211> 123	
<212> PRT	
<213> Oryctolagus cuniculus	

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab20 light chain variable domain

<400> 735

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

100 105 110

Leu Gly Ala Phe Asp Asp Asp Ala Asp Asn Thr

115 120

<210> 736

<211> 129

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab20 heavy chain variable domain

<400> 736

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

20 25 30

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

35 40 45

Arg His Ala Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

50 55 60

Trp Ile Gly Cys Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Arg Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Val Ile Gly Asp Thr Ala Gly Tyr Ala Tyr Phe Thr Gly Leu Asp
115 120 125

Leu

<210> 737

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab20 light chain CDR 1

<400> 737

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asp Met Asp Leu Ala

1 5 10

<210> 738

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab20 light chain CDR 2

<400> 738

Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 739

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab20 light chain CDR 3

<400> 739

Leu Gly Ala Phe Asp Asp Asp Ala Asp Asn Thr

1 5 10

<210> 740

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab20 heavy chain CDR 1

<400> 740

Arg His Ala Ile Thr

1 5

<210> 741

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab20 heavy chain CDR 2

<400> 741

Cys Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 742

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab20 heavy chain CDR 3

<400> 742

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

1 5 10 15

<210> 743

<211> 369

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab20 light chain variable domain

<400> 743

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggtcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acgtttgcag ccgtgctgac ccagactgca tcacccgtgt ctgccgctgt gggagccaca 120

gtcaccatca actgccagtc cagtcagagt gttataatg acatggactt agcctggttt	180
cagcagaaac cagggcagcc tcccaagtc ctgacttatt ctgcatccac tctggcatct	240
gggtgccat cgcggttcag cggcagtga tctgggacag agttcactct caccatcagc	300
ggcgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtctag gcgcttttga tgatgatgct	360
gataatact	369
<210> 744	
<211> 387	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab20 heavy chain variable domain	
<400> 744	
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag	60
tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc	120
acagtctctg gattctccct cactagggcat gcaataacct gggtccgcca ggctccaggg	180
aaggggctgg aatggatcgg atgcatttgg agtggtggtg gcacatacta cgcgacctgg	240
gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctcag aatcaccagt	300
ccgacaaccg aggacacggc cacctacttc tgtgccagag tcattggcga tactgctggt	360
tatgcttatt ttacggggct tgacttg	387
<210> 745	
<211> 39	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab20 light chain CDR 1	
<400> 745	
cagtcagtc agagtgttta taatgacatg gacttagcc	39
<210> 746	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab20 light chain CDR 2	
<400> 746	
tctgcatcca ctctggcatc t	21

<210> 747
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab20 light chain CDR 3
 <400> 747
 ctaggcgctt ttgatgatga tgctgataat act 33

<210> 748
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab20 heavy chain CDR 1
 <400> 748
 aggcatgcaa taacc 15

<210> 749
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab20 heavy chain CDR 2
 <400> 749
 tgcatttggga gtggtggttag cacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 750
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab20 heavy chain CDR 3
 <400> 750

gtcattggcg atactgctgg ttatgcttat ttacggggc ttgacttg 48
 <210> 751
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab21 light chain variable domain

<400> 751

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser

20 25 30

Val Glu Val Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser

35 40 45

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

50 55 60

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val

65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr

85 90 95

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

100 105 110

Gly Tyr Thr Ser Asp Val Asp Asn Val

115 120

<210> 752

<211> 130

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab21 heavy chain variable domain

<400> 752

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Ile Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp

65 70 75 80
Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp

 85 90 95

Leu Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Phe Cys
100 105 110
Ala Arg Gly Gly Ala Gly Ser Gly Gly Val Trp Leu Leu Asp Gly Phe
115 120 125

Asp Pro

130

<210> 753

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab21 light chain CDR 1

<400> 753

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Trp Leu Ser

1 5 10

<210> 754

<211> 7

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab21 light chain CDR 2

<400> 754

Thr Ala Ser Ser Leu Ala Ser

1 5

<210> 755

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab21 light chain CDR 3

<400> 755

Gln Gln Gly Tyr Thr Ser Asp Val Asp Asn Val

1 5 10

<210> 756

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab21 heavy chain CDR 1

<400> 756

Ser Tyr Ala Met Gly

1 5

<210> 757

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab21 heavy chain CDR 2

<400> 757

Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 758

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab21 heavy chain CDR 3

<400> 758

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

1 5 10 15

<210> 759

<211> 363

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab21 light chain variable domain

<400> 759

atggacacga	gggccccac	tcagctgctg	gggctcctgc	tgctctggct	cccaggtgcc	60
agatgtgcct	atgatatgac	ccagactcca	gcctctgtgg	aggtagctgt	gggaggcaca	120
gtcaccatca	agtgccaggc	cagtcagagt	gtttataatt	ggttatcctg	gtatcagcag	180

aaaccagggc agcctcccaa gctcctgac tatactgcat ccagtctggc atctggggtc	240
ccatcgcggt tcagtggcag tggatctggg acagagttca ctctcacat cagcggcgtg	300
gagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caacagggtt atactagtga tgttgataat	360
gtt	363
<210> 760	
<211> 390	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab21 heavy chain variable domain	
<400> 760	
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtt ccagtgtcag	60
tcgctggagg aggccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc	120
acagtctctg gaatcgacct cagtagctat gcaatgggct gggtccgcca ggctccaggg	180
aaggggctgg aatacatcgg aatcattagt agtagtggtg gcacatacta cgcgacctgg	240
gcgaaaggcc gattcacat ctcacaagcc tcgtcgacca cggtgatct gaaaattacc	300
agtccgacaa ccgaggactc ggccacatat ttctgtgcca gaggggggtgc tggtagtggt	360
ggtgtttggc tgcttgatgg tttgatccc	390
<210> 761	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab21 light chain CDR 1	
<400>	
> 761	
caggccagtc agagtgttta taattggtta tcc	33
<210> 762	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab21 light chain CDR 2	
<400> 762	
actgcatcca gtctggcatc t	21
<210> 763	

<211> 33
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab21 light chain CDR 3
 <400> 763
 caacagggtt atactagtga tgttgataat gtt 33

<210> 764
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab21 heavy chain CDR 1
 <400> 764
 agctatgcaa tgggc 15

<210> 765
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab21 heavy chain CDR 2
 <400> 765
 atcattagta gtagtggttag cacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 766
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab21 heavy chain CDR 3
 <400> 766
 gggggtgctg gtagtggtgg tgtttggctg cttgatgggtt ttgatccc 48

<210> 767
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab22 light chain variable domain
 <400> 767

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Pro Gly Ala Lys Cys Ala Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala
 20 25 30
 Ser Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala
 35 40 45
 Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 50 55 60
 Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Val Gly Asp Leu Ala Ser Gly
 65 70 75 80
 Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
 85 90 95
 Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln

 100 105 110
 Gln Gly Tyr Ser Ser Ser Tyr Val Asp Asn Val
 115 120

<210> 768

<211> 130

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab22 heavy chain variable domain

<400> 768

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
 1 5 10 15
 Val Gln Cys Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr
 20 25 30

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

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Thr Ser Thr Thr Val Asp
85 90 95

Leu Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
100 105 110
Ala Arg Gly Gly Ala Gly Ser Ser Gly Val Trp Ile Leu Asp Gly Phe
115 120 125

Ala Pro

130

<210> 769

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab22 light chain CDR 1

<400> 769

Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 770

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab22 light chain CDR 2

<400> 770

Thr Val Gly Asp Leu Ala Ser

1 5

<210> 771

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab22 light chain CDR 3

<400> 771

Gln Gln Gly Tyr Ser Ser Ser Tyr Val Asp Asn Val

1 5 10

<210> 772

<211> 5
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223>
 > anti-IL-6 antibody Ab22 heavy chain CDR 1
 <400> 772
 Asp Tyr Ala Val Gly
 1 5
 <210> 773
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab22 heavy chain CDR 2
 <400> 773
 Tyr Ile Arg Ser Ser Gly Thr Thr Ala Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
 1 5 10 15
 <210> 774
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab22 heavy chain CDR 3
 <400> 774

 Gly Gly Ala Gly Ser Ser Gly Val Trp Ile Leu Asp Gly Phe Ala Pro
 1 5 10 15
 <210> 775
 <211> 369
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab22 light chain variable domain
 <400> 775
 atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
 aaatgtgccg atgttgtgat gaccagact ccagcctccg tgtctgcagc tgtgggaggc 120
 acagtcacca tcaattgccg ggccagttag aacatttata attggtttag ctggtatcag 180

cagaaccag ggcagcctcc caagctcctg atctatactg taggcgatct ggcacatctggg	240
gtctcatcgc ggttcaaagg cagtggatct gggacagagt tcaactctcac catcagcgac	300
ctggagtgtg ccgatgctgc cacttactat tgtcaacagg gttatagtag tagttatgtt	360
gataatgtt	369
<210> 776	
<211> 390	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab22 heavy chain variable domain	
<400> 776	
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag	60
gagcagctga aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccctt gacactcacc	120
tgcacagtct ctggattctc cctcaatgac tatgcagtgg gctggttccg ccaggctcca	180
gggaaggggc tggaatgatg cggatacatt cgtagtagtg gtaccacagc ctacgcgacc	240
tggcgaaag gccgattcac catctccgct acctcgacca cggtagatct gaaaatcacc	300
agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaggggggtg tggtagtagt	360
ggtgtgtgga tccttgatgg ttttgctccc	390
<210> 777	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab22 light chain CDR 1	
<400> 777	
caggccagtg agaacattta taattggtta gcc	33
<210> 778	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab22 light chain CDR 2	
<400> 778	
actgtaggcg atctggcatc t	21
<210> 779	
<211> 36	

<212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab22 light chain CDR 3
 <400> 779
 caacagggtt atagtagtag ttatgttgat aatgtt 36

<210> 780
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab22 heavy chain CDR 1
 <400> 780
 gactatgcag tgggc 15

<210> 781
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab22 heavy chain CDR 2
 <400> 781
 tacattcgta gtagtggtac cacagcctac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 782
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab22 heavy chain CDR 3
 <400> 782
 gggggtgctg gtagtagtgg tgtgtggatc cttgatggtt ttgctccc 48

<210> 783
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab23 light chain variable domain
 <400> 783
 Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15
 Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser
 20 25 30
 Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser

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

 100 105 110
 Ala Gly Ala Tyr Arg Asp Val Asp Ser

 115 120

<210> 784

<211> 130

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab23 heavy chain variable domain

<400> 784

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ala Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Thr Trp Val Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr

85 90 95

Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr

100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Lys Trp Asp Tyr Gly Gly Asn Val Gly Trp Gly Tyr

115 120 125

Asp Leu

130

<210> 785

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab23 light chain CDR 1

<400> 785

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Gln Asn Asn Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 786

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab23 light chain CDR 2

<400> 786

Gly Ala Ala Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 787

<211> 9

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab23 light chain CDR 3

<400> 787

Ala Gly Ala Tyr Arg Asp Val Asp Ser

1 5

<210> 788

<211> 6

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab23 heavy chain CDR 1

<400> 788

Ser Thr Tyr Tyr Ile Tyr

1 5

<210> 789

<211> 18

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab23 heavy chain CDR 2

<400> 789

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

1 5 10 15

Asn Gly

<210> 790

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab23 heavy chain CDR 3

<400> 790

Trp Asp Tyr Gly Gly Asn Val Gly Trp Gly Tyr Asp Leu

1 5 10

<210> 791

<211> 363

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab23 light chain variable domain

<400> 791

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgctc aagtgtgtac ccagactcca tcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca attgccaggc cagtcagagt gtttatcaga acaactactt atcctggttt 180

cagcagaaac cagggcagcc tcccaagctc ctgatctatg gtgcggccac tctggcatct	240
ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc	300
gacctggagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtgcag gcgcttatag ggatgtggat	360
tct	363
<210> 792	
<211> 390	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab23 heavy chain variable domain	
<400> 792	
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag	60
tcgttggagg agtccggggg agacctggtc aagcctgggg catccctgac actcacctgc	120
acagcctctg gattctcctt tactagtacc tactacatct actgggtccg ccaggctcca	180
gggaaggggc tggagtggat cgcatgtatt gatgctggtg gtagtggtag cacttactac	240
gcgacctggg tgaatggccg attcaccatc tccaaaacct cgtcgaccac ggtgactctg	300
caaatgacca gtctgacagc cgcgacacg gccacctatt tctgtgcgaa atgggattat	360
ggtggtaatg ttggttgggg ttatgacttg	390
<210> 793	
<211> 39	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab23 light chain CDR 1	
<400> 793	
caggccagtc agagtgttta tcagaacaac tacttatcc	39
<210> 794	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab23 light chain CDR 2	
<400> 794	
ggtgcggcca ctctggcatc t	21
<210> 795	

<211> 27
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab23 light chain CDR 3
 <400> 795
 gcaggcgctt atagggatgt ggattct 27
 <210> 796
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab23 heavy chain CDR 1
 <400> 796
 agtacctact acatctac 18
 <210> 797
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab23 heavy chain CDR 2
 <400> 797
 tgtattgatg ctggtagtag tggtagcact tactacgcga cctgggtgaa tggc 54
 <210> 798
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab23 heavy chain CDR 3
 <400> 798
 tgggattatg gtggtaatgt tgggtggggt tatgacttg 39
 <210> 799
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab24 light chain variable domain
 <400> 799

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

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

Tyr Tyr Asp Ser Val Ser Asn Pro
 115 120

<210> 800

<211> 127

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab24 heavy chain variable domain

<400> 800

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
 1 5 10 15
 Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro
 20 25 30
 Glu Gly Ser Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Leu Asp Leu Gly

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

Ala Ser Trp Val Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr
85 90 95

Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr

100 105 110
Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Lys Leu
115 120 125

<210> 801

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab24 light chain CDR 1

<400> 801

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 802

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab24 light chain CDR 2

<400> 802

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 803

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab24 light chain CDR 3

<400> 803

Gln Ser Tyr Tyr Asp Ser Val Ser Asn Pro

1 5 10

<210> 804

<211> 6

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab24 heavy chain CDR 1

<400> 804

Thr Tyr Trp Phe Met Cys

1 5

<210> 805

<211> 18

<

212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab24 heavy chain CDR 2

<400> 805

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

1 5 10 15

Asn Gly

<210> 806

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab24 heavy chain CDR 3

<400> 806

Gly Tyr Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Lys Leu

1 5 10

<210> 807

<211> 360

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab24 light chain variable domain

<400> 807

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggtcctgc tgctctggt cccaggtgcc	60
agatgtgcat tcgaattgac ccagactcca tctccgtgg aggcagctgt gggaggcaca	120
gtcaccatca agtccaggc cagtcagagc attagtagtt acttagcctg gtatcagcag	180
aaaccagggc agcctccaa gttcctgac tacagggcgt ccactctggc atctggggtc	240

ccatcgcatg tcaaaggcag tggatctggg acagagttca ctctacat cagcgacctg 300
gagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caaagctatt atgatatgtg ttcaaaccct 360

<210> 808

<211> 381

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab24 heavy chain variable domain

<400> 808

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag 60
tcgttggagg agtccggggg agacctgggc aagcctgagg gatccctgac actcacctgc 120
aaagcctctg gactcgacct cggtacctac tggttcatgt gctgggtccg ccagggtcca 180
gggaaggggc tggagtggat cgcttgtatt tatactggta gtagtgggtc cactttctac 240
gcgagctggg tgaatggcgg attcaccatc tccaaaacct cgtcgaccac ggtgactctg 300

caaatgacca gtctgacagc cgcggacacg gccacttatt tttgtgcgag aggttatagt 360
ggttatggtt attttaagtt g 381

<210> 809

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab24 light chain CDR 1

<400> 809

caggccagtc agagcattag tagttactta gcc 33

<210> 810

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab24 light chain CDR 2

<400> 810

agggcgtcca ctctggcatc t 21

<210> 811

<211> 30

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab24 light chain CDR 3
 <400> 811
 caaagctatt atgatatgtg ttcaaatacct 30
 <210> 812
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab24 heavy chain CDR 1
 <400> 812
 acctactggg tcatgtgc 18
 <210> 813
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab24 heavy chain CDR 2
 <400> 813
 tgtatttata ctggtagtag tggttccact ttctacgcga gctgggtgaa tggc 54
 <210> 814
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab24 heavy chain CDR 3
 <400> 814
 gggttatagtg gttatgggta ttttaagttg 30
 <210> 815
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab25 light chain variable domain
 <400> 815
 Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

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

<210> 816

<211> 130

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223

> anti-IL-6 antibody Ab25 heavy chain variable domain

<400> 816

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15
Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro
20 25 30
Gly Ala Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Thr Ser Gly Phe Ser Phe Ser
35 40 45
Ser Ser Tyr Phe Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Ala Cys Ile Tyr Gly Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
65 70 75 80
Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr
85 90 95

Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr

100

105

110

Phe Cys Ala Arg Glu Trp Ala Tyr Ser Gln Gly Tyr Phe Gly Ala Phe

115

120

125

Asp Leu

130

<210> 817

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab25 light chain CDR 1

<400> 817

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Lys Asn Asn Gln Leu Ser

1

5

10

<210> 818

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab25 light chain CDR 2

<400> 818

Gly Ala Ser Ala Leu Ala Ser

1

5

<210> 819

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab25 light chain CDR 3

<400> 819

Ala Gly Ala Ile Thr Gly Ser Ile Asp Thr Asp Gly

1

5

10

<210> 820

<211> 6

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab25 heavy chain CDR 1

<400> 820

Ser Ser Tyr Phe Ile Cys

1 5

<210> 821

<211> 17

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab25 heavy chain CDR 2

<400> 821

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

1 5 10 15

Gly

<210> 822

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab25 heavy chain CDR 3

<400> 822

Glu Trp Ala Tyr Ser Gln Gly Tyr Phe Gly Ala Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 823

<211> 372

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab25 light chain variable domain

<400> 823

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggtcctgc tgctctggt cccaggtgtc	60
acatttgcca tcgaaatgac ccagagtcca ttctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca	120
gtcagcatca gttgccaggc cagtcagagt gtttataaga acaaccaatt atcctgggtat	180
cagcagaaat cagggcagcc tccaagctc ctgatctatg gtgcatcggc tctggcatct	240

gggtgccat cgcggttcaa aggcagtga tctgggacag agttcactct caccatcagc 300
gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtgcag gcgctattac tggtagtatt 360
gatacggatg gt 372

<210> 824

<211> 390

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab25 heavy chain variable domain

<400> 824

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag 60
tcgttggagg agtccggggg agacctgggc aagcctgggg catccctgac actcacctgc 120
acaacttctg gattctcctt cagtagcagc tacttcattt gctgggtccg ccaggtcca 180
gggaaggggc tggagtggat cgcatgcatt tatggtggtg atggcagcac atactacgcg 240
agctgggcga aaggccgatt caccatctcc aaaacctcgt cgaccacggt gacgctgcaa 300

atgaccagtc tgacagccgc ggacacggcc acctatttct gtgcgagaga atgggcatat 360
agtcaagggt attttgggtgc ttttgatctc 390

<210> 825

<211> 39

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab25 light chain CDR 1

<400> 825

caggccagtc agagtgttta taagaacaac caattatcc 39

<210> 826

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab25 light chain CDR 2

<400> 826

ggtgcatcgg ctctggcatc t 21

<210> 827

<211> 36

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab25 light chain CDR 3

<400> 827

gcaggcgcta ttactggtag tattgatacg gatggt 36

<210> 828

<211> 18

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab25 heavy chain CDR 1

<400> 828

agcagctact tcatttgc 18

<210> 829

<211> 51

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab25 heavy chain CDR 2

<400> 829

tgcatttatg gtggtgatgg cagcacatac tacgcgagct gggcgaaagg c 51

<210> 830

<211> 42

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab25 heavy chain CDR 3

<400> 830

gaatgggcat atagtcaagg ttattttggt gcttttgatc tc 42

<210> 831

<211> 124

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab26 light chain variable domain

<400> 831

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

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

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

<210> 832

<211> 124

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223

> anti-IL-6 antibody Ab26 heavy chain variable domain

<400> 832

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

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

85 90 95
 Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Arg Val Leu Ile Val Ser Tyr Gly Ala Phe Thr Ile

115 120
 <210> 833
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab26 light chain CDR 1
 <400> 833

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10
 <210> 834
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab26 light chain CDR 2
 <400> 834

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5
 <210> 835
 <211> 14
 <212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab26 light chain CDR 3
 <400> 835
 Gln Cys Thr Tyr Gly Thr Ile Ser Ile Ser Asp Gly Asn Ala
 1 5 10
 <210> 836
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab26 heavy chain CDR 1

<400> 836

Ser Tyr Phe Met Thr

1 5

<210> 837

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab26 heavy chain CDR 2

<400> 837

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

1 5 10 15

<210> 838

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab26 heavy chain CDR 3

<400> 838

Val Leu Ile Val Ser Tyr Gly Ala Phe Thr Ile

1 5 10

<210> 839

<211> 372

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab26 light chain variable domain

<400> 839

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
agatgtgatg ttgtgatgac ccagactcca gcctccgtgg aggagctgt gggaggcaca	120
gtcaccatca agtgccaggc cagtgaggat attagtagct acttagcctg gtatcagcag	180
aaaccagggc agcctccaa gctcctgac tatgctgcat ccaatctgga atctggggtc	240
tcatcgcat tcaaaggcag tggatctggg acagagtaca ctctcaccat cagegacctg	300
gagtggtgccg atgtgccac ctattactgt caatgtactt atggtactat ttctattagt	360

gatggtaatg ct 372

<210> 840

<211> 372

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab26 heavy chain variable domain

<400> 840

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccaatgtcag	60
tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc	120
acagtctctg gattctccct cagtagctac ttcatgacct gggtccgcca ggctccaggg	180
gaggggctgg aatacatcgg attcattaat cctgggtgta gcgcttacta cgcgagctgg	240
gtgaaaggcc gattcacat ctccaagtcc tcgaccacgg tagatctgaa aatcaccagt	300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccaggg ttctgattgt ttcttatgga	360
gcctttacca tc	372

<210> 841

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab26 light chain CDR 1

<400> 841

cagccagtg aggatattag tagctactta gcc	33
-------------------------------------	----

<210> 842

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab26 light chain CDR 2

<400> 842

gctgcatcca atctggaatc t	21
-------------------------	----

<210> 843

<211> 42

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab26 light chain CDR 3

<400> 843

caatgtacttt atgttactat ttctattagt gatggtaatg ct

42

<210> 844

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab26 heavy chain CDR 1

<400> 844

agctacttca tgacc

15

<210> 845

<211> 48

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab26 heavy chain CDR 2

<400> 845

ttcattaatc ctggtggttag cgcttactac gcgagctggg tgaaaggc

48

<210> 846

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab26 heavy chain CDR 3

<400> 846

gttctgattg tttcttatgg agcctttacc atc

33

<210> 847

<211> 124

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab27 light chain variable domain

<400> 847

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

1

5

10

15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser

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

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

<210> 848

<211> 124

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223

> anti-IL-6 antibody Ab27 heavy chain variable domain

<400> 848

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

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

100 105 110
Arg Val Leu Val Val Ala Tyr Gly Ala Phe Asn Ile

115 120
<210> 849
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab27 light chain CDR 1
<400> 849

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Glu Ser Tyr Leu Ala

1 5 10
<210> 850
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab27 light chain CDR 2
<400> 850

Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5
<210> 851
<211> 14
<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab27 light chain CDR 3
<400> 851

Gln Cys Thr Tyr Gly Ile Ile Ser Ile Ser Asp Gly Asn Ala

1 5 10
<210> 852
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab27 heavy chain CDR 1
<400> 852

Ser Tyr Phe Met Thr

1 5

<210> 853

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab27 heavy chain CDR 2

<400> 853

Phe Met Asn Thr Gly Asp Asn Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 854

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab27 heavy chain CDR 3

<400> 854

Val Leu Val Val Ala Tyr Gly Ala Phe Asn Ile

1 5 10

<210> 855

<211> 372

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab27 light chain variable domain

<400> 855

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
agatgtgatg ttgtgatgac ccagactcca gcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca	120
gtcaccatca agtgccaggc cagtgaggac attgaaagct atctagcctg gtatcagcag	180
aaaccagggc agcctccaa gctcctgac tatggtgcat ccaatctgga atctggggtc	240
tcatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acagagtcca ctctcaccat cagcgacctg	300
gagtgtgccg atgtgtccac ttactattgt caatgcactt atggtattat tagtattagt	360
gatggtaatg ct	372

<210> 856

<211> 372
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab27 heavy chain variable domain
 <400> 856
 atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60
 tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120
 acagtgtctg gattctcctt cagtagctac ttcattgacct gggtccgcca ggctccaggg 180
 gaggggctgg aatacatcgg attcatgaat actggtgata acgcatacta cgcgagctgg 240
 gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatcaccagt 300

 ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccaggg ttcttgttgt tgcttatgga 360
 gcctttaaca tc 372
 <210> 857
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab27 light chain CDR 1
 <400> 857
 caggccagtg aggacattga aagctatcta gcc 33
 <210> 858
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab27 light chain CDR 2
 <400> 858
 ggtgcatcca atctggaatc t 21

 <210> 859
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab27 light chain CDR 3
 <400> 859
 caatgcactt atggtattat tagtattagt gatggtaatg ct 42

<210> 860
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab27 heavy chain CDR 1
 <400> 860
 agctacttca tgacc 15
 <210> 861
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab27 heavy chain CDR 2
 <400> 861
 ttcatgaata ctggtgataa cgcatactac gcgagctggg cgaaaggc 48
 <210> 862
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab27 heavy chain CDR 3
 <400> 862
 gttcttgttg ttgcttatgg agcctttaac atc 33
 <210> 863
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab28 light chain variable domain
 <400> 863
 Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

1	5	10	15
Leu	Pro	Gly	Ala
Thr	Phe	Ala	Ala
Val	Leu	Thr	Gln
Thr	Pro	Ser	Pro
20	25	30	
Val	Ser	Glu	Pro
Val	Gly	Gly	Thr
Val	Ser	Ile	Ser
Cys	Gln	Ser	Ser
35	40	45	

Lys Ser Val Met Asn Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

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

65 70 75 80
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Gln Gly Gly Tyr Thr Gly Tyr Ser Asp His Gly Thr
115 120

<210> 864

<211> 127

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223

> anti-IL-6 antibody Ab28 heavy chain variable domain

<400> 864

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Lys Pro
20 25 30

Asp Glu Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
35 40 45

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

50 55 60
Trp Ile Gly Phe Ile Asn Thr Gly Gly Thr Ile Val Tyr Ala Ser Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu
85 90 95

Lys Met Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Gly Ser Tyr Val Ser Ser Gly Tyr Ala Tyr Tyr Phe Asn Val

115 120 125

<210> 865

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab28 light chain CDR 1

<400> 865

Gln Ser Ser Lys Ser Val Met Asn Asn Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 866

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab28 light chain CDR 2

<400> 866

Gly Ala Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210>

867

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab28 light chain CDR 3

<400> 867

Gln Gly Gly Tyr Thr Gly Tyr Ser Asp His Gly Thr

1 5 10

<210> 868

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab28 heavy chain CDR 1

<400> 868

Ser Tyr Pro Met Asn

1 5

<210> 869

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab28 heavy chain CDR 2

<400> 869

Phe Ile Asn Thr Gly Gly Thr Ile Val Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 870

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab28 heavy chain CDR 3

<400> 870

Gly Ser Tyr Val Ser Ser Gly Tyr Ala Tyr Tyr Phe Asn Val

1 5 10

<210> 871

<211> 372

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab28 light chain variable domain

<400> 871

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
acatttgccg ccgtgctgac ccagactcca tctcccgtgt ctgaacctgt gggaggcaca	120
gtcagcatca gttgccagtc cagtaagagt gttatgaata acaactactt agcctggtat	180
cagcagaaac cagggcagcc tcccaagctc ctgatctatg gtgcatcaa tctggcatct	240
gggggtcccat cacggttcag cggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc	300
gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtcaag gcggttatac tggttatagt	360
gatcatggga ct	372

<210> 872

<211> 381

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab28 heavy chain variable domain
 <400> 872
 atggagactg ggctgcgctg gcttctctcg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag 60
 tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc aagcctgacg aaaccctgac actcacctgc 120
 acagtctctg gaatcgacct cagtagctat ccaatgaact gggtcgcca ggctccaggg 180
 aaggggctgg aatggatcgg attcattaat actgggtgta ccatagtcta cgcgagctgg 240
 gcaaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt 300

 ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag gcagttatgt ttcacttggt 360
 tatgcctact attttaatgt c 381
 <210> 873
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab28 light chain CDR 1
 <400> 873
 cagtcagta agagtgttat gaataacaac tacttagcc 39
 <210> 874
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab28 light chain CDR 2
 <400> 874
 ggtgcatcca atctggcatc t 21

 <210> 875
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab28 light chain CDR 3
 <400> 875
 caaggcgggtt atactgggta tagtgatcat gggact 36
 <210> 876
 <211> 15
 <212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab28 heavy chain CDR 1
 <400> 876
 agctatccaa tgaac 15
 <210> 877
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab28 heavy chain CDR 2
 <400> 877
 ttcattaata ctggtggtac catagtctac gcgagctggg caaaaggc 48
 <210> 878
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab28 heavy chain CDR 3
 <400> 878
 ggcagttatg tttcatctgg ttatgcctac tattttaatg tc 42
 <210> 879
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab29 light chain variable domain
 <400> 879
 Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro
 20 25 30
 Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser
 35 40 45
 Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro
 50 55 60

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

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

<210> 880

<211> 126

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab29 heavy chain variable domain

<400> 880

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

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

<210> 881

<211> 13
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab29 light chain CDR 1
 <400> 881
 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn Trp Leu Ser
 1 5 10
 <210> 882
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab29 light chain CDR 2
 <400> 882
 Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser
 1 5
 <210> 883
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab29 light chain CDR 3
 <400> 883
 Ala Gly Gly Tyr Leu Asp Ser Val Ile
 1 5
 <210> 884
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab29 heavy chain CDR 1
 <400> 884
 Thr Tyr Ser Ile Asn
 1 5
 <210> 885
 <211> 16
 <212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab29 heavy chain CDR 2

<400> 885

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

1 5 10 15

<210> 886

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab29 heavy chain CDR 3

<400> 886

Glu Ser Gly Met Tyr Asn Glu Tyr Gly Lys Phe Asn Ile

1 5 10

<210> 887

<211> 363

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab29 light chain variable domain

<400> 887

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

acatttgccg ccgtgctgac ccagactcca tctcccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcagcatca gttgccagtc cagtcagagt gtttataata acaactgggtt atcctgggtt 180

cagcagaac cagggcagcc tccaagctc ctgatctaca aggcatccac tctggcatct 240

ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 300

gacgtgcagt gtgacgatgt tgccacttac tactgtgcgg gcggttatct tgatagtgtt 360

att 363

<210> 888

<211> 378

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab29 heavy chain variable domain

<400> 888

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag 60
 tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120
 acagtctctg gattctccct cagtacctat tcaataaact gggtcgcca ggctccaggg 180
 aagggcctgg aatggatcgg aatcattgct aatagtggta ccacattcta cgcgaaactgg 240
 gcgaaaggcc gattcacctg ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatcaccagt 300
 ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag agagtggaat gtacaatgaa 360

tatggtaaatt ttaacatc 378

<210> 889

<211> 39

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab29 light chain CDR 1

<400> 889

cagtcagtc agagtgttta taataaacac tggttatcc 39

<210> 890

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab29 light chain CDR 2

<400> 890

aaggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 891

<211> 27

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab29 light chain CDR 3

<400> 891

gcgggcgggtt atcttgatag tgttatt 27

<210> 892

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab29 heavy chain CDR 1

<400> 892
acctattcaa taaac 15
<210> 893
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab29 heavy chain CDR 2

<400> 893
atcattgcta atagtgttac cacattctac gcgaactggg cgaaaggc 48
<210> 894
<211> 39
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab29 heavy chain CDR 3

<400> 894
gagagtggaa tgtacaatga atatggtaaa tttaacatc 39
<210> 895
<211> 122
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab30 light chain variable domain

<400> 895
Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

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

Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Asp Leu Glu Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Gly Ala Thr Val Tyr Asp Ile Asp Asn Asn
115 120

<210> 896

<211> 128

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab30 heavy chain variable domain

<400> 896

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
35 40 45

Ala Tyr Ala Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Thr Ile Ile Tyr Pro Asn Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp
65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Lys Thr Ser Thr Ala Met Asp Leu
85 90 95

Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Asp Ala Glu Ser Ser Lys Asn Ala Tyr Trp Gly Tyr Phe Asn Val
115 120 125

<210> 897

<211> 11

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab30 light chain CDR 1

<400> 897

Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 898

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab30 light chain CDR 2

<400> 898

Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 899

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab30 light chain CDR 3

<400> 899

Gln Gln Gly Ala Thr Val Tyr Asp Ile Asp Asn Asn

1 5 10

<210> 900

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab30 heavy chain CDR 1

<400> 900

Ala Tyr Ala Met Ile

1 5

<210> 901

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab30 heavy chain CDR 2

<400> 901

Ile Ile Tyr Pro Asn Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 902

<211> 15

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab30 heavy chain CDR 3

<400> 902

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

1 5 10 15

<210> 903

<211> 366

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab30 light chain variable domain

<400> 903

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgcct ctgatatgac ccagactcca tctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca attgccaggc cagtgagaac atttatagct ttttggcctg gtatcagcag 180

aaaccagggc agcctcccaa gctcctgac ttcaaggctt ccactctggc atctggggtc 240

tcatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcgacctg 300

gagtgtagcg atgctgccac ttactactgt caacagggtg ctactgtgta tgatattgat 360

aataat 366

<210> 904

<211> 384

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab30 heavy chain variable domain

<400> 904

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag 60

tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120

acagtttctg gaatgcacct cagtgcctat gcaatgatct gggtcgcca ggctccaggg 180

gaggggctgg aatggatcac aatcatttat cctaattgta tcacatacta cgcgaaactgg 240
gcgaaaggcc gattcaccgt ctccaaaacc tgcaccgcga tggatctgaa aatcaccagt 300
ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag atgcagaaag tagtaagaat 360
gcttattggg gctactttaa cgtc 384

<210> 905

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab30 light chain CDR 1

<400> 905

caggccagtg agaacattta tagctttttg gcc 33

<210> 906

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab30 light chain CDR 2

<400> 906

aaggcttcca ctctggcatc t 21

<210> 907

<211> 36

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab30 light chain CDR 3

<400> 907

caacagggtg ctactgtgta tgatattgat aataat 36

<210> 908

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab30 heavy chain CDR 1

<400> 908

gcctatgcaa tgatc 15

<210> 909

<211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab30 heavy chain CDR 2
 <400> 909
 atcatttatc ctaatggtat cacatactac gcgaactggg cgaaaggc 48

<210> 910
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab30 heavy chain CDR 3
 <400> 910
 gatgcagaaa gtagtaagaa tgcttattgg ggctacttta acgtc 45

<210> 911
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab31 light chain variable domain
 <400> 911

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Ser Asp Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser
 20 25 30
 Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser
 35 40 45
 Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 50 55 60
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val
 65 70 75 80
 Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr
 85 90 95
 Ile Ser Asp Leu Glu Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

100 105 110
 Gly Ala Thr Val Tyr Asp Ile Asp Asn Asn
 115 120
 <210> 912
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab31 heavy chain variable domain
 <400> 912
 Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
 1 5 10 15
 Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
 20 25 30
 Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
 35 40 45
 Ala Tyr Ala Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu
 50 55 60
 Trp Ile Thr Ile Ile Tyr Pro Asn Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp
 65 70 75 80
 Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Lys Thr Ser Thr Ala Met Asp Leu
 85 90 95
 Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Arg Asp Ala Glu Ser Ser Lys Asn Ala Tyr Trp Gly Tyr Phe Asn Val
 115 120 125
 <210> 913
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab31 light chain CDR 1
 <400> 913
 Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 914

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab31 light chain CDR 2

<400> 914

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 915

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab31 light chain CDR 3

<400> 915

Gln Gln Gly Ala Thr Val Tyr Asp Ile Asp Asn Asn

1 5 10

<210> 916

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab31 heavy chain CDR 1

<400> 916

Ala Tyr Ala Met Ile

1 5

<210> 917

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab31 heavy chain CDR 2

<400> 917

Ile Ile Tyr Pro Asn Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 918

<211> 15

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab31 heavy chain CDR 3

<400> 918

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

1 5 10 15

<210> 919

<211> 366

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab31 light chain variable domain

<400> 919

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgcct ctgatatgac ccagactcca tcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca attgccaggc cagtgagaac atttatagct ttttggcctg gtatcagcag 180

aaaccagggc agcctcccaa gctcctgata ttcagggtct cactctggc atctggggtc 240

tcctgcgggt tcaaaggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcgacctg 300

gagtgtgacg atgctgccac ttactactgt caacagggtg ctactgtgta tgatattgat 360

aataat 366

<210> 920

<211> 384

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab31 heavy chain variable domain

<400> 920

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag 60

tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120

acagtttctg gaatcgacct cagtgcctat gcaatgatct gggccgcca ggctccaggg 180

gaggggctgg aatggatcac aatcatttat cctaattgta tcacatacta cggaactgg 240

gcgaaggcc gattcaccgt ctccaaaacc tcgaccgga tggatctgaa aatcaccagt 300

ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag atgcagaaag tagtaagaat 360

gcttattggg gctactttaa cgtc 384

<210> 921

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab31 light chain CDR 1

<400> 921

caggccagtg agaacattta tagctttttg gcc 33

<210> 922

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab31 light chain CDR 2

<400> 922

agggcttcca ctctggcatc t 21

<210> 923

<211> 36

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab31 light chain CDR 3

<400> 923

caacagggtg ctactgtgta tgatattgat aataat 36

<210> 924

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab31 heavy chain CDR 1

<400> 924

gcctatgcaa tgatc 15

<210> 925

<211> 48

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab31 heavy chain CDR 2

<400> 925

atcatttatc ctaatggat cacatactac gcgaactggg cgaaaggc

48

<210> 926

<211> 45

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab31 heavy chain CDR 3

<400> 926

gatgcagaaa gtagtaagaa tgcttattgg ggctacttta acgtc

45

<210> 927

<211> 124

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab32 light chain variable domain

<400> 927

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Ile Glu Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

His Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly

65 70 75 80

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu

85 90 95

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

100 105 110

Gly Tyr Lys Ser Asp Ser Asn Asp Gly Asp Asn Val

115 120

<210> 928

<211> 123

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab32 heavy chain variable domain

<400> 928

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Met Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala

100 105 110

Arg Gly His Pro Gly Leu Gly Ser Gly Asn Ile

115 120

<210> 929

<211> 12

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab32 light chain CDR 1

<400> 929

Gln Ala Ser Glu Ser Val Phe Asn Asn Met Leu Ser

1 5 10

<210> 930

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab32 light chain CDR 2

<400> 930

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser

1 5

<210> 931

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab32 light chain CDR 3

<400> 931

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

1 5 10

<210> 932

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab32 heavy chain CDR 1

<400> 932

Arg Asn Ser Ile Thr

1 5

<210> 933

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab32 heavy chain CDR 2

<400> 933

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

1 5 10 15

<210> 934

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab32 heavy chain CDR 3

<400>

> 934

Gly His Pro Gly Leu Gly Ser Gly Asn Ile

1 5 10

<210> 935

<211> 372

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab32 light chain variable domain

<400> 935

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccagggtgcc	60
acatttgcca ttgaaatgac ccagactcca tccccctgt ctgccgtgt gggaggcaca	120
gtcaccatca attgccaggc cagtgcaggt gttttaata atatgttacc ctggtatcag	180
cagaaaccag ggcactctcc taagctcctg atctatgatg catccgatct ggcatctggg	240

gtcccatcgc ggttcaaagg cagtggatct gggacacagt tcactctcac catcagtggc	300
gtggagtgtg acgatgctgc cacttactat tgtgcagggt ataaaagtga tagtaaatgat	360
ggcgataatg tt	372

<210> 936

<211> 369

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab32 heavy chain variable domain

<400> 936

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag	60
tcgctggagg agtcgggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc	120

acagtctctg gattctccct caacaggaat tcaataacct gggtcgcca ggctccaggg	180
gaggggctgg aatggatcgg aatcattact ggtagtggtg gaacgtacta cgcgaaactgg	240
gcaaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt	300
ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag gccatcctgg tcttggtagt	360
ggtaacatc	369

<210> 937

<211> 36

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab32 light chain CDR 1

<400>

> 937

caggccagtg agagtgtttt taataatatg ttatcc 36

<210> 938

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab32 light chain CDR 2

<400> 938

gatgcatccg atctggcatc t 21

<210> 939

<211> 39

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab32 light chain CDR 3

<400> 939

gcagggtata aaagtgatag taatgatggc gataatgtt 39

<210> 940

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab32 heavy chain CDR 1

<400> 940

aggaattcaa taacc 15

<210> 941

<211> 48

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab32 heavy chain CDR 2

<400> 941

atcattactg gtagtggtag aacgtactac gcgaactggg caaaaggc 48

<210> 942

<211> 30

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab32 heavy chain CDR 3

<400> 942

ggccatcctg gtcttggtag tggtaacatc

30

<210> 943

<211> 121

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab33 light chain variable domain

<400> 943

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu

85 90 95

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

100 105 110

Gly Tyr Tyr Ser Gly Pro Ile Ile Thr

115 120

<210> 944

<211> 122

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab33 heavy chain variable domain

<400> 944

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

Trp Ile Gly Ile Ile Tyr Ala Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

100 105 110

Ala Arg Gly Thr Phe Asp Gly Tyr Glu Leu

115 120

<210> 945

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab33 light chain CDR 1

<400> 945

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 946

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab33 light chain CDR 2

<400> 946

Thr Ala Ser Ser Leu Ala Ser

1 5

<210> 947

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab33 light chain CDR 3

<400> 947

Gln Gly Tyr Tyr Ser Gly Pro Ile Ile Thr

1 5 10

<210> 948

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab33 heavy chain CDR 1

<400> 948

Asn Tyr Tyr Ile Gln

1 5

<210> 949

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab33 heavy chain CDR 2

<400> 949

Ile Ile Tyr Ala Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Asn Gly

1 5 10 15

<210> 950

<211> 8

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab33 heavy chain CDR 3

<400> 950

Gly Thr Phe Asp Gly Tyr Glu Leu

1 5

<210> 951

<211> 363

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab33 light chain variable domain

<400> 951

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
acatttgcgc aagtgcctgac ccagactgca tcgtccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca	120
gtcaccatca attgccagtc cagtcagagt gttataata actacttata ctggtatcag	180
cagaaaccag ggcagcctcc caagctcctg atctatactg catccagcct ggcacatctggg	240
gtcccatcgc ggttcaaagg cagtggatct gggacacagt tcactctcac catcagcgaa	300
gtgcagtgtg acgatgctgc cacttactac tgtcaaggct attatagtgg tcctataatt	360

act 363

<210> 952

<211> 366

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab33 heavy chain variable domain

<400> 952

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag	60
tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc	120
acagcctctg gattctcct caataactac tacatacaat gggtcgcca ggcctcaggg	180
gaggggctgg aatggatcgg gatcatttat gctgggtgta gcgcatacta cgcgacctgg	240
gcaaacggcc gattcacat cgccaaaacc tcgtcgacca cggtggatct gaagatgacc	300
agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagggacatt tgatggttat	360
gagttg	366

<210> 953

<211> 36

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab33 light chain CDR 1

<400> 953	
cagtcaggc agagtgttta taataactac ttatcc	36
<210> 954	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab33 light chain CDR 2	
<400> 954	
actgcatcca gcctggcatc t	21
<210> 955	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab33 light chain CDR 3	
<400> 955	
caaggctatt atagtgtgcc tataattact	30
<210> 956	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab33 heavy chain CDR 1	
<400> 956	
aactactaca taca	15
<210> 957	
<211> 48	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab33 heavy chain CDR 2	
<400> 957	
atcatttatg ctggtggttag cgcatactac gcgacctggg caaacggc	48
<210> 958	
<211> 24	
<212> DNA	

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab33 heavy chain CDR 3

<400> 958

gggacatttg atggttatga gttg

24

<210> 959

<211> 122

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab34 light chain variable domain

<400> 959

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ser Val Pro Val Gly Asp Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser

35 40 45

Glu Ser Val Tyr Ser Asn Asn Leu Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

100 105 110

Gln Gly Tyr Tyr Ser Gly Val Ile Asn Ser

115 120

<210> 960

<211> 124

<212>

> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab34 heavy chain variable domain

<400> 960

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

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

Arg Ile Leu Ile Val Ser Tyr Gly Ala Phe Thr Ile
 115 120

<210> 961

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab34 light chain CDR 1

<400> 961

Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Ser Asn Asn Leu Leu Ser

1 5 10

<210> 962

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab34 light chain CDR 2

<400> 962

Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 963
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab34 light chain CDR 3
 <400> 963
 Gln Gly Tyr Tyr Ser Gly Val Ile Asn Ser
 1 5 10
 <210> 964
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab34 heavy chain CDR 1
 <400> 964
 Ser Tyr Phe Met Ser
 1 5
 <210> 965
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223>
 > anti-IL-6 antibody Ab34 heavy chain CDR 2
 <400> 965
 Phe Ile Asn Pro Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Ser Gly
 1 5 10 15
 <210> 966
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab34 heavy chain CDR 3
 <400> 966
 Ile Leu Ile Val Ser Tyr Gly Ala Phe Thr Ile
 1 5 10
 <210> 967
 <211> 366

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab34 light chain variable domain

<400> 967

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
acatttgccc aagtgtctgac ccagactcca tccctgtgt ctgtccctgt gggagacaca	120
gtcaccatca gttgccagtc cagtgtgagc gtttatagta ataacctctt atcctggtat	180
cagcagaaac cagggcagcc tcccaagtc ctgatctaca gggcatccaa tctggcatct	240
ggtgtcccat cgcggttcaa aggcagtga tctgggacac agttcactct caccatcagc	300
ggcgcacagt gtgacgatgc tgccacttac tactgtcaag gctattatag tgggtgcatt	360
aatagt	366

<210> 968

<211> 372

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab34 heavy chain variable domain

<400> 968

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgtcag	60
tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc	120
acagtgtctg gattctccct cagtgtctac ttcattgagct gggtcgcca ggctccaggg	180
gaggggctgg aatacatcgg attcattaat cctgggtgta gcgcatacta cgcgagctgg	240
gcgagtgccc gactcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tagatctgaa aatcaccagt	300
ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagga ttcttattgt ttcttatgga	360
gcctttacca tc	372

<210> 969

<211> 39

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab34 light chain CDR 1

<400> 969

cagtccagtg agagcgttta tagtaataac ctcttatcc	39
--------------------------------------------	----

<210> 970

<211> 21
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab34 light chain CDR 2
 <400> 970
 agggcatcca atctggcatc t 21

<210> 971
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab34 light chain CDR 3
 <400> 971
 caaggctatt atagtgggtgt cattaatagt 30

<210> 972
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab34 heavy chain CDR 1
 <400> 972
 agctacttca tgagc 15

<210> 973
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab34 heavy chain CDR 2
 <400> 973
 ttcattaatc ctggtggtag cgcatactac gcgagctggg cgagtggc 48

<210> 974
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <220><223> anti-IL-6 antibody Ab34 heavy chain CDR 3
 <400> 974

attcttattg tttcttatgg agcctttacc atc

33

<210> 975

<211> 122

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab35 light chain variable domain

<400> 975

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

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

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

<210> 976

<211> 128

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab35 heavy chain variable domain

<400> 976

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

1	5	10	15
Val	Gln	Cys	Gln
Ser	Leu	Glu	Glu
Ser	Gly	Gly	Arg
Leu	Val	Thr	Pro

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

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

<210> 977

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab35 light chain CDR 1

<400> 977

Gln Ala Thr Glu Ser Ile Gly Asn Glu Leu Ser

1 5 10

<210> 978

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab35 light chain CDR 2

<400> 978

Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 979

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab35 light chain CDR 3

<400> 979

Gln Gln Gly Tyr Ser Ser Ala Asn Ile Asp Asn Ala

1 5 10

<210> 980

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab35 heavy chain CDR 1

<400> 980

Lys Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 981

<211> 17

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab35 heavy chain CDR 2

<400> 981

Tyr Ile Asp Ser Thr Thr Val Asn Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 982

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab35 heavy chain CDR 3

<400> 982

Gly Ser Thr Tyr Phe Thr Asp Gly Gly His Arg Leu Asp Leu

1 5 10

<210> 983

<211> 366

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab35 light chain variable domain

<400> 983

atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggtctctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgtgcct atgatatgac ccagactcca gcctctgtgg aggtagctgt gggaggcaca 120

gtcaccatca agtgccaggc cactgagagc attggcaatg agttatcctg gtatcagcag 180

aaaccagggc aggtcctcaa gctcctgac tattctgcat ccactctggc atctggggtc 240

ccatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acacagtcca ctctcaccat caccggcgtg 300

gagtgtgatg atgctgccac ttactactgt caacagggtt atagtagtgc taatattgat 360

aatgct 366

<210> 984

<211> 384

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab35 heavy chain variable domain

<400> 984

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccagtgtcag 60

tcgctggagg agtccggggg tcgctgggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120

accgtctctg gattctccct cagtaagtac tacatgagct gggtccgcca ggctccagag 180

aaggggctga aatacatcgg atacattgat agtactactg ttaatacata ctacgcgacc 240

tggcgagag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggatgatct gaagatcacc 300

agtccgacaa gtgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaggaagtac ttattttact 360

gatggaggcc atcggttgga tctc 384

<210> 985

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab35 light chain CDR 1

<400> 985

caggccactg agagcattgg caatgagtta tcc 33

<210> 986

<211> 21

<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab35 light chain CDR 2	
<400> 986	
tctgcatcca ctctggcatc t	21
<210> 987	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab35 light chain CDR 3	
<400> 987	
caacagggtt atagtagtgc taatattgat aatgct	36
<210> 988	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab35 heavy chain CDR 1	
<400> 988	
aagtactaca tgagc	15
<210> 989	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab35 heavy chain CDR 2	
<400> 989	
tacattgata gtactactgt taatacatatc tacgcgacct gggcgagagg c	51
<210> 990	
<211> 42	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab35 heavy chain CDR 3	
<400> 990	
ggaagtactt attttactga tggaggccat cggttggatc tc	42

<210> 991

<211> 122

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab36 light chain variable domain

<400> 991

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser

20 25 30

Val Glu Val Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Thr

35 40 45

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

50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val

65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr

85 90 95

Ile Thr Gly Val Glu Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

100 105 110

Gly Tyr Ser Ser Ala Asn Ile Asp Asn Ala

115 120

<210> 992

<211> 124

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab36 heavy chain variable domain

<400> 992

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

20 25 30

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

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Lys Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu
 85 90 95
 Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Arg Ile Leu Ile Val Ser Tyr Gly Ala Phe Thr Ile
 115 120

<210> 993

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab36 light chain CDR 1

<400> 993

Gln Ala Thr Glu Ser Ile Gly Asn Glu Leu Ser

1 5 10

<210> 994

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab36 light chain CDR 2

<400> 994

Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 995

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab36 light chain CDR 3

<400> 995

Gln Gln Gly Tyr Ser Ser Ala Asn Ile Asp Asn Ala

1 5 10

<210> 996

<211> 5

<212>

PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab36 heavy chain CDR 1

<400> 996

Thr Tyr Asn Met Gly

1 5

<210> 997

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab36 heavy chain CDR 2

<400> 997

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

1 5 10 15

<210> 998

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab36 heavy chain CDR 3

<400> 998

Ile Leu Ile Val Ser Tyr Gly Ala Phe Thr Ile

1 5 10

<210> 999

<211> 366

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<220><223> anti-IL-6 antibody Ab36 light chain variable domain

<400> 999

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
agatgtgcct atgatatgac ccagactcca gcctctgtgg aggtagctgt gggaggcaca	120
gtcaccatca agtgccaggc cactgagagc attggcaatg agttatctg gtatcagcag	180
aaaccagggc aggtcccaa gctcctgac tattctgcat ccactctggc atctggggtc	240
ccatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acacagtcca ctctcacat caccggcgtg	300
gagtgtgatg atgctgccac ttactactgt caacagggtt atagtagtgc taatattgat	360
aatgct	366
<210> 1000	
<211> 372	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab36 heavy chain variable domain	
<400> 1000	
atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtt ccagtgtcag	60
tcgctggagg agtccggggg tcgcctggta acgcctggga caccctgac actcacctgc	120
acagtctctg gattctcct cagtacctac aacatgggct gggtcgcca ggctccaggg	180
aaggggctgg aatggatcgg aagtattact attgatggtc gcacatacta cgcgagctgg	240
gcgaaaggcc gattcacctg ctccaaaagc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt	300
ctgacaaccg gggacacggc cacctatttc tgtgccagga ttcttattgt ttcttatggg	360
gcctttacca tc	372
<210> 1001	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab36 light chain CDR 1	
<400>	
> 1001	
caggccactg agagcattgg caatgagtta tcc	33
<210> 1002	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab36 light chain CDR 2	

<400> 1002	
tctgcatcca ctctggcatc t	21
<210> 1003	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab36 light chain CDR 3	
<400> 1003	
caacagggtt atagtagtgc taatattgat aatgct	36
<210> 1004	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab36 heavy chain CDR 1	
<400> 1004	
acctacaaca tgggc	15
<210> 1005	
<211> 48	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223> anti-IL-6 antibody Ab36 heavy chain CDR 2	
<400> 1005	
agtattacta ttgatggtcg cacatactac gcgagctggg cgaaaggc	48
<210> 1006	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<220><223>	
> anti-IL-6 antibody Ab36 heavy chain CDR 3	
<400> 1006	
attcttattg tttcttatgg ggcctttacc atc	33
<210> 1007	
<211> 105	
<212> PRT	

<213> Artificial Sequence

<220><223> Kappa constant domain of Ab1

<400> 1007

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 1008

<211> 315

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Kappa constant domain of Ab1

<400> 1008

gtggctgcac catctgtctt catcttcccg ccatctgatg agcagttgaa atctggaact 60

gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc tatccagag aggccaaagt acagtggaag 120

gtggataacg cctccaatc gggtaactcc caggagagtg tcacagagca ggacagcaag 180

gacagcacct acagcctcag cagcacctg acgtgagca aagcagacta cgagaaacac 240

aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc 300

aacaggggag agtgt 315

<210> 1009

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gamma-1 constant domain of Ab1

<400> 1009

```

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

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

           100          105          110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
           115          120          125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
           130          135          140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145          150          155          160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

           165          170          175
Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
           180          185          190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
           195          200          205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
           210          215          220

```

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 1010

<211> 990

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gamma-1 constant domain of Ab1

<400> 1010

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg 120

tggaactcag gcgcctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtctct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgcctcca gcagcttggg caccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccc ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tctcttccc ccaaaaacc aaggacacce tcatgatctc ccgaccct 420

gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagcccg agaaccacag gtgtacacc tgcccccac cgggaggag 720
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg 840
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacag 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 1011

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1011

Val Pro Pro Gly Glu Asp Ser Lys Asp Val Ala Ala Pro His Arg

1 5 10 15

<210> 1012

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1012

Gly Glu Asp Ser Lys Asp Val Ala Ala Pro His Arg Gln Pro Leu

1 5 10 15

<210> 1013

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1013

Ser Lys Asp Val Ala Ala Pro His Arg Gln Pro Leu Thr Ser Ser

1 5 10 15

<210> 1014

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1014

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

1 5 10 15

<210> 1015

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1015

Pro His Arg Gln Pro Leu Thr Ser Ser Glu Arg Ile Asp Lys Gln

1 5 10 15

<210> 1016

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1016

Gln Pro Leu Thr Ser Ser Glu Arg Ile Asp Lys Gln Ile Arg Tyr

1 5 10 15

<210> 1017

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1017

Thr Ser Ser Glu Arg Ile Asp Lys Gln Ile Arg Tyr Ile Leu Asp

1 5 10 15

<210> 1018

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1018

Glu Arg Ile Asp Lys Gln Ile Arg Tyr Ile Leu Asp Gly Ile Ser

1 5 10 15

<210> 1019

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1019

Asp Lys Gln Ile Arg Tyr Ile Leu Asp Gly Ile Ser Ala Leu Arg

1 5 10 15

<210> 1020

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1020

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

1 5 10 15

<210> 1021

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1021

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

1 5 10 15

<210> 1022

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1022

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

1 5 10 15

<210> 1023

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1023

Ala Leu Arg Lys Glu Thr Cys Asn Lys Ser Asn Met Cys Glu Ser

1 5 10 15

<210> 1024

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1024

Lys Glu Thr Cys Asn Lys Ser Asn Met Cys Glu Ser Ser Lys Glu

1 5 10 15

<210> 1025

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1025

Cys Asn Lys Ser Asn Met Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala

1 5 10 15

<210> 1026

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1026

Ser Asn Met Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn Asn

1 5 10 15

<210> 1027

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1027

Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn Asn Leu Asn Leu

1 5 10 15

<210> 1028

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1028

Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn Asn Leu Asn Leu Pro Lys Met

1 5 10 15

<210> 1029

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1029

Ala Leu Ala Glu Asn Asn Leu Asn Leu Pro Lys Met Ala Glu Lys

1 5 10 15

<210> 1030

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1030

Glu Asn Asn Leu Asn Leu Pro Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys

1 5 10 15

<210> 1031

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1031

Leu Asn Leu Pro Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser

1 5 10 15

<210> 1032

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1032

Pro Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser Gly Phe Asn

1 5 10 15

<210> 1033

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1033

Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser Gly Phe Asn Glu Glu Thr

1 5 10 15

<210> 1034

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1034

Asp Gly Cys Phe Gln Ser Gly Phe Asn Glu Glu Thr Cys Leu Val

1 5 10 15

<210> 1035

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1035

Phe Gln Ser Gly Phe Asn Glu Glu Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile

1 5 10 15

<210> 1036

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1036

Gly Phe Asn Glu Glu Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu

1 5 10 15

<210> 1037

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1037

Glu Glu Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu Leu Glu Phe

1 5 10 15

<210> 1038

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1038

Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu Leu Glu Phe Glu Val Tyr

1 5 10 15

<210> 1039

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1039

Lys Ile Ile Thr Gly Leu Leu Glu Phe Glu Val Tyr Leu Glu Tyr

1 5 10 15

<210> 1040

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1040

Thr Gly Leu Leu Glu Phe Glu Val Tyr Leu Glu Tyr Leu Gln Asn

1 5 10 15

<210> 1041

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1041

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

1 5 10 15

<210> 1042

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1042

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

1 5 10 15

<210> 1043

<211> 15

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1043
 Leu Glu Tyr Leu Gln Asn Arg Phe Glu Ser Ser Glu Glu Gln Ala
 1 5 10 15
 <210> 1044
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1044
 Leu Gln Asn Arg Phe Glu Ser Ser Glu Glu Gln Ala Arg Ala Val
 1 5 10 15
 <210> 1045
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1045
 Arg Phe Glu Ser Ser Glu Glu Gln Ala Arg Ala Val Gln Met Ser
 1 5 10 15
 <210> 1046
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1046
 Ser Ser Glu Glu Gln Ala Arg Ala Val Gln Met Ser Thr Lys Val
 1 5 10 15
 <210> 1047
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1047
 Glu Gln Ala Arg Ala Val Gln Met Ser Thr Lys Val Leu Ile Gln
 1 5 10 15

<210> 1048
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1048
 Arg Ala Val Gln Met Ser Thr Lys Val Leu Ile Gln Phe Leu Gln
 1 5 10 15
 <210> 1049
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1049
 Gln Met Ser Thr Lys Val Leu Ile Gln Phe Leu Gln Lys Lys Ala
 1 5 10 15
 <210> 1050
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1050
 Thr Lys Val Leu Ile Gln Phe Leu Gln Lys Lys Ala Lys Asn Leu
 1 5 10 15
 <210> 1051
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1051
 Leu Ile Gln Phe Leu Gln Lys Lys Ala Lys Asn Leu Asp Ala Ile
 1 5 10 15
 <210> 1052
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1052
 Phe Leu Gln Lys Lys Ala Lys Asn Leu Asp Ala Ile Thr Thr Pro

1 5 10 15

<210> 1053

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1053

Lys Lys Ala Lys Asn Leu Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp Pro Thr

1 5 10 15

<210> 1054

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1054

Lys Asn Leu Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp Pro Thr Thr Asn Ala

1 5 10 15

<210> 1055

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1055

Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp Pro Thr Thr Asn Ala Ser Leu Leu

1 5 10 15

<210> 1056

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1056

Thr Thr Pro Asp Pro Thr Thr Asn Ala Ser Leu Leu Thr Lys Leu

1 5 10 15

<210> 1057

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1057

Asp Pro Thr Thr Asn Ala Ser Leu Leu Thr Lys Leu Gln Ala Gln

1 5 10 15

<210> 1058

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1058

Thr Asn Ala Ser Leu Leu Thr Lys Leu Gln Ala Gln Asn Gln Trp

1 5 10 15

<210> 1059

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1059

Ser Leu Leu Thr Lys Leu Gln Ala Gln Asn Gln Trp Leu Gln Asp

1 5 10 15

<210> 1060

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1060

Thr Lys Leu Gln Ala Gln Asn Gln Trp Leu Gln Asp Met Thr Thr

1 5 10 15

<210> 1061

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1061

Gln Ala Gln Asn Gln Trp Leu Gln Asp Met Thr Thr His Leu Ile

1 5 10 15

<210> 1062

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1062

Asn Gln Trp Leu Gln Asp Met Thr Thr His Leu Ile Leu Arg Ser

1 5 10 15

<210> 1063

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1063

Leu Gln Asp Met Thr Thr His Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys Glu

1 5 10 15

<210> 1064

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1064

Met Thr Thr His Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys Glu Phe Leu Gln

1 5 10 15

<210> 1065

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1065

His Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys Glu Phe Leu Gln Ser Ser Leu

1 5 10 15

<210> 1066

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1066

Leu Arg Ser Phe Lys Glu Phe Leu Gln Ser Ser Leu Arg Ala Leu

1 5 10 15

<210> 1067

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1067

Phe Lys Glu Phe Leu Gln Ser Ser Leu Arg Ala Leu Arg Gln Met

1

5

10

15