



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0068990
(43) 공개일자 2018년06월22일

| | |
|-------------------------------|--|
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.) | (71) 출원인 |
| C07K 16/28 (2006.01) | 포텐자 테라퓨티스, 인코포레이티드 미국, 매사추세츠 02138, 케임브리지, 스위트 210, 매사추세츠 애비뉴 1030 |
| (52) CPC특허분류 | (72) 발명자 |
| C07K 16/2803 (2013.01) | 히클린, 다니엘 미국, 매사추세츠 02138, 케임브리지, 스위트 210, 매사추세츠 애비뉴 1030 |
| A61K 2039/505 (2013.01) | 원스턴, 월리엄 미국, 매사추세츠 02138, 케임브리지, 스위트 210, 매사추세츠 애비뉴 1030 (뒷면에 계속) |
| (21) 출원번호 10-2018-7011720 | (74) 대리인 |
| (22) 출원일자(국제) 2016년09월29일 | 김영철, 김순영 |
| 심사청구일자 없음 | |
| (85) 번역문제출일자 2018년04월25일 | |
| (86) 국제출원번호 PCT/US2016/054484 | |
| (87) 국제공개번호 WO 2017/059095 | |
| 국제공개일자 2017년04월06일 | |
| (30) 우선권주장 | |
| 62/235,990 2015년10월01일 미국(US) | |

전체 청구항 수 : 총 98 항

(54) 발명의 명칭 항-TIGIT 항체-결합 단백질 및 이의 사용 방법

(57) 요 약

본 명세서에서 TIGIT 및 그의 아이소폼 및 상동체에 선택적으로 결합하는 항원-결합 단백질(ABP), 및 ABP를 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 ABP를 이용하는 방법, 예컨대 치료 및 진단 방법이 제공된다.

대 표 도 - 도1a

| | |
|-----------------------------|--|
| 인간 \TIGIT\NP_776160.2 | 10 20 30 40 50 |
| 사이노몰거스\TIGIT\XP_005548157.1 | -----MMTGTIETTGNISAEKGGSIILQCHLSSTTAQVTQVNWEQQDQ- |
| 마우스\TIGIT\NP_001139797.1 | -----K.....V.....M.....H.HS |
| 래트\TIGIT\XP_008766987.1 | AFLATGATA...D.KR....E.V....F.D.E....D.K....- |
| 클러스털 컨센서스 | AFLAAGATA..M..K.....E...VV....F..D..E.....R..- |
| | :***: :*.*: ***: :***: :* *:***: :* :*:* |
| 인간 \TIGIT\NP_776160.2 | 60 70 80 90 100 |
| 사이노몰거스\TIGIT\XP_005548157.1 | LLAICNADLGWHISPSFKDRVAPGPGLGLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYP |
| 마우스\TIGIT\NP_001139797.1 |R..E.....Y.A.....M.....T..... |
| 래트\TIGIT\XP_008766987.1 |YSV.....VASV.S...V...S...F....M.....T..... |
| 클러스털 컨센서스 |VYSV.....YVPSV.S...V...S...F....T.....T..... |
| | ***: :*.*: ***: :***: :* *:***: :* :*:* |
| 인간 \TIGIT\NP_776160.2 | 110 120 |
| 사이노몰거스\TIGIT\XP_005548157.1 | DGTYTGRIFLEVLESSVAEHGARFQIP |
| 마우스\TIGIT\NP_001139797.1 |R.....S..... |
| 래트\TIGIT\XP_008766987.1 | G.I.K.....K.Q.....QFQTAP--- |
| 클러스털 컨센서스 | ..I.K.....K.Q....AH-FQIA--- |
| | * * :***: :* *:* |

(52) CPC특허분류

A61K 2039/572 (2013.01)

C07K 2317/21 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/33 (2013.01)

C07K 2317/55 (2013.01)

C07K 2317/56 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

세이엘-듀건, 신시아

미국, 매사추세츠 02138, 케임브리지, 스위트 210,

매사추세츠 애비뉴 1030

닐슨, 넬스 피.

미국, 매사추세츠 02138, 케임브리지, 스위트 210,

매사추세츠 애비뉴 1030

명세서

청구범위

청구항 1

다음의 6가지 CDR 서열을 포함하는 인간 TIGIT(hTIGIT; 서열번호 1)에 특이적으로 결합하는, 단리된 항원 결합 단백질(antigen binding protein: ABP):

- (a) 서열 A-R-D-G-V-L-X₁-L-N-K-R-S-F-D-I를 갖는 CDR-H3(X₁은 A 또는 T임)(서열번호 128);
- (b) 서열 S-I-Y-Y-S-G-X₂-T-Y-Y-N-P-S-L-K-S를 갖는 CDR-H2(X₂는 S, Q 또는 G임)(서열번호 129);
- (c) 서열 G-S-I-X₃-S-G-X₄-Y-Y-W-G를 갖는 CDR-H1(X₃은 E 또는 A이고, X₄는 L, V 또는 S임)(서열번호 130);
- (d) 서열 QQHTVRPPLT를 갖는 CDR-L3(서열번호 64);
- (e) 서열 GASSRAT를 갖는 CDR-L2(서열번호 68); 및
- (f) 서열 RASQSVSSSYLA를 갖는 CDR-L1(서열번호 71).

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 ABP는,

- (a) 서열번호 32의 CDR-H3, 서열번호 40의 CDR-H2, 서열번호 54의 CDR-H1, 서열번호 64의 CDR-L3, 서열번호 68의 CDR-L2 및 서열번호 71의 CDR-L1;
- (b) 서열번호 31의 CDR-H3, 서열번호 40의 CDR-H2, 서열번호 54의 CDR-H1, 서열번호 64의 CDR-L3, 서열번호 68의 CDR-L2 및 서열번호 71의 CDR-L1;
- (c) 서열번호 31의 CDR-H3, 서열번호 39의 CDR-H2, 서열번호 51의 CDR-H1, 서열번호 64의 CDR-L3, 서열번호 68의 CDR-L2 및 서열번호 71의 CDR-L1;
- (d) 서열번호 31의 CDR-H3, 서열번호 40의 CDR-H2, 서열번호 52의 CDR-H1, 서열번호 64의 CDR-L3, 서열번호 68의 CDR-L2 및 서열번호 71의 CDR-L1; 또는
- (e) 서열번호 31의 CDR-H3, 서열번호 41의 CDR-H2, 서열번호 53의 CDR-H1, 서열번호 64의 CDR-L3, 서열번호 68의 CDR-L2 및 서열번호 71의 CDR-L1

을 포함하는, ABP.

청구항 3

제2항에 있어서,

- (a) 제2항 (a)의 ABP는 서열번호 13의 V_H 서열 및 서열번호 26의 V_L 서열을 포함하거나;
- (b) 제2항 (b)의 ABP는 서열번호 12의 V_H 서열 및 서열번호 26의 V_L 서열을 포함하거나;
- (c) 제2항 (a)의 ABP는 서열번호 14의 V_H 서열 및 서열번호 26의 V_L 서열을 포함하거나;
- (d) 제2항 (a)의 ABP는 서열번호 15의 V_H 서열 및 서열번호 26의 V_L 서열을 포함하거나;
- (e) 제2항 (c)의 ABP는 서열번호 9의 V_H 서열 및 서열번호 26의 V_L 서열을 포함하거나;
- (f) 제2항 (d)의 ABP는 서열번호 10의 V_H 서열 및 서열번호 26의 V_L 서열을 포함하며; 또는
- (g) 제2항 (e)의 ABP는 서열번호 11의 V_H 서열 및 서열번호 26의 V_L 서열을 포함하는, ABP.

청구항 4

제3항에 있어서,

- (a) 제3항 (a)의 ABP는 (i) 서열번호 99의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 100의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄를 포함하거나;
- (b) 제3항 (b)의 ABP는 (i) 서열번호 97의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 98의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄를 포함하거나;
- (c) 제3항 (c)의 ABP는 (i) 서열번호 101의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 102의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄를 포함하거나;
- (d) 제3항 (d)의 ABP는 (i) 서열번호 103의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 104의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄를 포함하거나;
- (e) 제3항 (e)의 ABP는 (i) 서열번호 90의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 91의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄를 포함하거나;
- (f) 제3항 (f)의 ABP는 (i) 서열번호 93의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 94의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄를 포함하거나; 또는
- (g) 제3항 (g)의 ABP는 (i) 서열번호 95의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 96의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄를 포함하는, ABP.

청구항 5

다음의 6가지 CDR 서열을 포함하는 인간 TIGIT(hTIGIT; 서열번호 1)에 특이적으로 결합하는, 단리된 항원 결합 단백질(ABP):

- (a) 서열 A-R-D-A-N-Y-Y-G-X₁-A-W-A-F-D-P를 갖는 CDR-H3(X₁는 S 또는 G임)(서열번호 131);
- (b) 서열 S-I-Y-Y-S-G-X₂-T-F-Y-N-P-S-L-K-X₃를 갖는 CDR-H2(X₂는 S 또는 A이고, X₃는 S 또는 G임)(서열번호 132);
- (c) 서열 G-S-I-X₄-S-X₅-X₆-X₇-Y-W-G를 갖는 CDR-H1(X₄는 S 또는 T이고, X₅는 S 또는 T이며, X₆는 S 또는 K이고, 그리고 X₇는 H 또는 Y임)(서열번호 133);
- (d) 서열 QQHFNLP를 갖는 CDR-L3(서열번호 63);
- (e) 서열 DASNRAT를 갖는 CDR-L2(서열번호 67); 및
- (f) 서열 RASQSVSSYLA를 갖는 CDR-L1(서열번호 70).

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 ABP는,

- (a) 서열번호 29의 CDR-H3, 서열번호 37의 CDR-H2, 서열번호 49의 CDR-H1, 서열번호 63의 CDR-L3, 서열번호 67의 CDR-L2 및 서열번호 70의 CDR-L1;
- (b) 서열번호 30의 CDR-H3, 서열번호 37의 CDR-H2, 서열번호 50의 CDR-H1, 서열번호 63의 CDR-L3, 서열번호 67의 CDR-L2 및 서열번호 70의 CDR-L1;
- (c) 서열번호 29의 CDR-H3, 서열번호 38의 CDR-H2, 서열번호 50의 CDR-H1, 서열번호 63의 CDR-L3, 서열번호 67의 CDR-L2 및 서열번호 70의 CDR-L1;
- (d) 서열번호 29의 CDR-H3, 서열번호 36의 CDR-H2, 서열번호 48의 CDR-H1, 서열번호 63의 CDR-L3, 서열번호 67의 CDR-L2 및 서열번호 70의 CDR-L1; 또는
- (e) 서열번호 29의 CDR-H3, 서열번호 37의 CDR-H2, 서열번호 50의 CDR-H1, 서열번호 63의 CDR-L3, 서열번호 67의 CDR-L2 및 서열번호 70의 CDR-L1

을 포함하는, ABP.

청구항 7

제6항에 있어서,

- (a) 제6항 (a)의 ABP는 서열번호 5의 V_H 서열 및 서열번호 25의 V_L 서열을 포함하거나;
- (b) 제6항 (b)의 ABP는 서열번호 7의 V_H 서열 및 서열번호 25의 V_L 서열을 포함하거나;
- (c) 제6항 (c)의 ABP는 서열번호 8의 V_H 서열 및 서열번호 25의 V_L 서열을 포함하거나;
- (d) 제6항 (d)의 ABP는 서열번호 4의 V_H 서열 및 서열번호 25의 V_L 서열을 포함하거나; 또는
- (e) 제6항 (e)의 ABP는 서열번호 6의 V_H 서열 및 서열번호 25의 V_L 서열을 포함하는, ABP.

청구항 8

제7항에 있어서,

- (a) 제7항 (a)의 ABP는 (i) 서열번호 82의 중쇄 및 서열번호 81의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 83의 중쇄 및 서열번호 81의 경쇄를 포함하거나;
- (b) 제7항 (b)의 ABP는 (i) 서열번호 86의 중쇄 및 서열번호 81의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 87의 중쇄 및 서열번호 81의 경쇄를 포함하거나;
- (c) 제7항 (c)의 ABP는 (i) 서열번호 88의 중쇄 및 서열번호 81의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 89의 중쇄 및 서열번호 81의 경쇄를 포함하거나;
- (d) 제7항 (d)의 ABP는 (i) 서열번호 79의 중쇄 및 서열번호 81의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 80의 중쇄 및 서열번호 81의 경쇄를 포함하거나; 또는
- (e) 제7항 (e)의 ABP는 (i) 서열번호 84의 중쇄 및 서열번호 81의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 85의 중쇄 및 서열번호 81의 경쇄를 포함하는, ABP.

청구항 9

다음의 6가지 CDR 서열을 포함하는 인간 TIGIT(hTIGIT; 서열번호 1)에 특이적으로 결합하는, 단리된 항원 결합 단백질(ABP):

- (a) 서열 A-R-G-G-R-T-T-W-I-G-A-X₁-D-I를 갖는 CDR-H3(X₁는 F 또는 L임)(서열번호 134);
- (b) 서열 I-I-N-P-S-X₂-G-L-T-S-Y-A-X₃-K-F-Q-G를 갖는 CDR-H2(X₂는 L 또는 I이고, X₃는 Q 또는 R임)(서열번호 135);
- (c) 서열 Y-T-F-X₄-X₅-Y-Y-X₆-H를 갖는 CDR-H1(X₄는 G, P 또는 R이고, X₅는 N, A 또는 E이며, X₆는 M 또는 I임)(서열번호 136);
- (d) 서열 QQYVVPPLT를 갖는 CDR-L3(서열번호 65);
- (e) 서열 GASTRAT를 갖는 CDR-L2(서열번호 69); 및
- (f) 서열 RASQSVSSNLA를 갖는 CDR-L1(서열번호 72).

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 ABP는,

- (a) 서열번호 33의 CDR-H3, 서열번호 43의 CDR-H2, 서열번호 60의 CDR-H1, 서열번호 65의 CDR-L3, 서열번호 69의 CDR-L2 및 서열번호 72의 CDR-L1;
- (b) 서열번호 34의 CDR-H3, 서열번호 43의 CDR-H2, 서열번호 60의 CDR-H1, 서열번호 65의 CDR-L3, 서열번호 69

의 CDR-L2 및 서열번호 72의 CDR-L1;

(c) 서열번호 33의 CDR-H3, 서열번호 44의 CDR-H2, 서열번호 59의 CDR-H1, 서열번호 65의 CDR-L3, 서열번호 69의 CDR-L2 및 서열번호 72의 CDR-L1;

(d) 서열번호 33의 CDR-H3, 서열번호 42의 CDR-H2, 서열번호 58의 CDR-H1, 서열번호 65의 CDR-L3, 서열번호 69의 CDR-L2 및 서열번호 72의 CDR-L1;

(e) 서열번호 33의 CDR-H3, 서열번호 42의 CDR-H2, 서열번호 59의 CDR-H1, 서열번호 65의 CDR-L3, 서열번호 69의 CDR-L2 및 서열번호 72의 CDR-L1; 또는

(f) 서열번호 34의 CDR-H3, 서열번호 44의 CDR-H2, 서열번호 61의 CDR-H1, 서열번호 65의 CDR-L3, 서열번호 69의 CDR-L2 및 서열번호 72의 CDR-L1

을 포함하는, ABP.

청구항 11

제10항에 있어서,

(a) 제10항 (a)의 ABP는 서열번호 18의 V_H 서열 및 서열번호 27의 V_L 서열을 포함하거나;

(b) 제10항 (b)의 ABP는 서열번호 19의 V_H 서열 및 서열번호 27의 V_L 서열을 포함하거나;

(c) 제10항 (c)의 ABP는 서열번호 21의 V_H 서열 및 서열번호 27의 V_L 서열을 포함하거나;

(d) 제10항 (d)의 ABP는 서열번호 16의 V_H 서열 및 서열번호 27의 V_L 서열을 포함하거나;

(e) 제10항 (e)의 ABP는 서열번호 17의 V_H 서열 및 서열번호 27의 V_L 서열을 포함하거나; 또는

(f) 제10항 (f)의 ABP는 서열번호 20의 V_H 서열 및 서열번호 27의 V_L 서열을 포함하는, ABP.

청구항 12

제11항에 있어서,

(a) 제11항 (a)의 ABP는 (i) 서열번호 110의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 111의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄를 포함하거나;

(b) 제11항 (b)의 ABP는 (i) 서열번호 112의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 113의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄를 포함하거나;

(c) 제11항 (c)의 ABP는 (i) 서열번호 116의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 117의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄를 포함하거나;

(d) 제11항 (d)의 ABP는 (i) 서열번호 105의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 106의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄를 포함하거나;

(e) 제11항 (e)의 ABP는 (i) 서열번호 108의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 109의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄를 포함하거나; 또는

(f) 제11항 (f)의 ABP는 (i) 서열번호 114의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 115의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄를 포함하는, ABP.

청구항 13

다음의 6가지 CDR 서열을 포함하는 인간 TIGIT(hTIGIT; 서열번호 1)에 특이적으로 결합하는, 단리된 항원 결합 단백질(ABP):

(a) 서열 ARLHVSGSYYPAYLDY를 갖는 CDR-H3(서열번호 35);

(b) 서열 X_1 -I-N-P-S-M-G-A-T-S-Y- X_2 -Q-K-F- X_3 -G를 갖는 CDR-H2(X_1 은 V 또는 I이고, X_2 는 A 또는 T이며, X_3 은 Q

또는 R임)(서열번호 137);

- (c) 서열 YTFTSHYMG를 갖는 CDR-H1(서열번호 62);
- (d) 서열 QQYIVFPWT를 갖는 CDR-L3(서열번호 66);
- (e) 서열 GASTRAT를 갖는 CDR-L2(서열번호 69); 및
- (f) 서열 RASQSVSSNLA를 갖는 CDR-L1(서열번호 72).

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 ABP는,

- (a) 서열번호 35의 CDR-H3, 서열번호 46의 CDR-H2, 서열번호 62의 CDR-H1, 서열번호 66의 CDR-L3, 서열번호 69의 CDR-L2 및 서열번호 72의 CDR-L1;
- (b) 서열번호 35의 CDR-H3, 서열번호 47의 CDR-H2, 서열번호 62의 CDR-H1, 서열번호 66의 CDR-L3, 서열번호 69의 CDR-L2 및 서열번호 72의 CDR-L1; 또는
- (c) 서열번호 35의 CDR-H3, 서열번호 45의 CDR-H2, 서열번호 62의 CDR-H1, 서열번호 66의 CDR-L3, 서열번호 69의 CDR-L2 및 서열번호 72의 CDR-L1

을 포함하는, ABP.

청구항 15

제14항에 있어서,

- (a) 제14항 (a)의 ABP는 서열번호 23의 V_H 서열 및 서열번호 28의 V_L 서열을 포함하거나;
- (b) 제14항 (b)의 ABP는 서열번호 24의 V_H 서열 및 서열번호 28의 V_L 서열을 포함하거나; 또는
- (c) 제14항 (c)의 ABP는 서열번호 22의 V_H 서열 및 서열번호 28의 V_L 서열을 포함하는, ABP.

청구항 16

제15항에 있어서,

- (a) 제15항 (a)의 ABP는 (i) 서열번호 121의 중쇄 및 서열번호 120의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 122의 중쇄 및 서열번호 120의 경쇄를 포함하거나;
- (b) 제15항 (b)의 ABP는 (i) 서열번호 123의 중쇄 및 서열번호 120의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 124의 중쇄 및 서열번호 120의 경쇄를 포함하거나; 또는
- (c) 제15항 (c)의 ABP는 (i) 서열번호 118의 중쇄 및 서열번호 120의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 119의 중쇄 및 서열번호 120의 경쇄를 포함하는, ABP.

청구항 17

하기 (a) 내지 (f)를 포함하는 인간 TIGIT(hTIGIT; 서열번호 1)에 특이적으로 결합하는, 단리된 항원 결합 단백질(ABP):

- (a) 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 영역의 CDR-H3에 대해 적어도 약 80% 동일성을 갖는 CDR-H3;
- (b) 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 영역의 CDR-H2에 대해 적어도 약 80% 동일성을 갖는 CDR-H2;
- (c) 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 영역의 CDR-H1에 대해 적어도 약 80% 동일성을 갖는 CDR-H1;
- (d) 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 영역의 CDR-L3에 대해 적어도 약 80% 동일성을 갖는 CDR-L3;
- (e) 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 영역의 CDR-L2에 대해 적어도 약 80% 동일성을 갖는 CDR-L2; 및

(f) 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 영역의 CDR-L1에 대해 적어도 약 80% 동일성을 갖는 CDR-L1.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 CDR-H3, CDR-H2, CDR-H1, CDR-L3, CDR-L2 및 CDR-L1은 카바트(Kabat) 넘버링 계획, 코티아(Chothia) 넘버링 계획, 또는 IMGT 넘버링 계획으로부터 선택된 넘버링 계획에 따라 각각 동정되는, ABP.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 CDR-H1은 코티아와 카바트 넘버링 둘 다에 의해 동정되는(넘버링 계획 둘 다의 경계를 포함), ABP.

청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 상기 CDR-H3은 서열번호 29 내지 35로부터 선택된 CDR-H3, 또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하고;
- (b) 상기 CDR-H2는 서열번호 36 내지 47로부터 선택된 CDR-H3, 또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하며;
- (c) 상기 CDR-H1은 서열번호 48 내지 54 또는 58 내지 62로부터 선택된 CDR-H1, 또는 1 또는 2개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하고;
- (d) 상기 CDR-L3은 서열번호 63 내지 66로부터 선택된 CDR-L3, 또는 1 또는 2개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하며;
- (e) 상기 CDR-L2은 서열번호 67 내지 69로부터 선택된 CDR-L2, 또는 1개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하고; 그리고
- (f) 상기 CDR-L1은 서열번호 70 내지 72로부터 선택된 CDR-L1, 또는 1 또는 2개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하는, ABP.

청구항 21

하기 (a) 및 (b)를 포함하는 인간 TIGIT(hTIGIT; 서열번호 1)에 특이적으로 결합하는, 단리된 항원 결합 단백질 (ABP):

- (a) 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 영역에 대해 적어도 약 90% 동일성을 갖는 V_H 영역; 및
- (b) 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 영역에 대해 적어도 약 90% 동일성을 갖는 V_L 영역.

청구항 22

제21항에 있어서,

- (a) 상기 V_H 영역은 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 영역, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하고; 그리고
- (b) 상기 V_L 영역은 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 영역, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하는, ABP.

청구항 23

제20항 또는 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환인, ABP.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ABP는,

- (a) 각각 본 개시내용의 표 5에 제공된 바와 같은 MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9,

MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20 또는 MAB21로부터 선택된 항체와 TIGIT에 대한 결합에 대해 경쟁하거나;

- (b) TIGIT에 대한 CD155의 결합을 저해하거나;
- (c) TIGIT에 대한 CD112의 결합을 저해하거나;
- (d) CD226의 TIGIT와의 결합을 저해하거나;
- (e) 효과기 T 세포 또는 자연 살해(NK) 세포를 활성화시키거나;
- (f) 조직에서 또는 순환에서 조절 T 세포의 수를 감소시키거나;
- (g) 조절 T 세포에 의한 효과기 T 세포의 억제를 저해하거나;
- (h) 임의의 PVRL1, PVRL2, PVRL3 또는 PVRL4에 특이적으로 결합하지 않거나; 또는
- (i) (a) 내지 (h)의 임의의 조합이 가능한, ABP.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ABP는, (a) 사이노몰거스 원숭이 TIGIT(cTIGIT; 서열번호 2)에 특이적으로 결합하거나; (b) hTIGIT에 대한 ABP의 친화도보다 더 낮은 친화도로(더 높은 KD로 나타내는 바와 같음) 뮤린 TIGIT(mTIGIT; 서열번호 3)에 결합하거나, 또는 mTIGIT에 결합하지 않거나; 또는 (c) (a) 내지 (b)의 임의의 조합이 가능한, ABP.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ABP는, (a) cTIGIT(서열번호 2)에 특이적으로 결합하고; (b) hTIGIT 및 cTIGIT에 대한 ABP의 친화도보다 더 낮은 친화도(더 높은 K_D 로 나타내는 바와 같음)로 mTIGIT(서열번호 3)에 결합하며; 그리고 (c) TIGIT에 대한 CD155의 결합을 저해하는, ABP.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 ABP와 TIGIT에 대한 결합에 대해 경쟁하는 ABP로서, (a) cTIGIT(서열번호 2)에 특이적으로 결합하고; (b) hTIGIT 및 cTIGIT에 대한 ABP의 친화도보다 더 낮은 친화도(더 높은 K_D 로 나타내는 바와 같음)로 mTIGIT(서열번호 3)에 결합하며; 그리고 (c) TIGIT에 대한 CD155의 결합을 저해하는, ABP.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ABP는 항체를 포함하는, ABP.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 항체는 단클론성 항체인, ABP.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 상기 항체는 인간 항체, 인간화된 항체 또는 키메라 항체로부터 선택되는, ABP.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ABP는 다중특이성인, ABP.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 ABP는 단일 항원 상에서 하나 초과의 항원 또는 하나 초과의 에피토프에 결합하는, ABP.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ABP는 항체 단편을 포함하는, ABP.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ABP는 대안의 스캐폴드를 포함하는, ABP.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ABP는 면역글로불린 불변 영역을 포함하는, ABP.

청구항 36

제1항 내지 제3항, 제5항 내지 제7항, 제9항 내지 제11항, 제13항 내지 제15항 및 제17항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ABP는 IgA, IgD, IgE, IgG 또는 IgM으로부터 선택된 부류의 중쇄 불변 영역을 포함하는, ABP.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 ABP는 부류 IgG 및 IgG4, IgG1, IgG2 또는 IgG3으로부터 선택된 하위 부류의 중쇄 불변 영역을 포함하는, ABP.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ABP는 생체총 간섭측정에 의해 측정하여 약 10nM 미만의 K_D 로 hTIGIT(서열번호 1)에 결합하는, ABP.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ABP는 생체총 간섭측정에 의해 측정하여 약 5nM 미만의 K_D 로 hTIGIT(서열번호 1)에 결합하는, ABP.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ABP는 생체총 간섭측정에 의해 측정하여 약 2nM 미만의 K_D 로 hTIGIT(서열번호 1)에 결합하는, ABP.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ABP는 생체총 간섭측정에 의해 측정하여 약 100nM 미만의 K_D 로 cTIGIT(서열번호 2)에 결합하는, ABP.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ABP는 생체총 간섭측정에 의해 측정하여 약 10nM 미만의 K_D 로 cTIGIT(서열번호 2)에 결합하는, ABP.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ABP는 생체총 간섭측정 분석에서 mTIGIT에 대해 유의한 결합을 나타내지 않는, ABP.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ABP는 약 50nM 미만의 K_D 로 세포 표면 mTIGIT에 결합하는, ABP.

청구항 45

제43항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 mTIGIT는 서열번호 3을 포함하는, ABP.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ABP는 그의 N-말단에서 파이로글루타메이트(pE)를 갖는 폴리

펩타이드 서열을 포함하는, ABP.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ABP는 N-말단의 Q가 pE로 치환되는 V_H 서열을 포함하는, ABP.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ABP는 N-말단의 E가 pE로 치환되는 V_L 서열을 포함하는, ABP.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ABP는 N-말단의 Q가 pE로 치환되는 중쇄 서열을 포함하는, ABP.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ABP는 N-말단의 E가 pE로 치환되는 경쇄 서열을 포함하는, ABP.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한, ABP.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 암 또는 바이러스 감염의 치료에서 사용하기 위한, ABP.

청구항 53

제52항에 있어서, 암의 치료에서 사용하기 위한 것이되, 상기 암은 고형 종양 및 혈액 종양으로부터 선택되는, ABP.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 사전 요법에 대해 반응성이 아닌 질환 또는 병태의 치료에서 의약으로서 사용하기 위한, ABP.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 사전 요법은 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제를 포함하는 요법인, ABP.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항의 ABP를 암호화하는 단리된 폴리뉴클레오타이드, 이의 V_H , 이의 V_L , 이의 경쇄, 이의 중쇄 또는 이의 항원-결합 부분.

청구항 57

제56항의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터.

청구항 58

제56항의 폴리펩타이드 또는 제57항의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 59

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항의 ABP를 생성하는 방법으로서, 제58항의 숙주 세포에서 ABP를 발현시키는 단계 및 상기 발현된 ABP를 단리시키는 단계를 포함하는, ABP를 생성하는 방법.

청구항 60

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항의 ABP를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 약제학적 조성물 중의 상기 ABP의 양은 대상체에서 (a) 효과기 T 세포 활성을 증가시키거나; (b) 세포용해 T 세포 활성을 증가시키거나; (c) NK 세포 활성을 증가시키거나; (d) TIGIT-매개 신호전달을 저해하거나; (e) TIGIT에 대한 CD155 및 또는 CD112의 결합을 저해하거나 또는 차단하거나; 또는 (f) (a) 내지 (e)의 임의의 조합에 충분한, 약제학적 조성물.

청구항 62

제60항 또는 제61항에 있어서, PD-1을 길항하거나 또는 PD-1과의 상호작용으로부터 PD-L1을 차단시키는 항체를 더 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 63

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 64

제60항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 암 또는 바이러스 감염의 치료에서 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 65

제64항에 있어서, 암의 치료에서 사용하기 위한 것이되, 상기 암은 고형 종양 및 혈액 종양으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 66

제60항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 사전 요법에 대해 반응성이 아닌 질환 또는 병태의 치료에서 의약으로서 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 사전 요법은 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제를 포함하는 요법인, 약제학적 조성물.

청구항 68

대상체에게 제1항 내지 제55항 중 어느 한 항의 유효량의 ABP 또는 제60항 내지 제67항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 병태의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 질환 또는 병태는 암 또는 바이러스 감염인, 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 질환 또는 병태는 암이고, 상기 암은 고형 종양 및 혈액 종양으로부터 선택되는, 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 71

대상체에게 제1항 내지 제55항 중 어느 한 항의 유효량의 ABP 또는 제60항 내지 제67항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 면역 반응의 조절이 필요한 대상체에서 면역 반응을 조절하는 방법.

청구항 72

제68항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 1종 이상의 추가적인 치료제를 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제, 화학치료제, 면역조절제, 방사선 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제이며, 상기 제제는 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하고, 항체, 펩티도미메틱, 소분자 또는 이러한 제제를 암호화하는 핵산으로부터 선택되는, 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 상기 제제는 펜브롤리주맙, 니볼루맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙, BMS-936559, 설파모노메톡신 1 및 설파메티졸 2로부터 선택되는, 방법.

청구항 76

제73항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는, (a) 면역 세포의 저해 수용체 또는 이의 리간드의 신호전달을 차단하는 제제 또는 이러한 제제를 암호화하는 핵산; (b) 면역 세포의 공자극 수용체에 대한 작용제 또는 이러한 작용제를 암호화하는 핵산; (c) 사이토카인 또는 사이토카인을 암호화하는 핵산; (d) 항암 바이러스 또는 항암 바이러스를 암호화하는 핵산; (e) 키메라 항원 수용체를 발현시키는 T 세포; (f) 이중- 또는 다중-특이성 T 세포 관련 항체 또는 또는 이러한 항체를 암호화하는 핵산; (g) 항-TGF- β 항체 또는 이러한 항체를 암호화하는 핵산; (h) TGF- β 트랩 또는 이러한 트랩을 암호화하는 핵산; (i) 이러한 항원 또는 이러한 항원을 암호화하는 핵산을 포함하는 암-관련 항원에 대한 백신 및 (j) 이들의 조합으로부터 선택된 면역조절제인, 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 면역 세포의 저해 수용체 또는 이의 리간드의 신호전달을 차단하는 제제 또는 이러한 제제를 암호화하는 핵산이며, 상기 저해 수용체 또는 이의 리간드는 CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Tim3, 뉴리틴, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-R, KIR, 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 방법.

청구항 78

제76항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 면역 세포의 자극 수용체에 대한 작용제 또는 이러한 작용제를 암호화하는 핵산이고, 면역 세포의 자극 수용체는 OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, CD83 리간드, 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 방법.

청구항 79

제76항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 사이토카인 또는 IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, 및 이들의 조합으로부터 선택된 사이토카인을 암호화하는 핵산인, 방법.

청구항 80

제76항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 단순포진바이러스, 수포성 구내염 바이러스, 아데노바이러스, 뉴캐슬 병바이러스, 백시니아 바이러스, 마라바 바이러스, 및 이들의 조합으로부터 선택된 항암 바이러스 또는 항암 바이러스를 암호화하는 핵산인, 방법.

청구항 81

제72항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 상기 ABP와 동일한 약제학적 조성물에서 제형화된, 방법.

청구항 82

제72항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 상기 ABP와 상이한 약제학적 조성물에서 제형화된, 방법.

청구항 83

제72항 내지 제80항 및 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 상기 ABP를 투여하기 전에 투여되는, 방법.

청구항 84

제72항 내지 제80항 및 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 상기 ABP를 투여한 후에 투여되는, 방법.

청구항 85

제72항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 상기 ABP와 동시에 투여되는, 방법.

청구항 86

제68항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 상기 방법을 수행하기 전에 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제로 치료된 대상체인, 방법.

청구항 87

제68항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체를 고통스럽게 하는 상기 질환 또는 병태는 사전 요법에 반응하지 않는, 방법.

청구항 88

제87항에 있어서, 상기 사전 요법은 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제를 포함하는 요법인, 방법.

청구항 89

제60항 또는 제61항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물 및 이러한 약제학적 조성물의 사용을 위한 설명서를 포함하는 키트.

청구항 90

제89항에 있어서, 상기 추가적인 치료제를 포함하는 추가적인 약제학적 조성물 및 이러한 추가적인 치료제의 사용을 위한 설명서를 포함하는 추가적인 약제학적 조성물을 더 포함하는, 키트.

청구항 91

제90항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제, 화학치료제, 면역조절제, 방사선 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 키트.

청구항 92

제91항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제이며, 상기 제제는 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하고, 항체, 펩티도미메틱, 소분자 또는 이러한 제제를 암호화하는 핵산으로부터 선택되는, 키트.

청구항 93

제92항에 있어서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 상기 제제는 펩브롤리주맙, 니볼루맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙, BMS-936559, 설파모노메톡신 1 및 설파메티졸 2로부터 선택되는, 키트.

청구항 94

제91항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는, (a) 면역 세포의 저해 수용체 또는 이의 리간드의 신호전달을 차단하는 제제 또는 이러한 제제를 암호화하는 핵산; (b) 면역 세포의 공자극 수용체에 대한 작용제 또는 이러한 작용제를 암호화하는 핵산; (c) 사이토카인 또는 사이토카인을 암호화하는 핵산; (d) 항암 바이러스 또는 항암 바이러스를 암호화하는 핵산; (e) 키메라 항원 수용체를 발현시키는 T 세포; (f) 이중- 또는 다중-특이성 T 세포 관련 항체 또는 이러한 항체를 암호화하는 핵산; (g) 항-TGF- β 항체 또는 이러한 항체를 암호화하는 핵산; (h) TGF- β 트랩 또는 이러한 트랩을 암호화하는 핵산; (i) 이러한 항원 또는 이러한 항원을 암호화하는 핵산을 포함하는 암-관련 항원에 대한 백신 및 (j) 이들의 조합으로부터 선택된 면역조절제인, 키트.

청구항 95

제94항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 면역 세포의 저해 수용체 또는 이의 리간드의 신호전달을 차단하는 제제 또는 이러한 제제를 암호화하는 핵산이며, 저해 수용체 또는 이의 리간드는 CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Tim3, 뉴리틴, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-R, KIR, 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 키트.

청구항 96

제94항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 면역 세포의 자극 수용체에 대한 작용제 또는 이러한 작용제를 암호화하는 핵산이고, 면역 세포의 자극 수용체는 OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, CD83 리간드, 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 키트.

청구항 97

제94항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 사이토카인 또는 IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, 및 이들의 조합으로부터 선택된 사이토카인을 암호화하는 핵산인, 키트.

청구항 98

제94항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 단순포진바이러스, 수포성 구내염 바이러스, 아데노바이러스, 뉴캐슬 병바이러스, 백시니아 바이러스, 마라바 바이러스, 및 이들의 조합으로부터 선택된 항암 바이러스 또는 항암 바이러스를 암호화하는 핵산인, 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2015년 10월 1일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/235,990호의 유익을 주장하며, 이 기초출원은 그의 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

기술분야

[0003] 본 명세서에서 Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domain: TIGIT)에 대해 결합 특이성을 갖는 항원-결합 단백질(ABP) 및 이러한 ABP를 포함하는 조성물(약제학적 조성물, 진단 조성물을 포함) 및 키트가 제공된다. 또한 TIGIT ABP의 제조 방법, 및 예를 들어, 치료적 목적, 진단적 목적 및 연구 목적을 위해 TIGIT ABP를 이용하는 방법이 제공된다.

배경 기술

[0004] TIGIT는 암 및 만성 감염에 대해 T 세포의 반응을 제한하는 공동-저해 수용체로서 동정되었다. 전문이 참고로 포함된 문헌[Grogan et al., *J. Immunol.*, 2014, 192: (1 Supplement) 203.15.] 참조. TIGIT의 차단은 CD8+ T 세포 효과기 기능의 향상, 및 바이러스 청소율 및 종양 거부의 개선에 기여하는 것으로 나타났다. 이하 참조.

[0005] 따라서, TIGIT를 길항할 수 있는 치료제에 대한 필요가 있다. 본 명세서에서 이 필요를 충족시키는 ABP가 제공된다.

발명의 내용

- [0006] 본 명세서에서 TIGIT에 특이적으로 결합하는 ABP 및 이러한 ABP를 이용하는 방법이 제공된다.
- [0007] 일부 실시형태에서, TIGIT는 인간 TIGIT("hTIGIT" 서열번호 1), 사이노몰거스 원숭이 TIGIT("cTIGIT" 서열번호 2), 및 뮤린 TIGIT("mTIGIT" 서열번호 3 또는 138)로부터 선택된다.
- [0008] 일부 실시형태에서, ABP는 항체를 포함한다. 일부 양상에서, 항체는 단클론성 항체이다. 일부 양상에서, 항체는 키메라 항체이다. 일부 양상에서, 항체는 인간화된 항체이다. 일부 양상에서, 항체는 인간 항체이다. 일부 양상에서, ABP는 항체 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABP는 대안의 스캐폴드를 포함한다.
- [0009] 일부 실시형태에서, TIGIT는 표적 세포의 표면 상에서 발현된다. 일부 양상에서, ABP는 표적 세포의 표면 상에서 발현된 TIGIT를 길항한다.
- [0010] 일부 실시형태에서, 표적 세포는 효과기 T 세포, 조절 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 및 자연 살해 T(NKT) 세포로부터 선택된다. 일부 양상에서, 표적 세포는 헬퍼(CD4-양성, "CD4+") T 세포, 세포독성(CD8-양성, "CD8+") T 세포, 및 이들의 조합으로부터 선택된 효과기 T 세포이다. 일부 양상에서, 표적 세포는 CD4+CD25+Foxp3+ 조절 T 세포, CD8+CD25+ 조절 T 세포, 및 이들의 조합으로부터 선택된 조절 T 세포이다.
- [0011] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 TIGIT의 저해와 관련된 다양한 생물학적 효과를 유도한다. 일부 양상에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 효과기 T 세포의 저해를 방지한다. 일부 양상에서, ABP는 효과기 T 세포를 공자극한다. 일부 양상에서, ABP는 조절 T 세포에 의한 효과기 T 세포의 억제를 저해한다. 일부 양상에서, ABP는 조직에서 또는 체순환에서 효과기 T 세포의 수를 증가시킨다. 일부 양상에서, 조직은 중양이다. 일부 양상에서, 조직은 바이러스로 감염된 조직이다.
- [0012] 또한 본 명세서에 제공된 ABP 중 하나 이상, 및 ABP의 사용을 위한 설명서를 포함하는 키트가 제공된다. 또한 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물 중 하나 이상, 및 약제학적 조성물의 사용을 위한 설명서를 포함하는 키트가 제공된다.
- [0013] 또한 본 명세서에 제공된 ABP를 암호화하는 단리된 폴리뉴클레오타이드, 및 이의 일부가 제공된다.
- [0014] 또한 이러한 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 백터가 제공된다.
- [0015] 또한 이러한 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 재조합 숙주 세포 및 이러한 백터를 포함하는 재조합 숙주 세포가 제공된다.
- [0016] 또한 본 명세서에 제공된 폴리뉴클레오타이드, 백터 또는 숙주 세포를 이용하여 본 명세서에 제공된 ABP를 생성하는 방법이 제공된다.
- [0017] 또한 본 명세서에 제공된 ABP 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0018] 또한 대상체에게 유효량의 본 명세서에 제공된 ABP, 또는 이러한 ABP를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 병태의 치료가 필요한 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하거나 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일부 양상에서, 질환 또는 병태는 암이다. 일부 양상에서, 질환 또는 병태는 바이러스 감염이다. 일부 양상에서, 상기 방법은 1종 이상의 추가적인 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 양상에서, 추가적인 치료제는 면역조절제이다.
- [0019] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 ABP의 제1 패밀리가 제공되며, 이러한 패밀리의 ABP는 다음의 6가지 CDR 서열을 포함한다: (a) 서열 A-R-D-G-V-L-X₁-L-N-K-R-S-F-D-I을 갖는 CDR-H3, 여기서 X₁은 A 또는 T임(서열번호 128); (b) 서열 S-I-Y-Y-S-G-X₂-T-Y-Y-N-P-S-L-K-S를 갖는 CDR-H2, 여기서 X₂는 S, Q 또는 G임(서열번호 129); (c) 서열 G-S-I-X₃-S-G-X₄-Y-Y-W-G를 갖는 CDR-H1, 여기서 X₃은 E 또는 A이고, X₄는 L, V 또는 S임(서열번호 130); (d) 서열 QQHTVRPPLT을 갖는 CDR-L3(서열번호 64); (e) 서열 GASSRAT을 갖는 CDR-L2(서열번호 68); 및 (f) 서열 RASQSVSSSYLA를 갖는 CDR-L1(서열번호 71). 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 이러한 제1 패밀리를 갖는 ABP가 제공된다.
- [0020] 일부 실시형태에서, 이러한 제1 패밀리의 ABP는 (a) 서열번호 32의 CDR-H3, 서열번호 40의 CDR-H2, 서열번호 54의 CDR-H1, 서열번호 64의 CDR-L3, 서열번호 68의 CDR-L2, 및 서열번호 71의 CDR-L1; (b) 서열번호 31의 CDR-H3, 서열번호 40의 CDR-H2, 서열번호 54의 CDR-H1, 서열번호 64의 CDR-L3, 서열번호 68의 CDR-L2 및 서열번호 71의 CDR-L1; (c) 서열번호 31의 CDR-H3, 서열번호 39의 CDR-H2, 서열번호 51의 CDR-H1, 서열번호 64의 CDR-L3, 서열번호 68의 CDR-L2 및 서열번호 71의 CDR-L1; (d) 서열번호 31의 CDR-H3, 서열번호 40의 CDR-H2, 서열

번호 52의 CDR-H1, 서열번호 64의 CDR-L3, 서열번호 68의 CDR-L2 및 서열번호 71의 CDR-L1; 또는 (e) 서열번호 31의 CDR-H3, 서열번호 41의 CDR-H2, 서열번호 53의 CDR-H1, 서열번호 64의 CDR-L3, 서열번호 68의 CDR-L2 및 서열번호 71의 CDR-L1를 포함한다.

[0021] 일부 실시형태에서, 이러한 제1 패밀리의 ABP는 (a) 서열번호 13의 V_H 서열 및 서열번호 26의 V_L 서열; (b) 서열번호 12의 V_H 서열 및 서열번호 26의 V_L 서열; (c) 서열번호 14의 V_H 서열 및 서열번호 26의 V_L 서열; (d) 서열번호 15의 V_H 서열 및 서열번호 26의 V_L 서열; (e) 서열번호 9의 V_H 서열 및 서열번호 26의 V_L 서열; (f) 서열번호 10의 V_H 서열 및 서열번호 26의 V_L 서열; 또는 (g) 서열번호 11의 V_H 서열 및 서열번호 26의 V_L 서열을 포함한다.

[0022] 일부 실시형태에서, 이러한 제1 패밀리의 ABP는 (a) (i) 서열번호 99의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 100의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄; (b) (i) 서열번호 97의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 98의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄; (c) (i) 서열번호 101의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 102의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄; (d) (i) 서열번호 103의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 104의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄; (e) (i) 서열번호 90의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 91의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄; (f) (i) 서열번호 93의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 94의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄; 또는 (g) (i) 서열번호 95의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 96의 중쇄 및 서열번호 92의 경쇄를 포함한다.

[0023] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 ABP의 제2 패밀리가 제공되며, 이러한 패밀리의 ABP는 다음의 6가지 CDR 서열을 포함한다: (a) 서열 A-R-D-A-N-Y-Y-G-X₁-A-W-A-F-D-P를 갖는 CDR-H3, 여기서 X₁은 S 또는 G임(서열번호 131); (b) 서열 S-I-Y-Y-S-G-X₂-T-F-Y-N-P-S-L-K-X₃을 갖는 CDR-H2, 여기서 X₂는 S 또는 A이고, X₃은 S 또는 G임(서열번호 132); (c) 서열 G-S-I-X₄-S-X₅-X₆-X₇-Y-W-G를 갖는 CDR-H1, 여기서, X₄는 S 또는 T이고, X₅는 S 또는 T이며, X₆은 S 또는 K이고, X₇은 H 또는 Y임(서열번호 133); (d) 서열 QQHFNLPPT를 갖는 CDR-L3(서열번호 63); (e) 서열 DASNRAT를 갖는 CDR-L2(서열번호 67); 및 (f) 서열 RASQSVSSYLA를 갖는 CDR-L1(서열번호 70). 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 이러한 제2 패밀리를 갖는 ABP가 제공된다.

[0024] 일부 실시형태에서, 이러한 제2 패밀리의 ABP는 (a) 서열번호 29의 CDR-H3, 서열번호 37의 CDR-H2, 서열번호 49의 CDR-H1, 서열번호 63의 CDR-L3, 서열번호 67의 CDR-L2, 및 서열번호 70의 CDR-L1; (b) 서열번호 30의 CDR-H3, 서열번호 37의 CDR-H2, 서열번호 50의 CDR-H1, 서열번호 63의 CDR-L3, 서열번호 67의 CDR-L2, 및 서열번호 70의 CDR-L1; (c) 서열번호 29의 CDR-H3, 서열번호 38의 CDR-H2, 서열번호 50의 CDR-H1, 서열번호 63의 CDR-L3, 서열번호 67의 CDR-L2 및 서열번호 70의 CDR-L1; (d) 서열번호 29의 CDR-H3, 서열번호 36의 CDR-H2, 서열번호 48의 CDR-H1, 서열번호 63의 CDR-L3, 서열번호 67의 CDR-L2, 및 서열번호 70의 CDR-L1; 또는 (e) 서열번호 29의 CDR-H3, 서열번호 37의 CDR-H2, 서열번호 50의 CDR-H1, 서열번호 63의 CDR-L3, 서열번호 67의 CDR-L2, 및 서열번호 70의 CDR-L1를 포함한다.

[0025] 일부 실시형태에서, 이러한 제2 패밀리의 ABP는 (a) 서열번호 5의 V_H 서열 및 서열번호 25의 V_L 서열; (b) 서열번호 7의 V_H 서열 및 서열번호 25의 V_L 서열; (c) 서열번호 8의 V_H 서열 및 서열번호 25의 V_L 서열; (d) 서열번호 4의 V_H 서열 및 서열번호 25의 V_L 서열; 또는 (e) 서열번호 6의 V_H 서열 및 서열번호 25의 V_L 서열을 포함한다.

[0026] 일부 실시형태에서, 이러한 제2 패밀리의 ABP는 (a) (i) 서열번호 82의 중쇄 및 서열번호 81의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 83의 중쇄 및 서열번호 81의 경쇄; (b) (i) 서열번호 86의 중쇄 및 서열번호 81의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 87의 중쇄 및 서열번호 81의 경쇄; (c) (i) 서열번호 88의 중쇄 및 서열번호 81의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 89의 중쇄 및 서열번호 81의 경쇄; (d) (i) 서열번호 79의 중쇄 및 서열번호 81의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 80의 중쇄 및 서열번호 81의 경쇄; 또는 (e) (i) 서열번호 84의 중쇄 및 서열번호 81의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 85의 중쇄 및 서열번호 81의 경쇄를 포함한다.

[0027] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 ABP의 제3 패밀리가 제공되며, 이러한 패밀리의 ABP는 다음의 6가지 CDR 서열을 포함한다: (a) 서열 A-R-G-G-R-T-T-W-I-G-A-X₁-D-I를 갖는 CDR-H3, 여기서 X₁은 F 또는 L임(서열번호 134); (b) 서열 I-I-N-P-S-X₂-G-L-T-S-Y-A-X₃-K-F-Q-G를 갖는 CDR-H2, 여기서, X₂는 L 또는 I이고, X₃는 Q 또는

R임(서열번호 135); (c) 서열 Y-T-F-X₄-X₅-Y-Y-X₆-H를 갖는 CDR-H1, 여기서 X₄는 G, P 또는 R이고, X₅는 N, A 또는 E이며, X₆은 M 또는 I임(서열번호 136); (d) 서열 QQYVWWPPLT를 갖는 CDR-L3(서열번호 65); (e) 서열 GASTRAT를 갖는 CDR-L2(서열번호 69); 및 (f) 서열 RASQSVSSNLA를 갖는 CDR-L1(서열번호 72). 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 이러한 제3 패밀리를 갖는 ABP가 제공된다.

[0028] 일부 실시형태에서, 이러한 제3 패밀리의 ABP는 (a) 서열번호 33의 CDR-H3, 서열번호 43의 CDR-H2, 서열번호 60의 CDR-H1, 서열번호 65의 CDR-L3, 서열번호 69의 CDR-L2, 및 서열번호 72의 CDR-L1; (b) 서열번호 34의 CDR-H3, 서열번호 43의 CDR-H2, 서열번호 60의 CDR-H1, 서열번호 65의 CDR-L3, 서열번호 69의 CDR-L2, 및 서열번호 72의 CDR-L1; (c) 서열번호 33의 CDR-H3, 서열번호 44의 CDR-H2, 서열번호 59의 CDR-H1, 서열번호 65의 CDR-L3, 서열번호 69의 CDR-L2 및 서열번호 72의 CDR-L1; (d) 서열번호 33의 CDR-H3, 서열번호 42의 CDR-H2, 서열번호 59의 CDR-H1, 서열번호 65의 CDR-L3, 서열번호 69의 CDR-L2, 및 서열번호 72의 CDR-L1; 또는 (e) 서열번호 34의 CDR-H3, 서열번호 44의 CDR-H2, 서열번호 61의 CDR-H1, 서열번호 65의 CDR-L3, 서열번호 69의 CDR-L2 및 서열번호 72의 CDR-L1을 포함한다.

[0029] 일부 실시형태에서, 이러한 제3 패밀리의 ABP는 (a) 서열번호 18의 V_H 서열 및 서열번호 27의 V_L 서열; (b) 서열번호 19의 V_H 서열 및 서열번호 27의 V_L 서열; (c) 서열번호 21의 V_H 서열 및 서열번호 27의 V_L 서열; (d) 서열번호 16의 V_H 서열 및 서열번호 27의 V_L 서열; (e) 서열번호 17의 V_H 서열 및 서열번호 27의 V_L 서열; 또는 (f) 서열번호 20의 V_H 서열 및 서열번호 27의 V_L 서열을 포함한다.

[0030] 일부 실시형태에서, 이러한 제3 패밀리의 ABP는 (a) (i) 서열번호 110의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 111의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄; (b) (i) 서열번호 112의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 113의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄; (c) (i) 서열번호 116의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 117의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄; (d) (i) 서열번호 105의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 106의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄; (e) (i) 서열번호 108의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄; 또는 (f) (i) 서열번호 114의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 115의 중쇄 및 서열번호 107의 경쇄를 포함한다.

[0031] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 ABP의 제4 패밀리가 제공되며, 이러한 패밀리의 ABP는 다음의 6가지 CDR 서열을 포함한다: (a) 서열 ARLHVSGSYYPAYLDY(서열번호 35)를 갖는 CDR-H3; (b) 서열 X₁-I-N-P-S-M-G-A-T-S-Y-X₂-Q-K-F-X₃-G를 갖는 CDR-H2, 여기서, X₁는 V 또는 I이고, X₂는 A 또는 T이며, X₃은 Q 또는 R임(서열번호 137); (c) 서열 YTFTSHYMG를 갖는 CDR-H1(서열번호 62); (d) 서열 QQYIVFPWT를 갖는 CDR-L3(서열번호 66); (e) 서열 GASTRAT를 갖는 CDR-L2(서열번호 69); 및 (f) 서열 RASQSVSSNLA를 갖는 CDR-L1(서열번호 72). 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 이러한 제4 패밀리를 갖는 ABP가 제공된다.

[0032] 일부 실시형태에서, 이러한 제4 패밀리의 ABP는 (a) 서열번호 35의 CDR-H3, 서열번호 46의 CDR-H2, 서열번호 62의 CDR-H1, 서열번호 66의 CDR-L3, 서열번호 69의 CDR-L2, 및 서열번호 72의 CDR-L1; (b) 서열번호 35의 CDR-H3, 서열번호 47의 CDR-H2, 서열번호 62의 CDR-H1, 서열번호 66의 CDR-L3, 서열번호 69의 CDR-L2, 및 서열번호 72의 CDR-L1; 또는 (c) 서열번호 35의 CDR-H3, 서열번호 45의 CDR-H2, 서열번호 62의 CDR-H1, 서열번호 66의 CDR-L3, 서열번호 69의 CDR-L2, 및 서열번호 72의 CDR-L1을 포함한다.

[0033] 일부 실시형태에서, 이러한 제4 패밀리의 ABP는 (a) 서열번호 23의 V_H 서열 및 서열번호 28의 V_L 서열; (b) 서열번호 24의 V_H 서열 및 서열번호 28의 V_L 서열; 또는 (c) 서열번호 22의 V_H 서열 및 서열번호 28의 V_L 서열을 포함한다.

[0034] 일부 실시형태에서, 이러한 제4 패밀리의 ABP는 (a) (i) 서열번호 121의 중쇄 및 서열번호 120의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 122의 중쇄 및 서열번호 120의 경쇄; (b) (i) 서열번호 123의 중쇄 및 서열번호 120의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 124의 중쇄 및 서열번호 120의 경쇄; 또는 (c) (i) 서열번호 118의 중쇄 및 서열번호 120의 경쇄; 또는 (ii) 서열번호 119의 중쇄 및 서열번호 120의 경쇄를 포함한다.

[0035] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 하기를 포함하는 인간 TIGIT(hTIGIT; 서열번호 1)에 특이적으로 결합하는 단리된 항원 결합 단백질(antigen binding protein: ABP)이 제공된다: (a) 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H

영역의 CDR-H3에 대해 적어도 약 80% 동일성을 갖는 CDR-H3; (b) 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 영역의 CDR-H2에 대해 적어도 약 80% 동일성을 갖는 CDR-H2; (c) 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 영역의 CDR-H1에 대해 적어도 약 80% 동일성을 갖는 CDR-H1; (d) 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 영역의 CDR-L3에 대해 적어도 약 80% 동일성을 갖는 CDR-L3; (e) 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 영역의 CDR-L2에 대해 적어도 약 80% 동일성을 갖는 CDR-L2; 및 (f) 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 영역의 CDR-L1에 대해 적어도 약 80% 동일성을 갖는 CDR-L1. 일부 실시형태에서, CDR-H3, CDR-H2, CDR-H1, CDR-L3, CDR-L2 및 CDR-L1은 카바트(Kabat) 넘버링 계획, 코티아(Chothia) 넘버링 계획, 또는 IMGT 넘버링 계획으로부터 선택된 넘버링 계획에 따라 각각 동정된다. 일부 실시형태에서, CDR-H1은 코티아와 카바트 넘버링 둘 다에 의해 동정된다(넘버링 계획 둘 다의 경계를 포함). 일부 실시형태에서: (a) CDR-H3은 서열번호 29 내지 35로부터 선택된 CDR-H3, 또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하고; (b) CDR-H2는 서열번호 36 내지 47로부터 선택된 CDR-H3, 또는 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하며; (c) CDR-H1은 서열번호 48 내지 54 또는 58 내지 62로부터 선택된 CDR-H1, 또는 1 또는 2개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하고; (d) CDR-L3은 서열번호 63 내지 66으로부터 선택된 CDR-L3, 또는 1 또는 2개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하며; (e) CDR-L2는 서열번호 67 내지 69로부터 선택된 CDR-L2, 또는 1개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하고; 그리고 (f) CDR-L1은 서열번호 70 내지 72로부터 선택된 CDR-L1, 또는 1 또는 2개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함한다.

[0036] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 하기를 포함하는 인간 TIGIT(hTIGIT; 서열번호 1)에 특이적으로 결합하는 단리된 항원 결합 단백질(ABP)이 제공된다: (a) 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 영역에 대해 적어도 약 90% 동일성을 갖는 V_H 영역; 및 (b) 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 영역에 대해 적어도 약 90% 동일성을 갖는 V_L 영역. 일부 실시형태에서: (a) V_H 영역은 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 영역, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하고; (b) V_L 영역은 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 영역, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이다.

[0037] 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 ABP는: (a) MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20 또는 MAB21(각각 본 개시내용의 표 5에 제공되는 바와 같음)로부터 선택된 항체와 TIGIT에 대한 결합에 대해 경쟁하고; (b) TIGIT에 대한 CD155의 결합을 저해하며; (c) TIGIT에 대한 CD112의 결합을 저해하고; (d) TIGIT와 CD226의 결합을 저해하며; (e) 효과기 T 세포 또는 자연 살해(NK) 세포를 활성화하며; (f) 조직에서 또는 순환에서 조절 T 세포의 수를 감소시키고; (g) 조절 T 세포에 의한 효과기 T 세포의 억제를 저해하며; (h) 임의의 PVRL1, PVRL2, PVRL3 또는 PVRL4에 특이적으로 결합하지 않고; 또는 (i) (a) 내지 (h)의 임의의 조합일 수 있다.

[0038] 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 ABP는: (a) 사이노몰거스 원숭이 TIGIT(cTIGIT; 서열번호 2)에 특이적으로 결합하거나; (b) hTIGIT에 대한 ABP의 친화도보다 더 낮은 친화도로(더 높은 KD로 나타내는 바와 같음) 뮤린 TIGIT(mTIGIT; 서열번호 3)에 결합하거나, 또는 mTIGIT에 결합하지 않거나; 또는 (c) (a) 내지 (b)의 임의의 조합이 가능하다.

[0039] 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 ABP는: (a) cTIGIT(서열번호 2)에 특이적으로 결합하고; (b) hTIGIT 및 cTIGIT에 대한 ABP의 친화도보다 더 낮은 친화도(더 높은 K_D 로 나타내는 바와 같음)로 mTIGIT(서열번호 3)에 결합하며; 그리고 (c) TIGIT에 대한 CD155의 결합을 저해한다.

[0040] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 임의의 앞서 언급한 ABP와 TIGIT에 대한 결합에 대해 경쟁하는 ABP가 제공되며, ABP는 (a) cTIGIT(서열번호 2)에 특이적으로 결합하고; (b) hTIGIT 및 cTIGIT에 대한 ABP의 친화도보다 더 낮은 친화도(더 높은 K_D 로 나타내는 바와 같음)로 mTIGIT(서열번호 3)에 결합하고; 그리고 (c) TIGIT에 대한 CD155의 결합을 저해한다.

[0041] 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 ABP는 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 단클론성 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 인간 항체, 인간화된 항체 또는 키메라 항체로부터 선택된다.

[0042] 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 ABP는 다중특이성이다. 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 1가지 초과의 항원(즉, TIGIT 및 상이한(비-TIGIT) 항원)에 결합한다. 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 단일 항원

상의 1개 초과의 에피토프(즉, TIGIT 상의 2 이상의 에피토프)에 결합한다.

[0043] 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 ABP는 항체 단편을 포함한다.

[0044] 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 ABP는 대안의 스캐폴드를 포함한다.

[0045] 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 ABP는 면역글로불린 불변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABP는 IgA, IgD, IgE, IgG 또는 IgM으로부터 선택된 부류의 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABP는 부류 IgG 및 IgG4, IgG1, IgG2 또는 IgG3으로부터 선택된 하위 부류의 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0046] 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 ABP는 생체총 간섭측정에 의해 측정하여 약 10nM 미만의 K_D 로 hTIGIT(서열번호 1)에 결합한다. 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 ABP는 생체총 간섭측정에 의해 측정하여 약 5nM 미만의 K_D 로 hTIGIT(서열번호 1)에 결합한다. 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 ABP는 생체총 간섭측정에 의해 측정하여 약 2nM 미만의 K_D 로 hTIGIT(서열번호 1)에 결합한다. 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 ABP는 생체총 간섭측정에 의해 측정하여 약 100nM 미만의 K_D 로 cTIGIT(서열번호 2)에 결합한다. 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 ABP는 생체총 간섭측정에 의해 측정하여 약 10nM 미만의 K_D 로 cTIGIT(서열번호 2)에 결합한다. 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 ABP는 생체총 간섭측정 분석에서 mTIGIT에 대해 상당한 결합을 나타내지 않는다. 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 ABP는 약 50nM 미만의 K_D 로 세포 표면 mTIGIT에 결합한다. 일부 실시형태에서, mTIGIT는 서열번호 3을 포함한다. 일부 실시형태에서, mTIGIT는 서열번호 138을 포함한다.

[0047] 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 ABP는 N-말단에서 파이로글루타메이트(pE)를 갖는 폴리펩타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 ABP는 N-말단의 Q가 pE로 치환된 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 ABP는 N-말단의 E가 pE로 치환된 V_L 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 ABP는 N-말단의 Q가 pE로 치환된 중쇄 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 ABP는 N-말단의 E가 pE로 치환된 경쇄 서열을 포함한다.

[0048] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 의약으로서 사용하기 위한 임의의 앞서 언급한 ABP가 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 암 또는 바이러스 감염의 치료에서 사용하기 위한 임의의 앞서 언급한 ABP가 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 암의 치료에서 사용하기 위한 임의의 앞서 언급한 ABP가 제공되되, 암은 고형 종양 및 혈액 종양으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 사전 요법에 반응성이 아닌 질환 또는 병태의 치료에서 의약으로서 사용하기 위한 임의의 앞서 언급한 ABP가 제공된다. 일부 실시형태에서, 사전 요법은 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제를 포함하는 요법이다.

[0049] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 임의의 앞서 언급한 ABP를 암호화하는 단리된 폴리뉴클레오타이드, 이의 V_H , 이의 V_L , 이의 경쇄, 이의 중쇄 또는 이의 항원-결합 부분이 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터가 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 폴리뉴클레오타이드 및 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 숙주 세포에서 ABP를 발현시키는 단계 및 발현된 ABP를 단리시키는 단계를 포함하는 임의의 앞서 언급한 ABP를 생성하는 방법이 제공된다.

[0050] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 임의의 앞서 언급한 ABP를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물 중의 ABP의 양은 대상체에서 (a) 효과기 T 세포 활성을 증가시키거나; (b) 세포용해 T 세포 활성을 증가시키거나; (c) NK 세포 활성을 증가시키거나; (d) TIGIT-매개 신호전달을 저해하거나; (e) TIGIT에 대한 CD155 및 또는 CD112의 결합을 저해하거나 또는 차단하거나; 또는 (f) (a) 내지 (e)의 임의의 조합에 충분하다. 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 약제학적 조성물은 PD-1을 길항하거나 또는 PD-1과의 상호작용으로부터 PD-L1을 차단시키는 항체를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 약제학적 조성물의 의약으로서 사용하기 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 약제학적 조성물은 암 또는 바이러스 감염의 치료에서 사용하기 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 약제학적 조성물은 암의 치료에서 사용하기 위한 것이다, 암은 고형 종양 및 혈액 종양으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 약제학적 조성물은 사전 요법에 대해 반응성이 아닌 질환 또는 병태의 치료에서 의약으로서 사용하기 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 사전 요법은 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제를 포함하는 요법이다.

- [0051] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 앞서 언급한 ABP 또는 임의의 앞서 언급한 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 병태의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하거나 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 암 또는 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 암이고, 암은 고형 종양 및 혈액 종양으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 앞서 언급한 ABP 또는 임의의 앞서 언급한 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 면역 반응의 조절이 필요한 대상체에서 면역 반응을 조절하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 방법은 대상체에게 1종 이상의 추가적인 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제, 화학치료제, 면역조절제, 방사선 및 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0052] 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 치료 방법에서 사용하거나, ABP의 용도 또는 약제학적 조성물의 용도를 위한 추가적인 치료제는 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제이되, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제는 항체, 펩티도미메틱(peptidomimetic), 소분자 또는 이러한 제제를 암호화하는 핵산이다. 일부 실시형태에서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제는 펩브롤리주맙, 니볼루맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙, BMS-936559, 설파모노메톡신 1 및 설파메티졸 2로부터 선택된다.
- [0053] 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 치료 방법에서 사용하거나, ABP의 용도 또는 약제학적 조성물의 용도를 위한 추가적인 치료제는 (a) 면역 세포의 저해 수용체 또는 이의 리간드의 신호전달을 차단하는 제제 또는 이러한 제제를 암호화하는 핵산; (b) 면역 세포의 공자극 수용체에 대한 작용제 또는 이러한 작용제를 암호화하는 핵산; (c) 사이토카인 또는 사이토카인을 암호화하는 핵산; (d) 항암 바이러스 또는 항암 바이러스를 암호화하는 핵산; (e) 키메라 항원 수용체를 발현시키는 T 세포; (f) 이중- 또는 다중-특이성 T 세포 관련 항체 또는 또는 이러한 항체를 암호화하는 핵산; (g) 항-TGF- β 항체 또는 이러한 항체를 암호화하는 핵산; (h) TGF- β 트랩 또는 이러한 트랩을 암호화하는 핵산; (i) 이러한 항원 또는 이러한 항원을 암호화하는 핵산을 포함하는 암-관련 항원에 대한 백신 및 (j) 이들의 조합으로부터 선택된 면역조절제이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 면역 세포의 저해 수용체 또는 이의 리간드의 신호전달을 차단하는 제제 또는 이러한 제제를 암호화하는 핵산이며, 저해 수용체 또는 이의 리간드는 CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Tim3, 뉴리틴, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-R, KIR, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 면역 세포의 자극 수용체에 대한 작용제 또는 이러한 작용제를 암호화하는 핵산이고, 면역 세포의 자극 수용체는 OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKP80, CD160, B7-H3, CD83 리간드, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 사이토카인 또는 IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, 및 이들의 조합으로부터 선택된 사이토카인을 암호화하는 핵산이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 단순포진바이러스, 수포성 구내염 바이러스, 아데노바이러스, 뉴캐슬병바이러스, 백시니아 바이러스, 마라바 바이러스, 및 이들의 조합으로부터 선택된 항암 바이러스 또는 항암 바이러스를 암호화하는 핵산이다.
- [0054] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 ABP와 동일한 약제학적 조성물에서 제형화된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 ABP와 상이한 약제학적 조성물에서 제형화된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 ABP를 투여하기 전에 투여된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 ABP를 투여한 후에 투여된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 ABP와 동시에 투여된다.
- [0055] 일부 실시형태에서, 대상체는 이러한 방법을 수행하기 전에 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제로 치료된 대상체이다.
- [0056] 일부 실시형태에서, 대상체를 고통스럽게 하는 질환 또는 병태는 사전 요법에 반응하지 않는다. 일부 실시형태에서, 사전 요법은 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제를 포함하는 요법이다.
- [0057] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 임의의 앞서 언급한 약제학적 조성물, 및 이러한 약제학적 조성물의 사용을 위한 설명서를 포함하는 키트가 제공된다. 일부 실시형태에서, 키트는 추가적인 치료제를 포함하는 추가적인 약제학적 조성물 및 이러한 추가적인 치료제의 사용을 위한 설명서를 포함하는 추가적인 약제학적 조성물을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제, 화학치료제, 면역조절제, 방사선 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제이며, 상기 제제는 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하고, 항체, 펩티도미메틱, 소분자 또는 이러한 제제를 암호화하는 핵산으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제는 펩브롤리주맙, 니볼루맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙, BMS-936559,

설파모노메톡신 1 및 설파메티졸 2로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 (a) 면역 세포의 저해 수용체 또는 이의 리간드의 신호전달을 차단하는 제제 또는 이러한 제제를 암호화하는 핵산; (b) 면역 세포의 공자극 수용체에 대한 작용제 또는 이러한 작용제를 암호화하는 핵산; (c) 사이토카인 또는 사이토카인을 암호화하는 핵산; (d) 항암 바이러스 또는 항암 바이러스를 암호화하는 핵산; (e) 키메라 항원 수용체를 발현시키는 T 세포; (f) 이중- 또는 다중-특이성 T 세포 관련 항체 또는 이러한 항체를 암호화하는 핵산; (g) 항-TGF- β 항체 또는 이러한 항체를 암호화하는 핵산; (h) TGF- β 트랩 또는 이러한 트랩을 암호화하는 핵산; (i) 이러한 항원 또는 이러한 항원을 암호화하는 핵산을 포함하는 암-관련 항원에 대한 백신 및 (j) 이들의 조합으로부터 선택된 면역조절제이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 면역 세포의 저해 수용체 또는 이의 리간드의 신호전달을 차단하는 제제 또는 이러한 제제를 암호화하는 핵산이며, 저해 수용체 또는 이의 리간드는 CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Tim3, 뉴리틴, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-R, KIR, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 면역 세포의 자극 수용체에 대한 작용제 또는 이러한 작용제를 암호화하는 핵산이고, 면역 세포의 자극 수용체는 OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, CD83 리간드, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 사이토카인 또는 IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, 및 이들의 조합으로부터 선택된 사이토카인을 암호화하는 핵산이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 단순포진바이러스, 수포성구내염 바이러스, 아데노바이러스, 뉴캐슬병바이러스, 백시니아 바이러스, 마라바 바이러스, 및 이들의 조합으로부터 선택된 항암 바이러스 또는 항암 바이러스를 암호화하는 핵산이다.

도면의 간단한 설명

[0058]

도 1a 내지 도 1b는 실시예에 추가로 기재하는 다양한 분자의 서열 정렬을 도시한 도면. 도 1a는 인간, 사이노몰거스 원숭이, 마우스(서열번호 3) 및 래트 TIGIT 기준 서열로부터의 TIGIT 세포외 도메인의 서열 정렬을 도시한 도면. 도 1b는 인간 TIGIT 및 PVRL4 세포외 도메인의 정렬을 도시한 도면.

도 2는 CD28-CTLA4와 CD226-TIGIT 경로 사이의 유사성의 예시이며, 따라서 면역 관문 표적으로서 TIGIT의 효용을 도시한 도면. CD226/TIGIT 공자극/공동저해 생물학은 CD28/CTLA4와 유사하고; TIGIT는 T 세포에 대한 저해 신호를 제공하는 반면, CD226은 T 세포에 대한 공자극을 제공한다. TIGIT 리간드 CD155 및 CD112는 면역 억제 환경을 제공하는 종양에서 대부분 발현된다.

도 3은 실시예 7에 기재된 TIGIT Jurkat/항-CD3 HT-1080 공동배양 분석의 개략적 다이어그램을 도시한 도면.

도 4a는 인간 TIGIT를 발현시키는 조작된 Jurkat 세포에서 IL-2 생성을 유도하기 위한 MAB10 및 IgG4 아이소타입 대조군의 능력을 비교하는 예시적인 실험으로부터의 EC₅₀ 곡선을 도시한 도면. 도 4b는 사이노몰거스 원숭이 TIGIT를 발현시키는 조작된 Jurkat 세포에서 IL-2 생성을 유도하기 위한 MAB10 및 IgG4 아이소타입 대조군의 능력을 비교하는 예시적인 실험으로부터의 EC₅₀ 곡선을 도시한 도면.

도 5a 내지 도 5c는 FACS에 의한 인간 CD4+ T 세포 상에서의 TIGIT 발현 분석을 도시한 도면. 도 5a 및 도 5b는 비자극(도 5a) 및 자극된(도 5b) CD4+ T 세포에 대한 TIGIT, PVR 및 CD226의 발현 분석을 나타내는 일련의 그래프를 도시한 도면. 도 5c는 미경험(미경험 T 세포의 마커인 CD45RA에 대해 양성, 상부 우측 패널) 및 기억(활성화된 T 세포의 마커인 CD45RO에 대해 양성, 하부 우측 패널) CD4+ T 세포에 대한 TIGIT 발현의 분석을 도시한 도면.

도 6a 내지 도 6o는 인간 공여자로부터의 차선적으로 자극된 PBMC에 대한 MAB에 의한 치료 효과를 도시한 도면. 대조군 IgG4 항체(도 6a), MAB2(도 6b), MAB3(도 6c), MAB4(도 6d), MAB5(도 6e), MAB10(도 6f), MAB11(도 6g), MAB12(도 6h), MAB15(도 6i), MAB16(도 6j) 및 SEC1(햄스터 항-마우스 TIGIT, 도 6k)를 포함하는 인간 공여자로부터의 PBMC에서 IFN- γ 를 유도하는 MAB의 능력에 대해 시험하였다. MAB10을 이용하는 공여자 1로부터의 PBMC의 처리는 종양 고사 인자 알파(TNF, 도 6l), 림포톡신 알파(LT- α , 도 6m) 및 인터페론 감마(IFN- γ 도 6n)를 포함하는 몇몇 전염증 사이토카인의 상향조절을 포함한다. 도 6o는 IFN- γ 생성에 의해 측정되는 공여자 1로부터의 PBMC에서 MAB10의 EC₅₀을 도시하는 그래프를 도시한 도면.

도 7a 내지 도 7e는 IFN- γ (도 7a), TNF(도 7b), 인터류킨 6 (IL-6, 도 7c), 과립구 대식세포 콜로니-자극 인자(GM-CSF, 도 7d) 및 LT- α (도 7e)를 포함하는, 공여자 2로부터의 차선으로 자극된 PBMC에서 사이토카인 분비에 대한 MAB10의 효과를 나타내는 일련의 그래프를 제공한 도면. MAB10으로 처리한 세포로부터의 데이터를 검정

색 막대로 나타내고, IgG4 아이소타입 대조군으로 처리한 세포로부터의 데이터를 밝은 회색 막대로 나타낸다. 각각의 막대에 대한 항체 농도는 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다.

도 8a 내지 **도 8c**는 길항체 항-TIGIT 항체 MAB10가 3명의 상이한 공여자로부터 얻은 세포를 이용하여 CD4+ 세포 분석에서 IFN- γ 를 증가시킨다는 것을 나타내는 일련의 그래프를 제공한 도면. **도 8a**는 공여자 1로부터 얻은 CD4+ 세포로부터 얻은 결과를 도시한 도면. **도 8b**는 공여자 2로부터 얻은 CD4+ 세포로부터 얻은 결과를 도시한 도면. **도 8c**는 공여자 3으로부터 얻은 CD4+ 세포로부터 얻은 결과를 도시한 도면. MAB10(검정색 막대) 또는 IgG4 아이소타입 대조군(밝은 회색 막대) 중 하나로 처리한 세포 내 IFN- γ 생성을 각각의 도 8a 내지 도 8c의 좌측 패널에 나타낸다. IFN- γ 신호의 50% 증가를 유도하는 데 필요한 MAB10의 농도를 결정함으로써 이 분석에서 MAB10에 대한 평균 EC₅₀ 값을 계산하였다(각각의 도 8a 내지 도 8c의 우측 패널에서 플롯팅).

도 9a는 PD-1/TIGIT 조합 생체분석에 기반한 작용 메커니즘에서 1:1 비의 MAB10 및 펨브롤리주맙(항-PD-1 항체)을 사용한 분석 결과를 도시한 도면. 각각의 항체에 대한 농도는 25, 10, 4, 1.6, 0.64, 0.256, 0.1024, 0.04096 및 0.016384 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었다. 비표적화된 IgG4를 대조군으로서 사용하였다. 도 9a에 나타내는 바와 같이, MAB10과 펨브롤리주맙의 조합물(EC₅₀ 5.06nM)만이 Jurkat 세포에서 루시퍼라제 활성을 유도하는 데 충분하게 결합을 차단시켰다. **도 9b**는 고정된 용량($1\mu\text{g}/\text{mL}$)의 펨브롤리주맙(또는 IgG4 대조군) 및 다양한 용량의 MAB10(50, 20, 8, 3.2, 1.28, 0.512, 0.2048, 0.08192 및 0.032768 $\mu\text{g}/\text{mL}$)을 이용하는 분석 결과를 나타낸다. 도 9a 및 도 9b에서, IgG4 대조군 단독 또는 IgG4 + MAB10 조합 중 어떤 것도 루시퍼라제 활성을 유도하지 않았다.

도 10a 내지 **도 10d**는 세포내 사이토카인 염색을 이용하는 인간 공여자로부터 CMV-자극 CD4+ T-세포에 대한 MAB10 효과를 나타내는 일련의 그래프를 도시한 도면. MAB10(검정색 막대)과 함께 CD4+ 세포의 인큐베이션은 IgG4 대조군(백색 막대)과 함께 인큐베이션시킨 세포에 비해 TNF(도 10a), IL-2(도 10b) 및 IFN- γ (도 10c)를 포함하는 용량 의존적 방식으로 효과기 사이토카인의 생성을 증가시킨다. **도 10d**는 MAB10과 함께 인큐베이션이 항원-특이적 활성화된 CD4+ T-세포의 비율을 증가시킨다는 것을 도시한 도면. 도 10d에서, 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 IgG4 대조군 또는 MAB10으로 처리한 세포를 CD3의 발현(성숙 T-세포의 마커) 및 TNF 및 IL-2의 발현에 대해 FACS에 의해 분석하였다. 스튜던트 T 검정(Student's T test)을 이용하여 MAB10과 IgG4 대조군(동일한 농도 처리) 사이의 통계학적 차이를 계산하였다(*=p<0.05, **=p<0.01, ***=p<0.005, ****=p<0.001).

도 11a 내지 **도 11d**는 CD8+ 세포를 이용하는 것을 제외하고 도 10과 유사한 일련의 그래프이며, MAB10 또는 IgG4 대조군으로 처리한 이러한 세포에 의한 TNF(도 11a), 퍼포린(도 11b), 및 그랜자임 B(도 11c)의 생성을 나타낸다. **도 11d**는 또한 MAB10과 함께 인큐베이션이 항원-특이적 활성화된 CD8+ T-세포의 비율을 증가시킨다는 것을 도시한 도면. 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 IgG4 대조군 또는 MAB10으로 처리한 세포를 CD3의 발현 및 퍼포린 및 그랜자임 B의 발현에 대해 FACS에 의해 분석하였다. 스튜던트 T 검정을 이용하여 MAB10과 IgG4 대조군(동일한 농도 처리) 사이의 통계학적 차이를 계산하였다(*=p<0.05, **=p<0.01, ***=p<0.005, ****=p<0.001).

도 12a 내지 **도 12d**는 동일한 공여자로부터의 세포 처리 결과를 나타내되, MAB10에 의한 차단은 CMV-특이적 CD8+ T-세포 반응을 증폭시키는 것을 도시한 도면. 다양한 농도의 MAB10(검정색 막대) 또는 IgG4 대조군(백색 막대)과 함께 세포를 인큐베이션시켰고, 이중 양성 집단 퍼포린 + 그랜자임 B+(도 12a) 또는 IFN- γ + TNF+(도 12c)의 이중 양성 집단의 백분율을 분석하였다. 스튜던트 T 검정(Student's T test)을 이용하여 MAB10과 IgG4 대조군(동일한 농도 처리) 사이의 통계학적 차이를 계산하였다(*=p<0.05, **=p<0.01, ***=p<0.005, ****=p<0.001). **도 12b**(퍼포린 + 그랜자임 B+ 분석) 및 **도 12d**(IFN- γ + TNF+ 분석)은 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 대조군 항체(좌측 패널) 또는 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 MAB10(우측 패널)으로 처리한 세포를 비교하는 이중 양성 세포의 비율을 도시한 도면.

도 13은 도 10 내지 도 12에 대해 사용한 것과 동일한 공여자로부터의 세포 상에서 MAB10 및 PD-1 항체의 조합 효과를 나타내는 그래프를 도시한 도면. 세포를 CMV 용해물로 자극하고 나서, 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 펨브롤리주맙 또는 대조군 IgG4, 및 10, 20 또는 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 대조군 항체 또는 MAB10으로 처리하고, TNF의 생성을 측정하였다. 세포의 4개 그룹을 시험하고 나서, IgG4 대조군(흰색 막대, 가장 좌측의 그룹), 일정한 양의 IgG4 대조군 및 MAB10의 적정(진한 회색 막대, 좌측으로부터 두 번째 그룹), 일정한 양의 펨브롤리주맙 및 IgG4 대조군의 적정(밝은 회색 막대, 우측으로부터 두 번째 그룹), 또는 일정한 양의 펨브롤리주맙 및 MAB10의 적정(검정색 막대, 우측편 그룹)으로 처리하였다.

도 14a 내지 **도 14c**는 3명의 공여자로부터의 세포에 대한 MAB10 + 펨브롤리주맙 치료 효과를 나타내는 일련의 그래프를 도시한 도면. 세포를 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 CMV 용해물로 자극하고 나서, 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 MAB10 또는 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 대조

군 IgG4 항체 및 펨브롤리주맙의 적정으로 처리하고, 이어서, TNF의 생성을 측정하였다. **도 14a**는 공여자 1로부터의 세포를 이용하는 분석 결과를 나타내고; **도 14b**는 공여자 2로부터의 세포를 이용하는 분석 결과를 나타내며; **도 14c**는 공여자 3으로부터의 세포를 이용하는 분석 결과를 나타낸다. MAB10(검정색 막대) 단독의 또는 증가하는 농도의 펨브롤리주맙과 조합한 첨가는 대조군 항체 + 펨브롤리주맙 그룹(백색 막대)에 비한 TNF의 더 큰 생성을 초래한다. 추가적으로, 펨브롤리주맙과 조합한 MAB10(검정색 막대)은 또한 MAB10 단독에 비해 증가된 활성화를 야기하였다. 스튜던트 T 검정 분석을 이용하여 MAB10 단독과 MAB10+펨브롤리주맙 그룹 사이의 통계학적 차이를 계산하였다(*=p<0.05, **=p<0.01, ***=p<0.005, ****=p<0.001)

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0059] 1. 정의

달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 용어, 표기 및 기타 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는 것으로 의도된다. 일부 경우에, 통상적으로 이해되는 의미를 갖는 용어는 명확함을 위해 그리고/또는 참고를 위해 본 명세서에서 정의되며, 본 명세서의 이러한 정의의 포함은 반드시 당업계에 일반적으로 이해되는 것 이상의 차이를 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 명세서에서 기재되거나 또는 언급되는 기법 및 절차는 일반적으로 잘 이해되고 있거나 또는 당업자에 의한 통상적인 방법, 예컨대 문헌[Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 4th ed. (2012) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY]에 기재된 널리 이용되는 분자 클로닝 방법을 이용하여 통상적으로 사용된다. 적절하다면, 상업적으로 입수 가능한 키트 및 시약의 사용을 수반하는 절차는 달리 언급되지 않는 한 일반적으로 제조업자가 정한 프로토콜 및 조건에 따라 수행된다.

[0060] 본 명세서에서 사용되는 단수 용어는 달리 명확하게 나타내지 않는 한 복수의 대상을 포함한다. 용어 "포함하다", "예컨대" 등은 달리 구체적으로 표시되지 않는 한, 제한 없이 포함을 전달하는 것으로 의도된다.

[0061] [0062] 본 명세서에서 사용되는 용어 "포함하는"은 또한 달리 구체적으로 표시되지 않는 한 인용된 요소"로 이루어진" 및 "본질적으로 이루어진" 실시형태를 구체적으로 포함한다. 예를 들어, "다이어바디를 포함하는" 다중특이성 ABP는 "다이어바디로 이루어진" 다중특이성 ABP 및 "다이어바디로 본질적으로 이루어진" 다중특이성 ABP를 포함한다.

[0063] 용어 "약"은 표시된 값 및 해당 값 초과 및 미만의 범위를 나타내고, 포함한다. 특정 실시형태에서, 용어 "약"은 표기된 값 ± 10%, ± 5% 또는 ± 1%를 나타낸다. 특정 실시형태에서, 적절하다면, 용어 "약"은 표기된 값(들) ± 해당 값(들)의 하나의 표준 편차를 나타낸다.

[0064] 용어 "TIGIT", "TIGIT 단백질" 및 "TIGIT 항원"은 인간 TIGIT, 또는 임의의 변이체(예를 들어, 스플라이스 변이체 및 대립유전자 변이체), 아이소폼 및 세포에 의해 자연적으로 발현되거나, 또는 *tigit* 유전자로 형질감염된 세포에 의해 발현된 인간 TIGIT의 종 상동체를 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용된다. 일부 양상에서, TIGIT 단백질은 영장류(예를 들어, 원숭이 또는 인간), 설치류(예를 들어, 마우스 또는 래트), 개, 낙타, 고양이, 소, 염소, 말 또는 양에 의해 자연적으로 발현되는 TIGIT 단백질이다. 일부 양상에서, TIGIT 단백질은 인간 TIGIT(hTIGIT; 서열번호 1)이다. 이론에 의해 구속되는 일 없이, 서열번호 1의 위치 1 내지 21은 신호 펩타이드를 암호화하고; 서열번호 1의 위치 22 내지 141은 성숙 TIGIT 단백질의 세포외 도메인을 암호화하고; 서열번호 1의 위치 142 내지 162는 막관통영역을 암호화하며; 그리고 서열번호 1의 위치 163 내지 244는 세포질 도메인을 암호화하는 것으로 여겨진다. 2015년 9월 28일자로 액세스된 www.uniprot.org/uniprot/Q495A1의 UniProt KB - Q495A1 (TIGIT_HUMAN) 참조. 일부 양상에서, TIGIT 단백질은 사이노몰거스 원숭이 TIGIT(cTIGIT; 서열번호 2)이다. 일부 양상에서, TIGIT 단백질은 서열번호 3에서 제공된 서열을 갖는 뮤린 TIGIT(mTIGIT)이다. 일부 양상에서, TIGIT 단백질은 서열번호 138에서 제공된 서열을 갖는 뮤린 TIGIT(mTIGIT)이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 서열번호가 특정되지 않는 한, 용어 "mTIGIT", "뮤린 TIGIT" 및 "마우스 TIGIT"는 서열번호 3 및/또는 서열번호 138을 의미한다. 일부 양상에서, TIGIT 단백질은 전장 또는 비가공 TIGIT 단백질이다. 일부 양상에서, TIGIT 단백질은 번역후 변형에 의해 생성된 절단 또는 가공된 TIGIT 단백질이다. TIGIT는 또한 WUCAM, VSIG9 및 Vstm3을 포함하는 다양한 동의어로 알려져 있다.

[0065] 용어 "면역글로불린"은 일반적으로 두 쌍의 폴리펩타이드 쇄(한 쌍의 경(L)쇄 및 한 쌍의 중(H) 쇄)를 포함하는 구조적으로 관련된 단백질의 부류를 지칭한다. "무손상 면역글로불린"에서, 모두 4개의 이들 쇄는 이황화결합에 의해 상호연결된다. 면역글로불린의 구조는 잘 특성규명되었다. 예를 들어, 문헌[Paul, *Fundamental Immunology* 7th ed., Ch. 5 (2013) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA] 참조. 간략하게, 각각의 중쇄는 전

형적으로 중쇄 가변 영역(V_H) 및 중쇄 불변 영역(C_H)을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 전형적으로 C_{H1} , C_{H2} 및 C_{H3} 으로 약칭되는 3개의 도메인을 포함한다. 각각의 경쇄는 전형적으로 경쇄 가변 영역(V_L) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 전형적으로 C_L 로 약칭되는 1개의 도메인을 포함한다.

[0066] 용어 "항원-결합 단백질"(ABP)은 항원 또는 에피토프에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 항원-결합 도메인을 포함하는 단백질을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 도메인은 천연 유래 항체와 유사한 특이성 및 친화도로 항원 또는 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, ABP는 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, ABP는 항체로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ABP는 항체로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ABP는 대안의 스캐폴드를 포함한다. 일부 실시형태에서, ABP는 대안의 스캐폴드로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ABP는 대안의 스캐폴드로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ABP는 항체 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABP는 항체 단편으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, ABP는 항체 단편으로 본질적으로 이루어진다. "TIGIT ABP", "항-TIGIT ABP" 또는 "TIGIT-특이적 ABP"는 항원 TIGIT에 특이적으로 결합하는 본 명세서에 제공된 바와 같은 ABP이다. 일부 실시형태에서, ABP는 TIGIT의 세포외 도메인에 결합한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 TIGIT ABP는 상이한 종으로부터의 TIGIT 단백질 간에 또는 이들 중에서 보존된 TIGIT의 에피토프에 결합한다.

[0067] 용어 "항체"는 그의 가장 넓은 의미로 사용되며, 항원 또는 에피토프에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 항원-결합 도메인을 포함하는 특정 유형의 면역글로불린 분자를 포함한다. 항체는 무손상 항체(예를 들어, 무손상, 예를 들어, 무손상 면역글로불린), 항체 단편 및 다중-특이성 항체를 특이적으로 포함한다. 항체는 한 가지 유형의 ABP이다.

[0068] 용어 "대안의 스캐폴드"는 하나 이상의 영역이 항원 또는 에피토프에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 항원-결합 도메인을 생성하도록 분화될 수 있는 분자를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 도메인은 항체와 유사한 특이성 및 친화도로 항원 또는 에피토프에 결합한다. 예시적인 대안의 스캐폴드는 피브로넥틴(예를 들어, 안드넥틴스(Adnectins)(상표명)), β -샌드위치(예를 들어, iMab), 리포칼린(예를 들어, 안티칼린(Anticalins)(등록상표)), EETI-II/AGRP, BPTI/LACI-D1/ITI-D2(예를 들어, 쿠니츠(Kunitz) 도메인), 티오레독신 웹타이드 앱타머, 단백질 A(예를 들어, 애피바디(Affibody)(등록상표)), 안키린 반복부(예를 들어, DARPins), 감마-B-크리스탈린/유비퀴틴(예를 들어, 아필린스(Affilins)), CTL₃(예를 들어, 테트라넥틴스(Tetranectins)), 파이노머스(Fynomers) 및 (LDLR-A 모듈)(예를 들어, 아비머스(Avimers))로부터 유래된 것을 포함한다. 대안의 스캐폴드에 대한 추가적인 정보는 문헌[Binz et al., *Nat. Biotechnol.*, 2005 23:1257-1268; Skerra, *Current Opin. in Biotech.*, 2007 18:295-304; 및 Silacci et al., *J. Biol. Chem.*, 2014, 289:14392-14398]에서 제공되며; 이들 각각은 본 명세서에 그의 전문이 참고로 포함된다. 대안의 스캐폴드는 ABP의 한 가지 유형이다.

[0069] 용어 "항원-결합 도메인"은 항원 또는 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있는 ABP의 일부를 의미한다. 항원-결합 도메인의 일 예는 항체의 V_H - V_L 이량체에 의해 형성된 항원-결합 도메인이다. 항원-결합 도메인의 다른 예는 아드넥틴의 열번째 피브로넥틴 III형 도메인으로부터의 특정 투포의 다양화에 의해 형성된 항원-결합 도메인이다.

[0070] 용어 "전장 항체", "무손상 항체" 및 "전체 항체"는 천연 유래 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조를 갖고 Fc 영역을 포함하는 중쇄를 갖는 항체를 지칭하기 위해 상호호환적으로 사용된다. 예를 들어, IgG 분자를 지칭하기 위해 사용될 때, "전장 항체"는 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 항체이다.

[0071] 용어 "Fc 영역"은 천연 유래 항체에서 Fc 수용체 및 상보체 시스템의 특정 단백질과 상호작용하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 의미한다. 다양한 면역글로불린의 Fc 영역, 및 거기에 포함된 글리코실화 부위의 구조는 당업계에 공지되어 있다. 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[Schroeder and Cavacini, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, 125:S41-52] 참조. Fc 영역은 천연 유래 Fc 영역, 또는 당업계 또는 본 개시내용의 다른 곳에 기재된 바와 같이 변형된 Fc 영역일 수 있다.

[0072] V_H 및 V_L 영역은 추가로 초가변성 영역(더 보존된 영역이 산재된 "상보성 결정 영역(CDR)"으로 불리는 "초가변 영역(HVR)")으로 다시 분할될 수 있다. 더 보존된 영역은 프레임워크 영역(FR)으로 불린다. 각각의 V_H 및 V_L 은 일반적으로 다음의 순서로(N-말단으로부터 C-말단까지) 배열된(N-말단 3개의 CDR 및 4개의 FR을 포함한다: FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4. CDR은 항원 결합에 연루되며, 항체의 항원 특이성 및 결합 친화도에 영향을 미친다. 본 명세서에 전문이 참고로 포함된 문헌[Kabat et al., *Sequences of Proteins of*

Immunological Interest 5th ed. (1991) Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD] 참조.

[0073] 임의의 척추동물 종으로부터의 경쇄는 그의 불변 도메인의 서열에 기반하여 카파(κ) 및 람다(λ)로 불리는 2가지 유형 중 하나가 부여될 수 있다.

[0074] 임의의 척추동물 종으로부터의 경쇄는 5가지 상이한 부류(또는 아이소타입) 중 하나가 부여될 수 있다: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM. 이들 부류는 또한 각각 α , δ , ϵ , γ 및 μ 로 표기된다. IgG 및 IgA 부류는 서열 및 기능의 차이에 기반하여 하위부류로 추가로 분할된다. 인간은 다음의 하위부류를 발현시킨다: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2.

[0075] CDR의 아미노산 서열 경계는 문헌[Kabat et al., 상기 참조]("Kabat" 넘버링 계획); 문헌[Al-Lazikani et al., 1997, *J. Mol. Biol.*, 273:927-948]("Chothia" 넘버링 계획); 문헌[MacCallum et al., 1996, *J. Mol. Biol.* 262:732-745]("Contact" 넘버링 계획); 문헌[Lefranc et al., *Dev. Comp. Immunol.*, 2003, 27:55-77]("IMGT" 넘버링 계획); 및 문헌[Honegge and Pluckthun, *J. Mol. Biol.*, 2001, 309:657-70]("AHo" 넘버링 계획)에 기재된 것을 포함하는 임의의 다수의 공지된 넘버링 계획을 이용하여 당업자에 의해 결정될 수 있으며, 이를 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다.

[0076] 표 1은 카바트 및 코티아 계획에 의해 동정되는 바와 같은 카바트 및 코티아 계획에 의해 동정되는 바와 같은 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 위치를 제공한다. CDR-H1에 대해, 카바트와 코티아 넘버링 계획을 둘 다 이용하는 잔기 넘버링이 제공된다.

[0077] CDR은, 예를 들어, www.bioinf.org.uk/abs/abnum/에서 입수 가능하고, 전문이 참고로 포함된 문헌[Abhinandan and Martin, *Immunology*, 2008, 45:3832-3839]에 기재된 Abnum과 같은 항체 넘버링 소프트웨어를 이용하여 부여될 수 있다.

표 1

| 카바트 및 코티아 넘버링 계획에 따른 CDR 내 잔기. | | |
|--------------------------------|----------|-----------------|
| CDR | 카바트 | 코티아 |
| L1 | L24-L34 | L24-L34 |
| L2 | L50-L56 | L50-L56 |
| L3 | L89-L97 | L89-L97 |
| H1(카바트 넘버링) | H31-H35B | H26-H32 또는 H34* |
| H1(코티아 넘버링) | H31-H35 | H26-H32 |
| H2 | H50-H65 | H52-H56 |
| H3 | H95-H102 | H95-H102 |

* 카바트 넘버링 전환을 이용하여 넘버링 할 때 CDR-H1의 C-말단은 CDR의 길이에 따라서 H32 내지 H34으로 변한다.

[0079] "EU 넘버링 계획"은 중쇄 불변 영역 내 잔기에 대해 언급할 때 일반적으로 사용된다(예를 들어, 문헌[Kabat et al., 상기 참조]에 보고된 바와 같음). 달리 언급되지 않는 한, EU 넘버링 계획은 본 명세서에 기재된 항체 중쇄 불변 영역 내 잔기를 지칭하기 위해 사용된다.

[0080] "항체 단편"은 무순상 항체의 일부, 예컨대 무순상 항체의 항원-결합 또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편은, 예를 들어, Fv 단편, Fab 단편, $F(ab')_2$ 단편, $F(ab')$ 단편, scFv (sFv) 단편 및 scFv-Fc 단편을 포함한다.

[0081] "Fv" 단편은 하나의 중쇄 가변 도메인 및 하나의 경쇄 가변 도메인의 비공유 연결된 이량체를 포함한다.

[0082] "Fab" 단편은 중쇄 및 경쇄 가변 도메인에 추가로, 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인(C_{H1})을 포함한다. Fab 단편은, 예를 들어, 재조합 방법에 의해 또는 전장 항체의 파파인 분해에 의해 생성될 수 있다.

[0083] " $F(ab')_2$ " 단편은 헌지 영역 근처에서 이황화 결합에 의해 결합된 2개의 $F(ab')$ 단편을 포함한다. $F(ab')_2$ 단편은, 예를 들어, 재조합 방법에 의해 또는 무순상 항체의 펩신 분해에 의해 생성될 수 있다. $F(ab')$ 단편은, 예를 들어, β -мер캅토에탄올에 의한 처리에 의해 해리될 수 있다.

- [0084] "단일쇄 Fv" 또는 "sFv" 또는 "scFv" 항체 단편은 단일쇄 폴리펩타이드 쇄 내의 V_H 도메인 및 V_L 도메인을 포함한다. V_H 및 V_L 은 일반적으로 펩타이드 링커에 의해 연결된다. 문헌[Pluckthun A. (1994)] 참조. 임의의 적합한 링커가 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 링커는 (GGGGS)_n(서열번호 127)이다. 일부 실시형태에서, $n = 1, 2, 3, 4, 5$ 또는 6이다. 전문이 참고로 포함된 문헌[Antibodies from *Escherichia coli*. In Rosenberg M. & Moore G.P. (Eds.), *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies* vol. 113 (pp. 269-315). Springer-Verlag, New York] 참조.
- [0085] "scFv-Fc" 단편은 Fc 도메인에 부착된 scFv를 포함한다. 예를 들어, Fc 도메인은 scFv의 C-말단에 부착될 수 있다. Fc 도메인은 scFv 내 가변 도메인의 배향(즉, $V_H - V_L$ 또는 $V_L - V_H$)에 따라서 V_H 또는 V_L 에 뒤따른다. 당업계에 공지되거나 또는 본 명세서에 기재된 임의의 적합한 Fc 도메인이 사용될 수 있다. 일부 경우에, Fc 도메인은 IgG4 Fc 도메인을 포함한다.
- [0086] 용어 "단일 도메인 항체"는 하나의 가변 도메인이 다른 가변 도메인의 존재 없이 항원에 특이적으로 결합하는 분자를 지칭한다. 단일 도메인 항체, 및 이의 단편은 문헌[Arabi Ghahroudi et al., *FEBS Letters*, 1998, 414:521-526 및 Muylleermans et al., *Trends in Biochem. Sci.*, 2001, 26:230-245]에 기재되어 있으며, 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다. 단일 도메인 항체는 또한 sdAb 또는 나노바디로서 알려져 있다.
- [0087] "다중특이성 ABP"는 총괄적으로 2 이상의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합하는 2 이상의 상이한 항원-결합 도메인을 포함하는 ABP이다. 2 이상의 상이한 에피토프는 동일한 항원(예를 들어, 세포에 의해 발현되는 단일 TIGIT 분자) 상의 또는 상이한 항원(예를 들어, 동일한 세포에 의해 발현되는 상이한 TIGIT 분자, 또는 TIGIT 분자 및 비-TIGIT 분자) 상의 에피토프일 수 있다. 일부 양상에서, 다중-특이성 ABP는 2개의 상이한 에피토프(즉, "이중특이성 ABP")에 결합한다. 일부 양상에서, 다중-특이성 ABP는 3개의 상이한 에피토프(즉, "삼중특이성 ABP")에 결합한다. 일부 양상에서, 다중-특이성 ABP는 4개의 상이한 에피토프(즉, "사중특이성 ABP")에 결합한다. 일부 양상에서, 다중-특이성 ABP는 6, 7, 8개 이상의 상이한 에피토프에 결합한다. 각각의 결합 특이성은 임의의 적합한 원자가로 존재할 수 있다. 다중특이성 ABP의 예는 본 개시내용의 다른 곳에서 제공된다.
- [0088] "단일특이성 ABP"는 단일 에피토프에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 결합 부위를 포함하는 ABP이다. 단일특이성 ABP의 예는 2가이지만(즉, 2개의 항원-결합 도메인을 가짐) 2개의 항원-결합 도메인의 각각에서 동일한 에피토프를 인식하는 천연 유래 IgG 분자이다. 결합 특이성은 임의의 적합한 원자가로 존재할 수 있다.
- [0089] 용어 "단클론성 항체"는 실질적으로 동종인 항체의 집단으로부터의 항체를 지칭한다. 실질적으로 동종인 항체의 집단은 실질적으로 유사하고, 단클론성 항체의 생성동안 정상적으로 생길 수 있는 변이체를 제외하고 동일한 에피토프(들)에 결합하는 항체를 포함한다. 이러한 변이체는 일반적으로 단지 소량으로 존재한다. 단클론성 항체는 전형적으로 복수의 항체로부터의 단일 항체의 선택을 포함하는 과정에 의해 얻어진다. 예를 들어, 선택 과정은 복수의 클론으로부터의 독특한 클론, 예컨대 하이브리도마 클론, 파지 클론, 효모 클론, 박테리아 클론 또는 다른 재조합 DNA 클론의 풀의 선택일 수 있다. 선택된 항체는, 예를 들어, 표적에 대한 친화도를 개선시키기 위해("친화도 성숙"), 항체를 인간화시키기 위해, 세포 배양물 내 그의 생성을 개선시키기 위해 그리고/또는 대상체에서 그의 면역원성을 감소시키기 위해 추가로 변경될 수 있다.
- [0090] 용어 "키메라 항체"는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 공급원 또는 종으로부터 유래된 반면, 중쇄 및/또는 경쇄의 나머지는 상이한 공급원 또는 종으로부터 유래된 항체를 지칭한다.
- [0091] 비-인간 항체의 "인간화된" 형태는 비-인간 항체로부터 유래된 최소 서열을 포함하는 키메라 항체이다. 인간화된 항체는 일반적으로 하나 이상의 CDR로부터의 잔기가 비-인간 항체(공여자 항체) 중 하나 이상의 CDR로부터의 잔기로 대체되는 인간 항체(수용자 항체)이다. 공여자 항체는 임의의 적합한 비-인간 항체, 예컨대 마우스, 래트, 토끼, 닭 또는 목적으로 하는 특이성, 친화도 또는 생물학적 효과를 갖는 비 인간 영장류 항체일 수 있다. 일부 예에서, 수용자 항체의 선택된 프레임워크 영역 잔기는 공여자 항체로부터의 대응하는 프레임워크 영역 잔기로 대체된다. 인간화된 항체는 또한 수용자 항체 또는 공여자 항체 중 하나에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 항체 기능을 추가로 개선하기 위해 이러한 변형이 이루어질 수 있다. 추가적인 상세한 설명을 위해, 문헌[Jones et al., *Nature*, 1986, 321:522-525; Riechmann et al., *Nature*, 1988, 332:323-329; 및 Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 1992, 2:593-596]을 참조하며, 이들 각각은 본 명세서에 전문이 참고로 포함된다.
- [0092] "인간 항체"는 인간 또는 인간 세포에 의해 생성되거나, 또는 인간 항체 레퍼토리 또는 인간 항체-암호화 서열

을 이용하는(예를 들어, 인간 공급원으로부터 얻었거나 또는 드 노보 설계된) 비인간 공급원으로부터 유래된 항체의 아미노산 서열에 대응하는 아미노산 서열을 갖는 것이다. 인간 항체는 인간화된 항체를 특이적으로 제외한다.

[0093] "단리된 ABP" 또는 "단리된 핵산"은 그의 천연 환경의 성분으로부터 분리되고/되거나 회수된 ABP 또는 핵산이다. 천연 환경 성분은 효소, 호르몬 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 물질을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 단리된 ABP는, 예를 들어 스피닝 컵 서열 결정기(spinning cup sequenator)의 사용에 의해 N-말단의 또는 내부의 아미노산 서열의 적어도 15개 잔기를 얻는 데 충분한 정도로 정제된다. 일부 실시형태에서, 단리된 ABP는 쿠마씨 블루 또는 은 염색에 의한 검출에 의해 환원 또는 비환원 조건 하에서 겔 전기영동(예를 들어, SDS-PAGE)에 의해 동질성에 대해 정제된다. 일부 실시형태에서, 단리된 ABP는 재조합 세포 내에서 인식으로 ABP를 포함할 수 있는데, ABP의 천연 환경의 적어도 하나의 성분이 존재하지 않기 때문이다. 일부 양상에서, 단리된 ABP 또는 단리된 핵산은 적어도 하나의 정체 단계에 의해 제조된다. 일부 실시형태에서, 단리된 ABP 또는 단리된 핵산은 적어도 80중량%, 85중량%, 90중량%, 95중량%, 또는 99중량%로 정제된다. 일부 실시형태에서, 단리된 ABP 또는 단리된 핵산은 적어도 80용적%, 85용적%, 90용적%, 95용적%, 또는 99용적%로 정제된다. 일부 실시형태에서, 단리된 ABP 또는 단리된 핵산은 적어도 85중량%, 90중량%, 95중량%, 98중량%, 99중량% 내지 100중량% ABP 또는 핵산을 포함하는 용액으로서 제공된다. 일부 실시형태에서, 단리된 ABP 또는 단리된 핵산은 적어도 85용적%, 90용적%, 95용적%, 98용적%, 99용적% 내지 100용적% ABP 또는 핵산을 포함하는 용액으로서 제공된다.

[0094] "친화도"는 분자(예를 들어, ABP)의 단일 결합 부위와 그의 결합 상태(예를 들어, 항원 또는 에피토프) 사이의 비-공유 상호작용의 총 합의 강도를 지칭한다. 달리 표시되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는, "친화도"는 결합쌍의 구성원(예를 들어, ABP 및 항원 또는 에피토프) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 본래의 결합 친화도를 지칭한다. 분자 X의 그의 상태 Y에 대한 친화도는 해리 평형 상수(K_D)로 나타낼 수 있다. 해리 평형 상수에 기여하는 역학 성분은 이하에 더 상세하게 기재한다. 친화도는 본 명세서에 기재된 것, 예컨대 표면 플라즈몬 공명(SPR) 기법(예를 들어, 비아코어(BIACORE)(등록상표)) 또는 생체총 간섭측정(예를 들어, 포르테바이오(FORTEBIO)(등록상표))을 포함하는 당업계에 공지된 통상적인 방법에 의해 측정될 수 있다.

[0095] 표적 분자에 대한 ABP의 결합에 대해, 특정 항원(예를 들어, 폴리펩타이드 표적) 상의 특정 항원(예를 들어, 폴리펩타이드 표적) 또는 에피토프에 "결합한다", "특이적 결합", "특이적으로 결합하는", "특이적인", "선택적으로 결합한다" 및 "선택적인"이라는 용어는 비특이적 또는 비선택적 상호작용과(예를 들어, 비표적 분자와) 측정 가능하게 상이한 결합을 의미한다. 특이적 결합은, 예를 들어, 표적 분자에 대한 결합을 측정함으로써 그리고 그것을 비표적 분자에 대한 결합과 비교함으로써 측정될 수 있다. 특이적 결합은 또한 표적 분자 상에서 인식된 에피토프를 모방하는 대조군 분자와의 경쟁에 의해 결정될 수 있다. 해당 경우에, 표적 분자에 대한 ABP의 결합이 대조군 분자에 의해 경쟁적으로 저해된다면, 특이적 결합이 나타난다. 일부 양상에서, 비표적 분자에 대한 TIGIT ABP의 친화도는 TIGIT에 대한 친화도의 약 50% 미만이다. 일부 양상에서, 비표적 분자에 대한 TIGIT ABP의 친화도는 TIGIT에 대한 친화도의 약 40% 미만이다. 일부 양상에서, 비표적 분자에 대한 TIGIT ABP의 친화도는 TIGIT에 대한 친화도의 약 30% 미만이다. 일부 양상에서, 비표적 분자에 대한 TIGIT ABP의 친화도는 TIGIT에 대한 친화도의 약 20% 미만이다. 일부 양상에서, 비표적 분자에 대한 TIGIT ABP의 친화도는 TIGIT에 대한 친화도의 약 10% 미만이다. 일부 양상에서, 비표적 분자에 대한 TIGIT ABP의 친화도는 TIGIT에 대한 친화도의 약 1% 미만이다. 일부 양상에서, 비표적 분자에 대한 TIGIT ABP의 친화도는 TIGIT에 대한 친화도의 약 0.1% 미만이다.

[0096] 본 명세서에서 사용되는 용어 " k_d "(sec^{-1})는 특정 ABP- 항원 상호작용의 해리 속도 상수를 지칭한다. 이 값은 또한 k_{off} 값으로서 지칭된다.

[0097] 본 명세서에서 사용되는 용어 " k_a "($\text{M}^{-1} \times \text{sec}^{-1}$)는 특정 ABP-항원 상호작용의 결합 속도 상수를 지칭한다. 이 값은 또한 k_{on} 값으로서 지칭된다.

[0098] 본 명세서에서 사용되는 용어 " K_D "(M)는 특정 ABP-항원 상호작용의 해리 평형 상수를 지칭한다. $K_D = k_d/k_a$. 일부 실시형태에서, ABP의 친화도는 이러한 ABP와 그의 항원 사이의 상호작용에 대한 K_D 에 대해 설명된다. 명확함을 위해, 당업계에 공지된 바와 같이, 더 작은 K_D 값은 더 큰 친화도 상호작용을 나타내는 반면, 더 큰 K_D 값은 더 낮은 친화도 상호작용을 나타낸다.

[0099] 본 명세서에서 사용되는 용어 " K_A "(M^{-1})는 특정 ABP-항원 상호작용의 결합 평형 상수를 지칭한다. $K_A = k_a/k_d$.

[0100] "친화도 성숙된" ABP는 변경(들)을 갖지 않는 모 ABP에 비해 그의 항원에 대한 ABP의 친화도 개선을 초래하는 모 ABP(즉, 변경된 ABP로부터 유래되거나 또는 설계된 ABP)에 비해 (예를 들어, 하나 이상의 CDR 또는 FR에서) 하나 이상의 변경을 갖는 ABP이다. 일부 실시형태에서, 친화도 성숙된 ABP는 표적 항원에 대해 나노몰 또는 피코몰 친화도를 가진다. 친화도 성숙된 ABP는 당업계에 공지된 다양한 방법을 이용하여 생성될 수 있다. 예를 들어, 마크스(Marks) 등(전문이 참고로 포함된 문헌[Bio/Technology, 1992, 10:779-783]은 V_H 및 V_L 도메인 셔플링에 의한 친화도 성숙을 기재한다. CDR 및/또는 프레임워크 잔기의 무작위 돌연변이유발은, 예를 들어, 문헌[Barbas et al. (Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1994, 91:3809-3813); Schier et al., Gene, 1995, 169:147-155; Yelton et al., J. Immunol., 1995, 155:1994-2004; Jackson et al., J. Immunol., 1995, 154:3310-3319; 및 Hawkins et al., J. Mol. Biol., 1992, 226:889-896]에 의해 기재되며; 이를 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다.

[0101] "면역접합체"는 하나 이상의 분자(들), 예컨대 치료제 또는 진단제에 접합된 ABP이다.

[0102] "효과기 기능"은 항체 아이소타입에 따라 활성이 변할 수 있는 항체의 Fc 영역에 의해 매개되는 해당 생물학적 활성을 지칭한다. 항체 효과기 기능의 예는 상보체 의존적 세포독성(CDC)을 활성화시키기 위한 C1q 결합, 항체-의존적 세포의 세포독성(ADCC)을 활성화시키기 위한 Fc 수용체 결합, 및 항체 의존적 세포의 식균작용(ADCP)을 포함한다.

[0103] 2 이상의 ABP와 관련하여 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "경쟁하는" 또는 "교차 경쟁하는"은 2 이상의 ABP가 항원(예를 들어, TIGIT)에 대한 결합을 위해 경쟁한다는 것을 나타낸다. 일 예시적 분석에서, TIGIT는 표면 상에서 코팅되며, 제1 TIGIT ABP와 접촉되고, 이후에 제2 TIGIT ABP가 첨가된다. 다른 예시적 분석에서, 제1 TIGIT ABP는 표면 상에서 코팅되고, TIGIT와 접촉되며, 이어서, 제2 TIGIT ABP가 첨가된다. 분석 중 하나에서 제1 TIGIT ABP의 존재가 제2 TIGIT ABP의 결합을 감소시킨다면, ABP는 서로 경쟁한다. 용어 "와 경쟁하는"은 또한 하나의 ABP가 다른 ABP의 결합을 감소시키지만, ABP가 반전 순서로 첨가될 때 경쟁이 관찰되지 않는 ABP의 조합을 포함한다. 그러나, 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 ABP는 그들이 첨가되는 순서와 상관없이 서로의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 하나의 ABP는 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 그의 항원에 대한 다른 ABP의 결합을 감소시킨다. 당업자는 TIGIT에 대한 ABP의 친화도 및 ABP의 원자가에 기반하여 경쟁 분석에서 사용되는 항체의 농도를 선택할 수 있다. 본 정의에서 기재되는 분석은 예시적이며, 당업자는 항체가 서로 경쟁하는지의 여부를 결정하기 위한 임의의 적합한 분석을 이용할 수 있다. 적합한 분석은, 예를 들어, 문헌[Cox et al., "Immunoassay Methods," in Assay Guidance Manual [Internet], Updated December 24, 2014 (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92434/; accessed September 29, 2015); Silman et al., Cytometry, 2001, 44:30-37; 및 Finco et al., J. Pharm. Biomed. Anal., 2011, 54:351-358]에 기재되며; 이를 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다.

[0104] 용어 "에피토프"는 ABP에 특이적으로 결합하는 항원의 일부를 의미한다. 에피토프는 표면-접근성 아미노산 잔기 및/또는 당 측쇄로 빈번하게 이루어지고, 특이적인 3차원 구조적 특징뿐만 아니라 특이적 하전 특징을 가질 수 있다. 입체배좌와 비입체배좌 에피토프는 전자에 대한 결합이(후자는 아님) 변성 용매의 존재 하에 상실될 수 있다는 점에서 구별된다. 에피토프는 결합에 직접 연루된 아미노산 잔기 및 결합에 직접 연루되지 않은 다른 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. ABP에 결합하는 에피토프는 에피토프 결정을 위한 공지된 기법, 예를 들어, 상이한 점돌연변이를 갖는 TIGIT 변이체에 대한, 또는 키메라 TIGIT 변이체에 대한 ABP 결합을 위한 시험을 이용하여 결정될 수 있다.

[0105] 폴리펩타이드 서열과 기준 서열 사이의 "동일성" 백분율은 필요하다면 최대 서열 동일성 백분율을 달성하기 위해, 서열을 정렬하고 캡을 도입한 후의 기준 서열 내 아미노산 잔기와 동일한 폴리펩타이드 서열 내 아미노산 잔기의 백분율로서 정의된다. 아미노산 서열 동일성 백분율을 결정하는 목적의 정렬은, 예를 들어, 공개적으로 입수 가능한 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN, MEGALIGN(DNASTAR), CLUSTALW, CLUSTAL OMEGA 또는 MUSCLE 소프트웨어를 이용하여, 당업계의 기술 내인 다양한 방법으로 달성될 수 있다. 당업자는 비교 중인 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는 데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하는 서열을 정렬하기 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있다.

[0106] "보존적 치환" 또는 "보존적 아미노산 치환"은 화학적으로 또는 기능적으로 유사한 아미노산으로의 아미노산의 치환을 지칭한다. 유사한 아미노산을 제공하는 보존적 치환 표는 당업계에 잘 공지되어 있다. 예로서, 표 2 내

지 표 4에 제공되는 아미노산의 그룹은, 일부 실시형태에서, 서로에 대한 보존적 치환으로 고려된다.

표 2

| 특정 실시형태에서 서로에 대한 보존적 치환으로 고려되는 아미노산의 선택된 그룹. | |
|--|----------------|
| 아미노산 잔기 | D 및 E |
| 염기성 잔기 | K, R 및 H |
| 친수성 비하전 잔기 | S, T, N 및 Q |
| 지방족 비하전 잔기 | G, A, V, L 및 I |
| 비극성 비하전 잔기 | C, M 및 P |
| 방향족 잔기 | F, Y 및 W |

표 3

| 특정 실시형태에서 서로에 대한 보존적 치환으로 고려되는 아미노산의 추가적인 선택된 그룹. | |
|---|----------|
| 그룹 1 | A, S 및 T |
| 그룹 2 | D 및 E |
| 그룹 3 | N 및 Q |
| 그룹 4 | R 및 K |
| 그룹 5 | I, L 및 M |
| 그룹 6 | F, Y 및 W |

표 4

| 특정 실시형태에서 서로에 대한 보존적 치환으로 고려되는 아미노산의 추가적인 선택된 그룹. | |
|---|------------|
| 그룹 A | A 및 G |
| 그룹 B | D 및 E |
| 그룹 C | N 및 Q |
| 그룹 D | R, K 및 H |
| 그룹 E | I, L, M, V |
| 그룹 F | F, Y 및 W |
| 그룹 G | S 및 T |
| 그룹 H | C 및 M |

[0110] 추가적인 보존적 치환은, 예를 들어, 문헌[Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties* 2nd ed. (1993) W. H. Freeman & Co., New York, NY]에서 찾을 수 있다. 모 ABP 내 아미노산 잔기의 하나 이상의 보존적 치환을 만드는 것에 의해 생성된 ABP는 "보존적으로 변형된 변이체"로서 지칭된다.

[0111] 용어 "아미노산"은 20가지의 통상적인 천연 유래 아미노산을 지칭한다. 천연 유래 아미노산은 알라닌(Ala; A), 알기닌(Arg; R), 아스파라긴(Asn; N), 아스파르트산(Asp; D), 시스테인(Cys; C), 글루탐산(Glu; E), 글루타민(Gln; Q), 글리신(Gly; G), 히스티딘(His; H), 아이소류신(Ile; I), 류신(Leu; L), 라이신(Lys; K), 메티오닌(Met; M), 페닐알라닌(Phe; F), 프롤린(Pro; P), 세린(Ser; S), 트레오닌(Thr; T), 트립토판(Trp; W), 타이로신(Tyr; Y) 및 발린(Val; V)을 포함한다.

[0112] 본 명세서에서 사용되는 용어 "벡터"는 핵산 분자가 연결된 다른 핵산을 증식시킬 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 상기 용어는 자기-복제 핵산 구조로서의 벡터뿐만 아니라 그것이 도입된 숙주 세포의 계놈 내에 혼입된 벡터를 포함한다. 특정 벡터는 그들이 작동 가능하게 연결된 핵산의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터는 본 명세서에서 "발현 벡터"로서 지칭된다.

[0113] 용어 "숙주 세포", "숙주 세포주" 및 "숙주 세포 배양물"은 상호 호환적으로 사용되며, 외인성 핵산이 도입된 세포, 및 이러한 세포의 자손을 지칭한다. 숙주 세포는 1차 형질전환되거나 또는 형질감염된 세포 및 그로부터 유래된 자손을 각각 포함하는 "형질전환체"(또는 "형질전환 세포") 및 "형질감염체"(또는 "형질감염 세포")를

포함한다. 이러한 자손은 모 세포에 대한 핵산 함량과 완전히 동일하지 않을 수도 있고, 돌연변이를 포함할 수도 있다.

- [0114] 용어 "치료하는"(및 이의 변이체, 예컨대 "치료하다" 또는 "치료")는 질환 또는 병태의 치료가 필요한 대상체에서 질환 또는 병태의 자연적 과정을 변경하기 위한 시도에서의 임상적 개입을 지칭한다. 치료는 예방을 위해 그리고 임상 병리 과정 동안에 수행될 수 있다. 바람직한 치료 효과는 질환의 발생 또는 재발의 방지, 증상의 경감, 질환의 임의의 직접적 또는 간접적인 병리학적 결과의 감소, 전이의 방지, 질환 진행 속도의 늦춤, 질환 상태의 개선 또는 완화 및 관해 또는 개선된 예후를 포함한다.
- [0115] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 대상체에게 투여될 때, 질환 또는 장애를 치료하는 데 효과적인 ABP 또는 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물의 양을 지칭한다.
- [0116] 본 명세서에서 사용되는 용어 "대상체"는 포유류 대상체를 의미한다. 예시적인 대상체는 인간, 원숭이, 개, 고양이, 마우스, 래트, 소, 말, 낙타, 염소, 토끼 및 말을 포함한다. 특정 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 본 명세서에 제공된 ABP로 치료될 수 있는 질환 또는 병태를 가진다. 일부 양상에서, 질환 또는 병태는 암이다. 일부 양상에서, 질환 또는 병태는 바이러스 감염이다.
- [0117] 용어 "폐키지 삽입물"은 적응증, 용법, 투약량, 투여, 병용 요법, 금기에 관한 그리고/또는 이러한 치료 또는 진단 제품의 사용에 관한 정보를 포함하는 치료 또는 진단 제품(예를 들어, 키트)의 상업적 패키지에 관례적으로 포함된 설명서를 지칭하기 위해 사용된다.
- [0118] 본 명세서에서 사용되는 용어 "세포독성제"는 세포 기능을 저해하거나 또는 방지하고/하거나 세포사 또는 파괴를 야기하는 물질을 지칭한다.
- [0119] "화학치료제"는 암의 치료에서 유용한 화학적 화합물을 지칭한다. 화학치료제는 암 성장을 촉진시킬 수 있는 호르몬의 효과를 조절하거나, 감소시키거나, 차단시키거나 또는 저해하도록 작용하는 "항-호르몬제" 또는 "내분비 치료제"를 포함한다.
- [0120] 용어 "세포정지제"는 시험관내 또는 생체내에서 세포 성장을 저지하는 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 세포정지제는 S 기에 세포의 백분율을 감소시키는 제제이다. 일부 실시형태에서, 세포정지제는 적어도 약 20%, 적어도 약 40%, 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 80%만큼 S기에 세포의 백분율을 감소시킨다.
- [0121] 용어 "종양"은 악성이든 또는 양성이든, 모든 신생물 세포 성장 및 증식, 및 모든 전암성 및 암성 세포 및 조직을 지칭한다. 용어 "암", "암성", "세포 증식성 장애", "증식성 장애" 및 "종양"은 본 명세서에서 언급되는 바와 같이 상호 배타적이지 않다. 용어 "세포 증식성 장애" 및 "증식성 장애"는 비정상 세포 증식의 일부 정도와 관련된 장애를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 세포 증식성 장애는 암이다. 일부 양상에서, 종양은 고형 종양이다. 일부 양상에서, 종양은 혈액 악성종양이다.
- [0122] 용어 "약제학적 조성물"은 그 안에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 대상체를 치료하는 데 효과적이 되도록 허용하는 형태이며, 약제학적 조성물에 제공된 양으로 대상체에 대해 허용 가능하지 않게 독성인 추가적인 성분을 함유하지 않는 제제를 지칭한다.
- [0123] 용어 "조절한다" 및 "조절"은 열거된 변수를 감소시키거나 또는 저해하거나 또는 대안적으로 활성화시키거나 또는 증가시키는 것을 지칭한다.
- [0124] 용어 "증가시키다" 및 "활성화시키다"는 열거된 변수에서의 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 2배, 3배, 4배, 5배, 10배, 20배, 50배, 100배 이상의 증가를 지칭한다.
- [0125] 용어 "감소시키다" 및 "저해하다"는 열거된 변수에서의 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 2배, 3배, 4배, 5배, 10배, 20배, 50배, 100배 이상의 감소를 지칭한다.
- [0126] 용어 "작용화하다"는 수용체의 활성화와 관련된 생물학적 반응을 유도하기 위한 수용체 신호전달의 활성화를 지칭한다. "작용제"는 수용체에 결합하고 작용화하는 독립체이다.
- [0127] 용어 "길항하다"는 수용체의 활성화와 관련된 생물학적 반응을 저해하기 위한 수용체 신호전달의 저해를 지칭한다. "길항제"는 수용체에 결합하고 길항하는 독립체이다.
- [0128] 용어 "효과기 T 세포"는 T 헬퍼(즉, CD4+) 세포 및 세포독성(즉, CD8+) T 세포를 포함한다. CD4+ 효과기 T 세포는 혈장 세포 및 기억 B 세포로의 B 세포의 성숙, 및 세포독성 T 세포 및 대식세포의 활성화를 포함하는 몇몇

면역학적 과정의 발생에 기여한다. CD8+ 효과기 T 세포는 바이러스-감염 세포 및 종양 세포를 파괴한다. 효과기 T 세포 상의 추가적인 정보에 대해 전문이 참고로 포함된 문헌[Seder and Ahmed, *Nature Immunol.*, 2003, 4:835-842] 참조.

[0129] 용어 "조절 T 세포"는, 예를 들어, 효과기 T 세포를 억제함으로써 면역 관용을 조절하는 세포를 포함한다. 일부 양상에서, 조절 T 세포는 CD4+CD25+Foxp3+ 표현형을 가진다. 일부 양상에서, 조절 T 세포는 CD8+CD25+ 표현형을 가진다. TIGIT를 발현시키는 조절 T 세포에 대한 추가적인 정보에 대해 전문이 참고로 포함된 문헌[Nocentini et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2012, 165:2089-2099] 참조.

[0130] 용어 "수지상 세포"는 미경험 T 세포를 활성화시키고, B 세포의 성장 및 분화를 자극할 수 있는 전문 항원-제시 세포를 지칭한다.

2. TIGIT 항원-결합 단백질

2.1. TIGIT 결합 및 표적 세포

[0133] 본 명세서에서 TIGIT에 특이적으로 결합하는 ABP가 제공된다. 일부 양상에서, TIGIT는 hTIGIT(서열번호 1)이다. 일부 양상에서, TIGIT는 cTIGIT(서열번호 2)이다. 일부 양상에서, TIGIT는 서열번호 3에 제공된 서열을 갖는 mTIGIT이다. 일부 양상에서, TIGIT는 서열번호 138에 제공된 서열을 갖는 mtTIGIT이다.

[0134] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 hTIGIT(서열번호 1), cTIGIT(서열번호 2) 및 서열번호 3의 mTIGIT에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 hTIGIT(서열번호 1), cTIGIT(서열번호 2) 및 서열번호 138의 mtTIGIT에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 hTIGIT(서열번호 1) 및 cTIGIT(서열번호 2)에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 hTIGIT(서열번호 1)에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 3의 mTIGIT에 결합하지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 138의 mtTIGIT에 결합하지 않는다.

[0135] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 TIGIT의 세포외 도메인에 특이적으로 결합한다.

[0136] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 항체이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 항체 단편이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 대안의 스캐폴드이다.

[0137] TIGIT는 임의의 적합한 표적 세포의 표면 상에서 발현될 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 효과기 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 조절 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 자연 살해(NK) 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 자연 살해 T (NKT) 세포이다.

[0138] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 면역글로불린 분자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 면역글로불린 분자로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 면역글로불린 분자로 본질적으로 이루어진다. 일부 양상에서, 면역글로불린 분자는 항체를 포함한다. 일부 양상에서, 면역글로불린 분자는 항체로 이루어진다. 일부 양상에서, 면역글로불린 분자는 항체로 본질적으로 이루어진다.

[0139] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 경쇄를 포함한다. 일부 양상에서, 경쇄는 카파 경쇄이다. 일부 양상에서, 경쇄는 람다 경쇄이다.

[0140] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 126을 포함하는 카파 경쇄를 포함한다.

[0141] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 중쇄를 포함한다. 일부 양상에서, 중쇄는 IgA이다. 일부 양상에서, 중쇄는 IgD이다. 일부 양상에서, 중쇄는 IgE이다. 일부 양상에서, 중쇄는 IgG이다. 일부 양상에서, 중쇄는 IgM이다. 일부 양상에서, 중쇄는 IgG1이다. 일부 양상에서, 중쇄는 IgG2이다. 일부 양상에서, 중쇄는 IgG3이다. 일부 양상에서, 중쇄는 IgG4이다. 일부 양상에서, 중쇄는 IgA1이다. 일부 양상에서, 중쇄는 IgA2이다.

[0142] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 55 및 서열번호 56으로부터 선택된 서열을 포함하는 IgG4 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 57 및 서열번호 125로부터 선택된 서열을 포함하는 IgG1 중쇄를 포함한다.

[0143] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 항체 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 항체 단편으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 항체 단편으로 본질적으로 이

루어진다. 일부 양상에서, 항체 단편은 Fv 단편이다. 일부 양상에서, 항체 단편은 Fab 단편이다. 일부 양상에서, 항체 단편은 $F(ab')_2$ 단편이다. 일부 양상에서, 항체 단편은 Fab' 단편이다. 일부 양상에서, 항체 단편은 scFv (sFv) 단편이다. 일부 양상에서, 항체 단편은 scFv-Fc 단편이다. 일부 양상에서, 항체 단편은 단일 도메인 항체의 단편이다.

[0144] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 단편은 본 명세서에 제공된 예시적 항체로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 단편은 본 명세서에 제공된 예시적 항체로부터 유래되지 않으며, 예를 들어, 항체 단편을 얻기 위해 본 명세서에 제공된 방법에 따라 드 노보로 단리될 수 있다.

[0145] 일부 실시형태에서, 제공된 항체 단편은 hTIGIT에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 단편은 cTIGIT에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 단편은 mTIGIT에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 단편은 hTIGIT와 cTIGIT 둘 다에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 단편은 hTIGIT와 mTIGIT 둘 다에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 단편은 cTIGIT와 mTIGIT 둘 다에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 단편은 hTIGIT, cTIGIT 및 mTIGIT에 특이적으로 결합한다.

[0146] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체로부터 유래된 항체 단편은 K_D 에 의해 측정하여, hTIGIT에 대해 이러한 항체의 친화도의 약 1.5배, 약 2배, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 6배, 약 7배, 약 8배, 약 9배 또는 약 10배 내인 친화도를 보유한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체로부터 유래된 항체 단편은 K_D 에 의해 측정하여, cTIGIT에 대해 이러한 항체의 친화도의 약 1.5배, 약 2배, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 6배, 약 7배, 약 8배, 약 9배 또는 약 10배 내인 친화도를 보유한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체로부터 유래된 항체 단편은 K_D 에 의해 측정하여, mTIGIT에 대해 이러한 항체의 친화도의 약 1.5배, 약 2배, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 6배, 약 7배, 약 8배, 약 9배 또는 약 10배 내인 친화도를 보유한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체로부터 유래된 항체 단편은 K_D 에 의해 측정하여, hTIGIT와 cTIGIT 둘 다에 대해 이러한 항체의 친화도의 약 1.5배, 약 2배, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 6배, 약 7배, 약 8배, 약 9배 또는 약 10배 내인 친화도를 보유한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체로부터 유래된 항체 단편은 K_D 에 의해 측정하여, cTIGIT와 mTIGIT 둘 다에 대해 이러한 항체의 친화도의 약 1.5배, 약 2배, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 6배, 약 7배, 약 8배, 약 9배 또는 약 10배 내인 친화도를 보유한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체로부터 유래된 항체 단편은 K_D 에 의해 측정하여, hTIGIT, cTIGIT와 mTIGIT의 모두 셋에 대해 이러한 항체의 친화도의 약 1.5배, 약 2배, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 6배, 약 7배, 약 8배, 약 9배 또는 약 10배 내인 친화도를 보유한다.

[0147] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 단편은 본 명세서에 기재된 한 가지 이상의 분석 또는 생물학적 효과에 의해 측정하여 TIGIT를 길항하는 능력을 보유한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 단편은 본 명세서에 기재된 바와 같이, TIGIT가 그의 리간드 중 하나 이상과 상호작용하는 것을 방지하는 능력을 보유한다.

[0148] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 단편은 각각 본 개시내용의 표 5에 제공된 바와 같은 MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20 또는 MAB21로부터 선택된 항체와 TIGIT에 대한 결합에 대해 경쟁한다.

[0149] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 단편은 TIGIT에 대한 CD155의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 단편은 TIGIT에 대한 CD112의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 단편은 CD226의 TIGIT와의 결합을 저해한다.

[0150] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 단편은 효과기 T 세포 또는 자연 살해(NK) 세포를 활성화시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 단편은 조직에서 또는 순환에서 조절 T 세포의 수를 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 단편은 조절 T 세포에 의한 효과기 T 세포의 억제를 저해한다.

[0151] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 단편은 임의의 PVRL1, PVRL2, PVRL3 또는 PVRL4에 특이적으로 결합하지 않는다.

- [0152] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 단편은 hTIGIT에 대한 항체 단편의 친화도보다 더 낮은 친화도로 (더 높은 K_D 에 의해 나타낸 바와 같음) 뮤린 TIGIT(m TIGIT; 서열번호 3)에 결합하거나, 또는 m TIGIT에 결합하지 않는다.
- [0153] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체의 단편은 이러한 항체와 동일한 TIGIT의 에피토프에 결합한다.
- [0154] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 단클론성 항체이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 다클론성 항체이다.
- [0155] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 키메라 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 키메라 항체로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 키메라 항체로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 인간화된 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 인간화된 항체로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 인간화된 항체로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 인간 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 인간 항체로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 인간 항체로 본질적으로 이루어진다.
- [0156] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 친화도 성숙된다. 일부 양상에서, 친화도 성숙된 ABP는 본 명세서에 제공된 예시적 ABP로부터 유래된 친화도 성숙된 ABP이다.
- [0157] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 대안의 스캐폴드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 대안의 스캐폴드로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 대안의 스캐폴드로 본질적으로 이루어진다. 임의의 적합한 대안의 스캐폴드가 사용될 수 있다. 일부 양상에서, 대안의 스캐폴드는 아드넥틴(Adnectin)(상표명), iMab, 앤티칼린(Anticalin)(등록상표), EETI-II/AGRP, 쿠니츠 도메인, 티오레독신 웨타이드 앱타머, 애피바디(Affibody)(등록상표), DARPin, 아필린(Affilin), 테트라넥틴(Tetranectin), 파이노머(Fynomer) 및 아비머(Avimer)로부터 선택된다.
- [0158] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 TIGIT의 하나 이상의 리간드에 대한 TIGIT의 결합을 저해한다. 일부 양상에서, TIGIT의 리간드는 폴리오바이러스 수용체(PVR; CD155) 및 네틴-2(CD112, PVRL2) 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 양상에서, ABP는 적어도 약 50%만큼 TIGIT의 하나 이상의 리간드에 대한 TIGIT의 결합을 저해한다. 일부 양상에서, ABP는 적어도 약 75%만큼 TIGIT의 하나 이상의 리간드에 대한 TIGIT의 결합을 저해한다. 일부 양상에서, ABP는 적어도 약 90%만큼 TIGIT의 하나 이상의 리간드에 대한 TIGIT의 결합을 저해한다. 일부 양상에서, ABP는 적어도 약 95%만큼 TIGIT의 하나 이상의 리간드에 대한 TIGIT의 결합을 저해한다.
- [0159] 일부 실시형태에서, 본 발명의 ABP는 본 명세서에 제공된 예시적 ABP와 경쟁하는 ABP이다. 일부 양상에서, 본 명세서에 제공된 예시적 ABP와 경쟁하는 ABP는 본 명세서에 제공된 예시적 ABP와 동일한 에피토프에 결합한다.
- [0160] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 PVRL4에 결합하지 않는다.
- [0161] 항체가 세포에서 발현될 때, 항체가 번역 후 변형된다는 것은 알려져 있다. 번역후 변형의 예는 카복시펩티다제에 의한 중쇄의 C 말단에서의 라이신의 절단; 중쇄 및 경쇄의 N 말단에서 글루타민 또는 글루탐산의 파이로글루타밀화에 의한 파이로글루탐산의 변형; 글리코실화; 산화; 탈아미드화; 및 당화를 포함하며, 이러한 번역후 변형은 다양한 항체에서 일어난다는 것이 공지되어 있다(전문이 참고로 포함된 문헌[Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008, Vol. 97, p. 2426-2447] 참조). 일부 실시형태에서, 본 발명의 ABP는 번역후 변형을 겪는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 번역후 변형을 겪는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 예는 중쇄 가변 영역의 N-말단에서 파이로글루타밀화 및/또는 중쇄의 C 말단에서 라이신의 결실을 겪은 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. N 말단에서 파이로글루타밀화 및 C 말단에서 라이신의 결실에 기인하는 이러한 번역후 변형은 항체 또는 이의 단편의 활성에 대한 임의의 영향을 갖지 않는다는 것이 알려져 있다(전문이 참고로 포함되는 문헌[Analytical Biochemistry, 2006, Vol. 348, p. 24-39]).
- [0162] 2.2.TIGIT 항원-결합 단백질의 서열
- [0163] 2.2.1. V_H 도메인
- [0164] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 4의 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제

공된 ABP는 서열번호 5의 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 6의 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 7의 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 8의 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 9의 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 10의 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 11의 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 12의 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 13의 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 14의 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 15의 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 16의 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 17의 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 18의 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 19의 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 20의 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 21의 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 22의 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 23의 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 24의 V_H 서열을 포함한다.

[0165]

일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 4 내지 24에서 제공된 예시적 V_H 서열에 대해 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 동일성을 갖는 V_H 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 4 내지 24에서 제공된 V_H 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이다. 일부 실시형태에서, 이 단락에 기재된 ABP는 본 명세서에서 "변이체"로서 지칭된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는, 예를 들어, 친화도 성숙, 부위 지정 돌연변이유발, 무작위 돌연변이유발 또는 당업계에 공지되어 있거나 또는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 방법에 의해 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래되지 않으며, 예를 들어, ABP를 얻기 위해 본 명세서에 제공된 방법에 따라 드 노보로 단리될 수 있다.

[0166]

2.2.2. V_L 도메인

[0167]

일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 25의 V_L 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 26의 V_L 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 27의 V_L 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 28의 V_L 서열을 포함한다.

[0168]

일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 25 내지 28에서 제공된 예시적 V_L 서열에 대해 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 동일성을 갖는 V_L 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 25 내지 28에서 제공된 V_L 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이다. 일부 실시형태에서, 이 단락에 기재된 ABP는 본 명세서에서 "변이체"로서 지칭된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는, 예를 들어, 친화도 성숙, 부위 지정 돌연변이유발, 무작위 돌연변이유발 또는 당업계에 공지되어 있거나 또는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 방법에 의해 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래되지 않으며, 예를 들어, ABP를 얻기 위해 본 명세서에 제공된 방법에 따라 드 노보로 단리될 수 있다.

[0169]

2.2.3. V_H - V_L 조합

[0170]

일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 서열 및 서열번호 25 내지

28로부터 선택된 V_L 서열을 포함한다.

부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 21의 V_H 서열 및 서열번호 26의 V_L 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 21의 V_H 서열 및 서열번호 28의 V_L 서열을 포함한다.

[0190] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 22의 V_H 서열 및 서열번호 25의 V_L 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 22의 V_H 서열 및 서열번호 26의 V_L 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 22의 V_H 서열 및 서열번호 27의 V_L 서열을 포함한다.

[0191] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 23의 V_H 서열 및 서열번호 25의 V_L 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 23의 V_H 서열 및 서열번호 26의 V_L 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 23의 V_H 서열 및 서열번호 27의 V_L 서열을 포함한다.

[0192] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 24의 V_H 서열 및 서열번호 25의 V_L 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 24의 V_H 서열 및 서열번호 26의 V_L 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 24의 V_H 서열 및 서열번호 27의 V_L 서열을 포함한다.

[0193] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 4 내지 24에서 제공된 예시적 V_H 서열에 대해 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 동일성을 갖는 V_H 서열 및 서열번호 25 내지 28에서 제공된 예시적 V_L 서열에 대해 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 동일성을 갖는 V_L 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 4 내지 24에서 제공된 V_H 서열, 및 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 25 내지 28에 제공된 V_L 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이다. 일부 실시형태에서, 이 단락에 기재된 ABP는 본 명세서에서 "변이체"로서 지칭된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는, 예를 들어, 친화도 성숙, 부위 지정 돌연변이유발, 무작위 돌연변이유발 또는 당업계에 공지되어 있거나 또는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 방법에 의해 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래되지 않으며, 예를 들어, ABP를 얻기 위해 본 명세서에 제공된 방법에 따라 드 노보로 단리될 수 있다.

2.2.4.CDR

[0194] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 도메인의 1 내지 3개의 CDR을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 도메인의 2 내지 3개의 CDR을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 도메인의 3개의 CDR을 포함한다. 일부 양상에서, CDR은 카바트 CDR이다. 일부 양상에서, CDR은 코티아 CDR이다. 일부 양상에서, CDR은 IMGT CDR이다.

[0195] 일부 실시형태에서, CDR은 서열번호 4 내지 24의 CDR-H1, CDR-H2 또는 CDR-H3과 적어도 적어도 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일성을 갖는 CDR이다. 일부 실시형태에서, CDR-H1은 1, 2, 3, 4 또는 5개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 도메인 CDR-H1이다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 도메인의 CDR-H2이다. 일부 실시형태에서, CDR-H3은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 도메인의 CDR-H3이다. 일부 양상에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이다. 일부 실시형태에서, 이 단락에 기재된 ABP는 본 명세서에서 "변이체"로서 지칭된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는, 예를 들어, 친화도 성숙, 부위 지정 돌연변이유발, 무작위 돌연변이유발 또는 당업계에 공지되어 있거나 또는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 방법에 의해 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래되지 않으며, 예를 들어, ABP를 얻기 위해 본 명세서에 제공된 방법에 따라 드 노보로 단리될 수 있다.

[0196] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 도메인의 1 내지 3개의

CDR을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 도메인의 2 내지 3개의 CDR을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 도메인의 3개의 CDR을 포함한다. 일부 양상에서, CDR은 카바트 CDR이다. 일부 양상에서, CDR은 코티아 CDR이다. 일부 양상에서, CDR은 IMGT CDR이다.

[0198] 일부 실시형태에서, CDR은 서열번호 25 내지 28의 CDR-L1, CDR-L2 또는 CDR-L3과 적어도 적어도 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일성을 갖는 CDR이다. 일부 실시형태에서, CDR-L1은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개까지의 아미노산 치환을 갖는, 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 도메인의 CDR-L1이다. 일부 실시형태에서, CDR-L2은 1, 2, 3 또는 4개까지의 아미노산 치환을 갖는, 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 도메인의 CDR-L2이다. 일부 실시형태에서, CDR-L3은 1, 2, 3, 4 또는 5개까지의 아미노산 치환을 갖는, 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 도메인의 CDR-L3이다. 일부 양상에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이다. 일부 실시형태에서, 이 단락에 기재된 ABP는 본 명세서에서 "변이체"로서 지칭된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는, 예를 들어, 친화도 성숙, 부위 지정 돌연변이유발, 무작위 돌연변이유발 또는 당업계에 공지되어 있거나 또는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 방법에 의해 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래되지 않으며, 예를 들어, ABP를 얻기 위해 본 명세서에 제공된 방법에 따라 드 노보로 단리될 수 있다.

[0199] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 도메인의 1 내지 3개의 CDR 및 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 도메인의 1 내지 3개의 CDR을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 도메인의 2 내지 3개의 CDR 및 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 도메인의 2 내지 3개의 CDR을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 도메인의 3개의 CDR 및 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 도메인의 3개의 CDR을 포함한다. 일부 양상에서, CDR은 카바트 CDR이다. 일부 양상에서, CDR은 코티아 CDR이다. 일부 양상에서, CDR은 IMGT CDR이다.

[0200] 일부 실시형태에서, CDR은 서열번호 4 내지 24의 CDR-H1, CDR-H2 또는 CDR-H3과 적어도 적어도 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일성 및 서열번호 25 내지 28의 CDR-L1, CDR-L2 또는 CDR-L3과 적어도 적어도 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일성을 갖는 CDR이다. 일부 실시형태에서, CDR-H1은 1, 2, 3, 4 또는 5개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 도메인 CDR-H1이고; CDR-H2는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 도메인의 CDR-H2이며; CDR-H3은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 도메인의 CDR-H3이고; CDR-L1은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 도메인의 CDR-L1이며; CDR-L2는 1, 2, 3 또는 4개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 도메인의 CDR-L2이고; 그리고 CDR-L3은 1, 2, 3, 4 또는 5개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 도메인의 CDR-L3이다. 일부 양상에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이다. 일부 실시형태에서, 이 단락에 기재된 ABP는 본 명세서에서 "변이체"로서 지칭된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는, 예를 들어, 친화도 성숙, 부위 지정 돌연변이유발, 무작위 돌연변이유발 또는 당업계에 공지되어 있거나 또는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 방법에 의해 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래되지 않으며, 예를 들어, ABP를 얻기 위해 본 명세서에 제공된 방법에 따라 드 노보로 단리될 수 있다.

[0201] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 29 내지 35로부터 선택된 CDR-H3을 포함한다. 일부 양상에서, CDR-H3은 서열번호 29 내지 35의 CDR-H3과 적어도 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일성을 가진다. 일부 양상에서, CDR-H3은 IMGT 넘버링 시스템에 따른 CDR-H3이다. 일부 실시형태에서, CDR-H3은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 29 내지 35로부터 선택된 CDR-H3이다. 일부 양상에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이다. 일부 실시형태에서, 이 단락에 기재된 ABP는 본 명세서에서 "변이체"로서 지칭된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는, 예를 들어, 친화도 성숙, 부위 지정 돌연변이유발, 무작위 돌연변이유발 또는 당업계에 공지되어 있거나 또는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 방법에 의해 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래된다.

래되지 않으며, 예를 들어, ABP를 얻기 위해 본 명세서에 제공된 방법에 따라 드 노보로 단리될 수 있다.

[0202] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 36 내지 47로부터 선택된 CDR-H2를 포함한다. 일부 양상에서, CDR-H2는 서열번호 36 내지 47의 CDR-H2와 적어도 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일성을 가진다. 일부 양상에서, CDR-H2는 카바트 넘버링 시스템에 따른 CDR-H2이다. 일부 실시형태에서, CDR-H2는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 36 내지 47로부터 선택된 CDR-H2이다. 일부 양상에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이다. 일부 실시형태에서, 이 단락에 기재된 ABP는 본 명세서에서 "변이체"로서 지칭된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는, 예를 들어, 친화도 성숙, 부위 지정 돌연변이유발, 무작위 돌연변이유발 또는 당업계에 공지되어 있거나 또는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 방법에 의해 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래되지 않으며, 예를 들어, ABP를 얻기 위해 본 명세서에 제공된 방법에 따라 드 노보로 단리될 수 있다.

[0203] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 48 내지 54 또는 58 내지 62로부터 선택된 CDR-H1을 포함한다. 일부 양상에서, CDR-H1은 서열번호 48 내지 54 또는 58 내지 62의 CDR-H1과 적어도 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일성을 가진다. 일부 양상에서, CDR-H1은 코티아와 카바트 넘버링 시스템 둘 다에 의해 정해지는 바와 같은 CDR-H1을 확장시키는 CDR-H1이다. 일부 실시형태에서, CDR-H1은 1, 2, 3, 4 또는 5개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 48 내지 54 또는 58 내지 62로부터 선택된 CDR-H1이다. 일부 양상에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이다. 일부 실시형태에서, 이 단락에 기재된 ABP는 본 명세서에서 "변이체"로서 지칭된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는, 예를 들어, 친화도 성숙, 부위 지정 돌연변이유발, 무작위 돌연변이유발 또는 당업계에 공지되어 있거나 또는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 방법에 의해 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래되지 않으며, 예를 들어, ABP를 얻기 위해 본 명세서에 제공된 방법에 따라 드 노보로 단리될 수 있다.

[0204] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 29 내지 35로부터 선택된 CDR-H3 및 서열번호 36 내지 47로부터 선택된 CDR-H2를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 29 내지 35로부터 선택된 CDR-H3, 서열번호 36 내지 47로부터 선택된 CDR-H2, 및 서열번호 48 내지 54 또는 58 내지 62로부터 선택된 CDR-H1을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H3은 서열번호 29 내지 35의 CDR-H3과 적어도 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일성을 가지고, CDR-H2는 서열번호 36 내지 47의 CDR-H2와 적어도 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일성을 가지며, CDR-H1은 서열번호 48 내지 54 또는 58 내지 62의 CDR-H1과 적어도 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 가진다. 일부 실시형태에서, CDR-H3은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 29-35로부터 선택된 CDR-H3이고; CDR-H2는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개까지의 아미노산 치환을 갖는, 서열번호 36 내지 47로부터 선택된 CDR-H2이며; CDR-H1은 1, 2, 3, 4 또는 5개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 48 내지 54 또는 58 내지 62로부터 선택된 CDR-H1이다. 일부 양상에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이다. 일부 실시형태에서, 이 단락에 기재된 ABP는 본 명세서에서 "변이체"로서 지칭된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는, 예를 들어, 친화도 성숙, 부위 지정 돌연변이유발, 무작위 돌연변이유발 또는 당업계에 공지되어 있거나 또는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 방법에 의해 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래되지 않으며, 예를 들어, ABP를 얻기 위해 본 명세서에 제공된 방법에 따라 드 노보로 단리될 수 있다.

[0205] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 63 내지 66으로부터 선택된 CDR-L3을 포함한다. 일부 양상에서, CDR-L3은 서열번호 63 내지 66의 CDR-L3과 적어도 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일성을 가진다. 일부 양상에서, CDR-L3은 카바트, 코티아 및 IMGT 넘버링 시스템에 따른 CDR-L3이다. 일부 실시형태에서, CDR-L3은 1, 2, 3, 4 또는 5개까지의 아미노산 치환을 갖는, 서열번호 63 내지 66으로부터 선택된 CDR-L3이다. 일부 양상에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이다. 일부 실시형태에서, 이 단락에 기재된 ABP는 본 명세서에서 "변이체"로서 지칭된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는, 예를 들어, 친화도 성숙, 부위 지정 돌연변이유발, 무작위 돌연변이유발 또는 당업계에 공지되어 있거나 또는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 방법에 의해 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래되지 않으며, 예를 들어, ABP를 얻기 위해 본 명세서에 제공된 방법에 따라 드 노보로 단리될 수 있다.

[0206] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 67 내지 69로부터 선택된 CDR-L2를 포함한다. 일부 양상에서, CDR-L2는 서열번호 67 내지 69의 CDR-L2와 적어도 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일성을 가진다. 일부 양상에서, CDR-L2는 카바트 및 코티아 넘버링 시스템에 따른 CDR-L2이다. 일부 실시형태에서, CDR-L2는 1, 2, 3 또는 4개까지의 아미노산 치환을 갖는, 서열번호 67 내지 69로부터 선택된 CDR-L2이다. 일부 양상

에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이다. 일부 실시형태에서, 이 단락에 기재된 ABP는 본 명세서에서 "변이체"로서 지칭된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는, 예를 들어, 친화도 성숙, 부위 지정 돌연변이유발, 무작위 돌연변이유발 또는 당업계에 공지되어 있거나 또는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 방법에 의해 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래되지 않으며, 예를 들어, ABP를 얻기 위해 본 명세서에 제공된 방법에 따라 드 노보로 단리될 수 있다.

[0207] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 70 내지 72로부터 선택된 CDR-L1을 포함한다. 일부 양상에서, CDR-L1은 서열번호 70 내지 72의 CDR-L1과 적어도 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일성을 가진다. 일부 양상에서, CDR-L1은 카바트 및 코티아 넘버링 시스템에 따른 CDR-L1이다. 일부 실시형태에서, CDR-L1은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 70 내지 72로부터 선택된 CDR-L1이다. 일부 양상에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이다. 일부 실시형태에서, 이 단락에 기재된 ABP는 본 명세서에서 "변이체"로서 지칭된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는, 예를 들어, 친화도 성숙, 부위 지정 돌연변이유발, 무작위 돌연변이유발 또는 당업계에 공지되어 있거나 또는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 방법에 의해 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래되지 않으며, 예를 들어, ABP를 얻기 위해 본 명세서에 제공된 방법에 따라 드 노보로 단리될 수 있다.

[0208] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 63 내지 66으로부터 선택된 CDR-L3 및 서열번호 67 내지 69로부터 선택된 CDR-L2를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 63 내지 66으로부터 선택된 CDR-L3, 서열번호 67 내지 69로부터 선택된 CDR-L2, 및 서열번호 70 내지 72로부터 선택된 CDR-L1을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-L3은 서열번호 63 내지 66의 CDR-L3과 적어도 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 가지며, CDR-L2는 서열번호 67 내지 69의 CDR-L2와 적어도 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일성을 가지고, CDR-L1은 서열번호 70 내지 72의 CDR-L1과 적어도 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일성을 가진다. 일부 실시형태에서, CDR-L3은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 63 내지 66으로부터 선택된 CDR-L3이고; CDR-L2는 1, 2, 3 또는 4개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 67-69으로부터 선택된 CDR-L2이며; CDR-L1은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 70 내지 72로부터 선택된 CDR-L1이다. 일부 양상에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이다. 일부 실시형태에서, 이 단락에 기재된 ABP는 본 명세서에서 "변이체"로서 지칭된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는, 예를 들어, 친화도 성숙, 부위 지정 돌연변이유발, 무작위 돌연변이유발 또는 당업계에 공지되어 있거나 또는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 방법에 의해 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래되지 않으며, 예를 들어, ABP를 얻기 위해 본 명세서에 제공된 방법에 따라 드 노보로 단리될 수 있다.

[0209] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 서열번호 29 내지 35로부터 선택된 CDR-H3, 서열번호 36 내지 47로부터 선택된 CDR-H2, 및 서열번호 48 내지 54 또는 58 내지 62로부터 선택된 CDR-H1, 서열번호 63 내지 66으로부터 선택된 CDR-L3, 서열번호 67 내지 69로부터 선택된 CDR-L2, 및 서열번호 70 내지 72로부터 선택된 CDR-L1을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR-H3은 서열번호 29 내지 35의 CDR-H3과 적어도 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일성을 가지고, CDR-H2는 서열번호 36 내지 47의 CDR-H2와 적어도 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일성을 가지며, CDR-H1은 서열번호 48 내지 54 또는 58 내지 62의 CDR-H1과 적어도 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 가지고, CDR-L3은 서열번호 63 내지 66의 CDR-L3과 적어도 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일성을 가지며, CDR-L2는 서열번호 67 내지 69의 CDR-L2와 적어도 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일성을 가지고, CDR-L1은 서열번호 70 내지 72의 CDR-L1과 적어도 약 50%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일성을 가진다. 일부 실시형태에서, CDR-H3은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 29-35로부터 선택된 CDR-H3이고; CDR-H2는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 36 내지 47로부터 선택된 CDR-H2이며; CDR-H1은 1, 2, 3, 4 또는 5개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 48 내지 54 또는 58 내지 62로부터 선택된 CDR-H1이고; CDR-L3은 1, 2, 3, 4 또는 5개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 63 내지 66으로부터 선택된 CDR-L3이며; CDR-L2는 1, 2, 3 또는 4개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 67 내지 69으로부터 선택된 CDR-L2이고; CDR-L1은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개까지의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 70 내지 72로부터 선택된 CDR-L1이다. 일부 양상에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이다. 일부 실시형태에서, 이 단락에 기재된 ABP는 본 명세서에서 "변이체"로서 지칭된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는, 예를 들어, 친화도 성숙, 부위 지정 돌연변이유발, 무작위 돌연변이유발 또는 당업계에 공지되어 있거나 또는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 방법에 의해 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 이러한 변이체는 본 명세서에 제공된 서열로부터 유래되지 않으며, 예를 들어, ABP를 얻기 위해 본 명세서에 제공된 방법에 따라 드 노보로 단리될 수 있다.

않으며, 예를 들어, ABP를 얻기 위해 본 명세서에 제공된 방법에 따라 드 노보로 단리될 수 있다.

의 중쇄 및 서열번호 120의 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 APB는 서열번호 124의 중쇄 및 서열번호 120의 경쇄를 포함한다.

2.2.6. 공통 서열

일부 실시형태에서, 본 명세서에서 APB의 제1 패밀리가 제공되며, 이러한 패밀리의 APB는 다음의 6가지 CDR 서열을 포함한다: (a) 서열 A-R-D-G-V-L-X₁-L-N-K-R-S-F-D-I을 갖는 CDR-H3, 여기서 X₁은 A 또는 T임(서열번호 128); (b) 서열 S-I-Y-Y-S-G-X₂-T-Y-Y-N-P-S-L-K-S를 갖는 CDR-H2, 여기서 X₂는 S, Q 또는 G임(서열번호 129); (c) 서열 G-S-I-X₃-S-G-X₄-Y-Y-W-G를 갖는 CDR-H1, 여기서 X₃은 E 또는 A이고, X₄는 L, V 또는 S임(서열번호 130); (d) 서열 QQHTVRPPLT을 갖는 CDR-L3(서열번호 64); (e) 서열 GASSRAT을 갖는 CDR-L2(서열번호 68); 및 (f) 서열 RASQSVSSSYLA를 갖는 CDR-L1(서열번호 71). 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 이러한 제1 패밀리를 갖는 APB가 제공된다.

일부 실시형태에서, 본 명세서에서 APB의 제2 패밀리가 제공되며, 이러한 패밀리의 APB는 다음의 6가지 CDR 서열을 포함한다: (a) 서열 A-R-D-A-N-Y-Y-G-X₁-A-W-A-F-D-P를 갖는 CDR-H3, 여기서 X₁은 S 또는 G임(서열번호 131); (b) 서열 S-I-Y-Y-S-G-X₂-T-F-Y-N-P-S-L-K-X₃을 갖는 CDR-H2, 여기서 X₂는 S 또는 A이고, X₃은 S 또는 G 임(서열번호 132); (c) 서열 G-S-I-X₄-S-X₅-X₆-X₇-Y-W-G를 갖는 CDR-H1, 여기서, X₄는 S 또는 T이고, X₅는 S 또는 T이며, X₆은 S 또는 K이고, X₇은 H 또는 Y임(서열번호 133); (d) 서열 QQHFNLP를 갖는 CDR-L3(서열번호 63); (e) 서열 DASNRAT를 갖는 CDR-L2(서열번호 67); 및 (f) 서열 RASQSVSSSYLA를 갖는 CDR-L1(서열번호 70). 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 이러한 제2 패밀리를 갖는 APB가 제공된다.

일부 실시형태에서, 본 명세서에서 APB의 제3 패밀리가 제공되며, 이러한 패밀리의 APB는 다음의 6가지 CDR 서열을 포함한다: (a) 서열 A-R-G-G-R-T-T-W-I-G-A-X₁-D-I를 갖는 CDR-H3, 여기서 X₁은 F 또는 L임(서열번호 134); (b) 서열 I-I-N-P-S-X₂-G-L-T-S-Y-A-X₃-K-F-Q-G를 갖는 CDR-H2, 여기서, X₂는 L 또는 I이고, X₃는 Q 또는 R임(서열번호 135); (c) 서열 Y-T-F-X₄-X₅-Y-Y-X₆-H를 갖는 CDR-H1, 여기서 X₄는 G, P 또는 R이고, X₅는 N, A 또는 E이며, X₆은 M 또는 I임(서열번호 136); (d) 서열 QQYVVPPLT를 갖는 CDR-L3(서열번호 65); (e) 서열 GASTRAT를 갖는 CDR-L2(서열번호 69); 및 (f) 서열 RASQSVSSNLA를 갖는 CDR-L1(서열번호 72). 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 이러한 제3 패밀리를 갖는 APB가 제공된다.

일부 실시형태에서, 본 명세서에서 APB의 제4 패밀리가 제공되며, 이러한 패밀리의 APB는 다음의 6가지 CDR 서열을 포함한다: (a) 서열 ARLHVSGSYYPAYLDY(서열번호 35)를 갖는 CDR-H3; (b) 서열 X₁-I-N-P-S-M-G-A-T-S-Y-X₂-Q-K-F-X₃-G를 갖는 CDR-H2, 여기서, X₁는 V 또는 I이고, X₂는 A 또는 T이며, X₃은 Q 또는 R임(서열번호 137); (c) 서열 YTFTSHYMG를 갖는 CDR-H1(서열번호 62); (d) 서열 QQYIVFPWT를 갖는 CDR-L3(서열번호 66); (e) 서열 GASTRAT를 갖는 CDR-L2(서열번호 69); 및 (f) 서열 RASQSVSSNLA를 갖는 CDR-L1(서열번호 72). 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 이러한 제4 패밀리를 갖는 APB가 제공된다.

2.2.7. APB 변이체의 기능적 특성

상기 그리고 본 개시내용의 다른 곳에서 기재한 바와 같이, 본 명세서에서 본 명세서에 제공된 예시적 APB 서열에 대한 동일성 백분율에 기반하여 정의된 APB 변이체, 또는 본 명세서에 제공된 예시적 APB 서열에 대한 비교에서 아미노산 잔기의 치환이 제공된다.

일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 APB의 변이체는 hTIGIT에 대한 특이성을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 APB의 변이체는 cTIGIT에 대한 특이성을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 APB의 변이체는 mTIGIT에 대한 특이성을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 APB의 변이체는 hTIGIT 및 cTIGIT에 대한 특이성을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 APB의 변이체는 hTIGIT 및 mTIGIT에 대한 특이성을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 APB의 변이체는 cTIGIT 및 mTIGIT에 대한 특이성을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 APB의 변이체는 hTIGIT, cTIGIT 및 mTIGIT에 대한 특이성을 가진다.

일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 예시적 APB 서열로부터 유래된 APB의 변이체는 K_D에 의해 측정하여 hTIGIT에 대해 이러한 예시적 APB의 친화도의 약 1.5배, 약 2배, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 6배, 약 7배, 약

8배, 약 9배 또는 약 10배 내인 친화도를 보유한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 예시적 ABP 서열로부터 유래된 ABP의 변이체는 K_D 에 의해 측정하여 cTIGIT에 대해 이러한 예시적 ABP의 친화도의 약 1.5배, 약 2배, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 6배, 약 7배, 약 8배, 약 9배 또는 약 10배 내인 친화도를 보유한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 예시적 ABP 서열로부터 유래된 ABP의 변이체는 K_D 에 의해 측정하여 mTIGIT에 대해 이러한 예시적 ABP의 친화도의 약 1.5배, 약 2배, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 6배, 약 7배, 약 8배, 약 9배 또는 약 10배 내인 친화도를 보유한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 예시적 ABP 서열로부터 유래된 ABP의 변이체는 K_D 에 의해 측정하여 hTIGIT와 cTIGIT 둘 다에 대해 이러한 예시적 ABP의 친화도의 약 1.5배, 약 2배, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 6배, 약 7배, 약 8배, 약 9배 또는 약 10배 내인 친화도를 보유한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 예시적 ABP 서열로부터 유래된 ABP의 변이체는 K_D 에 의해 측정하여 hTIGIT와 mTIGIT 둘 다에 대해 이러한 예시적 ABP의 친화도의 약 1.5배, 약 2배, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 6배, 약 7배, 약 8배, 약 9배 또는 약 10배 내인 친화도를 보유한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 예시적 ABP 서열로부터 유래된 ABP의 변이체는 K_D 에 의해 측정하여 hTIGIT와 cTIGIT 둘 다에 대해 이러한 예시적 ABP의 친화도의 약 1.5배, 약 2배, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 6배, 약 7배, 약 8배, 약 9배 또는 약 10배 내인 친화도를 보유한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 예시적 ABP 서열로부터 유래된 ABP의 변이체는 K_D 에 의해 측정하여 hTIGIT, cTIGIT 및 mTIGIT의 셋 모두에 대해 이러한 예시적 ABP의 친화도의 약 1.5배, 약 2배, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 6배, 약 7배, 약 8배, 약 9배 또는 약 10배 내인 친화도를 보유한다.

- [0263] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 변이체는 본 명세서에 기재된 한 가지 이상의 분석 또는 생물학적 효과에 의해 측정하여 TIGIT를 길항하는 능력을 보유한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 변이체는 본 명세서에 기재된 바와 같이, TIGIT가 그의 리간드 중 하나 이상과 상호작용하는 것을 방지하는 능력을 보유한다.
- [0264] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 ABP의 변이체는 각각 본 개시내용의 표 5에 제공된 바와 같은 MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20 또는 MAB21로부터 선택된 항체와 TIGIT에 대한 결합에 대해 경쟁한다.
- [0265] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 변이체는 TIGIT에 대한 CD155의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 변이체는 TIGIT에 대한 CD112의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 변이체는 TIGIT과 CD226의 결합을 저해한다.
- [0266] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 변이체는 효과기 T 세포 또는 자연 살해(NK) 세포를 활성화시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 변이체는 조직에서 또는 순환에서 조절 T 세포의 수를 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 변이체는 조절 T 세포에 의한 효과기 T 세포의 억제를 저해한다.
- [0267] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 변이체는 임의의 PVRL1, PVRL2, PVRL3 또는 PVRL4에 특이적으로 결합하지 않는다.
- [0268] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 변이체는 hTIGIT에 대한 ABP의 친화도보다 더 낮은 친화도로(더 높은 K_D 에 의해 나타낸 바와 같음) 뮤린 TIGIT(서열번호 3)에 결합하거나, 또는 mTIGIT에 결합하지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 변이체는 hTIGIT에 대한 ABP의 친화도로(더 높은 K_D 에 의해 나타낸 바와 같음) 뮤린 TIGIT(서열번호 138)에 결합하거나, 또는 mTIGIT에 결합하지 않는다.
- [0269] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 변이체는 이러한 ABP와 동일한 TIGIT의 에피토프에 결합한다.
- [0270] **2.2.8. ABP의 다른 기능적 특성**
- [0271] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 다음의 (a) 내지 (j)에서 열거된 특징 중 하나 이상을 가진다: (a) MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20 또는 MAB21(각각 본 개시내용의 표 5에 제공되는 바와 같음)로부터 선택된 항체와 TIGIT에 대한 결합에 대해 경쟁하고; (b) TIGIT에 대한 CD155의 결합을 저해하며; (c) TIGIT에 대한 CD112의 결합을 저해하고; (d) TIGIT와 CD226의 결합을 저해하며; (e) 효과기 T 세포 또는 자연 살해(NK) 세포를 활성화하며; (f) 조직에서 또는 순환에서 조절 T 세포의 수를 감소시키고; (g) 조절 T 세포에 의한 효과기 T 세포의 억제를 저해하며; (h) 임의의 PVRL1, PVRL2, PVRL3 또는 PVRL4에 특이적으로 결합하지 않고; (i) 사이노

물거스 원숭이 TIGIT(cTIGIT; 서열번호 2)에 특이적으로 결합하거나; 또는 (j) hTIGIT에 대한 ABP의 친화도보다 더 낮은 친화도로(더 높은 K_D 에 의해 나타낸 바와 같음) 뮤린 TIGIT(mTIGIT; 서열번호 3)에 결합하거나, 또는 mTIGIT에 결합하지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 앞서 언급한 (a) 내지 (j)에 열거된 특징 중 2가지 이상을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 앞서 언급한 (a) 내지 (j)에 열거된 특징 중 3가지 이상을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 앞서 언급한 (a) 내지 (j)에 열거된 특징 중 4가지 이상을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 앞서 언급한 (a) 내지 (j)에 열거된 특징 중 5가지 이상을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 앞서 언급한 (a) 내지 (j)에 열거된 특징 중 6가지 이상을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 앞서 언급한 (a) 내지 (j)에 열거된 특징 중 7가지 이상을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 앞서 언급한 (a) 내지 (j)에 열거된 특징 중 8가지 이상을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 앞서 언급한 (a) 내지 (j)에 열거된 특징 중 9가지 이상을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 앞서 언급한 (a) 내지 (j)에 열거된 특징 중 10가지 모두를 가진다.

f 및 h), (g 및 f 및 i), (g 및 f 및 j), (g 및 f 및 a), (g 및 f 및 b), (g 및 h 및 c), (g 및 h 및 d), (g 및 h 및 e), (g 및 h 및 f), (g 및 h 및 i), (g 및 h 및 j), (g 및 h 및 a), (g 및 h 및 b), (g 및 i 및 c), (g 및 i 및 d), (g 및 i 및 e), (g 및 i 및 f), (g 및 i 및 h), (g 및 i 및 j), (g 및 i 및 a), (g 및 i 및 b), (g 및 j 및 c), (g 및 j 및 d), (g 및 j 및 e), (g 및 j 및 f), (g 및 j 및 h), (g 및 j 및 i), (g 및 j 및 a), (g 및 j 및 b), (h 및 a 및 c), (h 및 a 및 d), (h 및 a 및 e), (h 및 a 및 f), (h 및 a 및 g), (h 및 a 및 i), (h 및 a 및 j), (h 및 a 및 b), (h 및 b 및 c), (h 및 b 및 d), (h 및 b 및 e), (h 및 b 및 f), (h 및 b 및 g), (h 및 b 및 i), (h 및 b 및 j), (h 및 b 및 a), (h 및 c 및 b), (h 및 c 및 d), (h 및 c 및 e), (h 및 c 및 f), (h 및 c 및 g), (h 및 c 및 i), (h 및 c 및 j), (h 및 c 및 a), (h 및 d 및 b), (h 및 d 및 c), (h 및 d 및 e), (h 및 d 및 f), (h 및 d 및 g), (h 및 d 및 i), (h 및 d 및 j), (h 및 d 및 a), (h 및 e 및 b), (h 및 e 및 c), (h 및 e 및 d), (h 및 e 및 f), (h 및 e 및 g), (h 및 e 및 i), (h 및 e 및 j), (h 및 e 및 a), (h 및 f 및 b), (h 및 f 및 c), (h 및 f 및 d), (h 및 f 및 e), (h 및 f 및 g), (h 및 f 및 i), (h 및 f 및 j), (h 및 f 및 a), (h 및 g 및 b), (h 및 g 및 c), (h 및 g 및 d), (h 및 g 및 e), (h 및 g 및 f), (h 및 g 및 i), (h 및 g 및 j), (h 및 g 및 a), (h 및 i 및 b), (h 및 i 및 c), (h 및 i 및 d), (h 및 i 및 e), (h 및 i 및 f), (h 및 i 및 g), (h 및 i 및 j), (h 및 i 및 a), (h 및 j 및 b), (h 및 j 및 c), (h 및 j 및 d), (h 및 j 및 e), (h 및 j 및 f), (h 및 j 및 g), (h 및 j 및 i), (h 및 j 및 a), (h 및 j 및 b), (j 및 a 및 c), (j 및 a 및 d), (j 및 a 및 e), (j 및 a 및 f), (j 및 a 및 g), (j 및 a 및 i), (j 및 a 및 j), (j 및 a 및 a), (j 및 b 및 c), (j 및 b 및 d), (j 및 b 및 e), (j 및 b 및 f), (j 및 b 및 g), (j 및 b 및 i), (j 및 b 및 j), (j 및 b 및 a), (j 및 c 및 b), (j 및 c 및 d), (j 및 c 및 e), (j 및 c 및 f), (j 및 c 및 g), (j 및 c 및 i), (j 및 c 및 j), (j 및 c 및 a), (j 및 d 및 b), (j 및 d 및 c), (j 및 d 및 e), (j 및 d 및 f), (j 및 d 및 g), (j 및 d 및 i), (j 및 d 및 j), (j 및 d 및 a), (j 및 e 및 b), (j 및 e 및 c), (j 및 e 및 d), (j 및 e 및 f), (j 및 e 및 g), (j 및 e 및 i), (j 및 e 및 j), (j 및 e 및 a), (j 및 f 및 b), (j 및 f 및 c), (j 및 f 및 d), (j 및 f 및 e), (j 및 f 및 g), (j 및 f 및 i), (j 및 f 및 j), (j 및 f 및 a), (j 및 g 및 b), (j 및 g 및 c), (j 및 g 및 d), (j 및 g 및 e), (j 및 g 및 f), (j 및 g 및 i), (j 및 g 및 j), (j 및 g 및 a), (j 및 h 및 b), (j 및 h 및 c), (j 및 h 및 d), (j 및 h 및 e), (j 및 h 및 f), (j 및 h 및 g), (j 및 h 및 i), (j 및 h 및 a), (j 및 h 및 b), (j 및 h 및 c), (j 및 h 및 d), (j 및 h 및 e), (j 및 h 및 f), (j 및 h 및 g), (j 및 h 및 i), (j 및 i 및 a), (j 및 i 및 b), (j 및 i 및 c), (j 및 i 및 d), (j 및 i 및 e), (j 및 i 및 f), 및 (j 및 i 및 g)로부터 선택된 특징의 조합을 나타낸다.

2.3. 생식계열

본 명세서에 제공된 ABP는 임의의 적합한 V_H 및 V_L 생식계열 서열을 포함할 수 있다.

일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 V_H 영역은 VH4 생식계열로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 V_H 영역은 VH1 생식계열로부터 유래된다.

일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 V_H 영역은 VH4-39 생식계열로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 V_H 영역은 VH4-31 생식계열로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 V_H 영역은 VH1-46 생식계열로부터 유래된다.

일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 V_L 영역은 VK3 생식계열로부터 유래된다.

일부 실시형태에서, 본 명세서에 제정된 ABP의 V_1 영역은 VK3-11 생식계열로부터 유래된다. 일부 실시형태에서,

본 명세서에 제공된 ABP의 V_L 영역은 VK3-20 생식계열로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 V_L 영역은 VK3-15 생식계열로부터 유래된다.

[0279] **2.4. 단일특이성 및 다중특이성 TIGIT 항원-결합 단백질**

[0280] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 단일특이성 ABP이다.

[0281] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 다중특이성 ABP이다.

[0282] 일부 실시형태에서, 다중특이성 본 명세서에 제공된 ABP는 하나 초과의 항원에 결합한다. 일부 실시형태에서, 다중특이성 항체는 2개의 항원에 결합한다. 일부 실시형태에서, 다중특이성 항체는 3개의 항원에 결합한다. 일부 실시형태에서, 다중특이성 항체는 4개의 항원에 결합한다. 일부 실시형태에서, 다중특이성 항체는 5개의 항원에 결합한다.

[0283] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 다중특이성 항체는 TIGIT 항원 상의 1개 초과의 에피토프에 결합한다.

일부 실시형태에서, 다중특이성 항체는 TIGIT 항원 상의 2개의 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 다중특이성 항체는 TIGIT 항원 상의 3개의 에피토프에 결합한다.

[0284] 다수의 다중특이성 ABP 작제물은 당업계에 공지되어 있고, 본 명세서에 제공된 ABP는 임의의 적합한 다중특이성의 적합한 작제물의 형태로 제공될 수 있다.

[0285] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 통상적인 경쇄 가변 영역(즉, "통상적인 경쇄 항체")과 각각 짹지어진 적어도 2개의 상이한 중쇄 가변 영역을 포함하는 면역글로불린을 포함한다. 통상적인 경쇄 가변 영역은 각각의 2개의 상이한 중쇄 가변 영역을 갖는 별개의 항원-결합 도메인을 형성한다. 본 명세서에 전문이 참고로 포함된 문헌[Merchant et al., *Nature Biotechnol.*, 1998, 16:677-681] 참조.

[0286] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 이러한 면역글로불린의 중쇄 또는 경쇄의 N- 또는 C-말단 중 하나 이상에 부착된 항체 또는 이의 단편을 포함하는 면역글로불린을 포함한다. 본 명세서에 전문이 참고로 포함된 문헌[Coloma 및 Morrison, *Nature Biotechnol.*, 1997, 15:159-163] 참조. 일부 양상에서, 이러한 ABP는 4가 이중특이성 항체를 포함한다.

[0287] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 적어도 2개의 상이한 중쇄 가변 영역 및 적어도 2개의 상이한 경쇄 가변 영역을 포함하는 혼성 면역글로불린을 포함한다. 문헌[Milstein and Cuello, *Nature*, 1983, 305:537-540; 및 Staerz and Bevan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, 83:1453-1457]을 참조하며; 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다.

[0288] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 다중특이성을 갖지 않는 부산물의 형성을 감소시키는 변경을 갖는 면역글로불린 쇄를 포함한다. 일부 양상에서, ABP는 본 명세서에 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제5,731,168호에 기재된 바와 같은 하나 이상의 "노브-인투-홀(knobs-into-holes)"을 포함한다.

[0289] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 Fc 이형-다량체의 어셈블리를 촉진시키기 위한 하나 이상의 정전식 변형을 갖는 면역글로불린 쇄를 포함한다. 전문이 참고로 포함된 WO 2009/089004 참조.

[0290] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 이중특이성 단일쇄 분자를 포함한다. 문헌[Traunecker et al., *EMBO J.*, 1991, 10:3655-3659; 및 Gruber et al., *J. Immunol.*, 1994, 152:5368-5374]을 참조하며, 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다.

[0291] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 폴리펩타이드 링커에 의해 연결된 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 링커의 길이는 목적으로 하는 다중특이성을 갖는 다중특이성 ABP의 어셈블리를 촉진시키도록 선택된다. 예를 들어, 단일특이성 scFv는 일반적으로 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인은 12개 초과의 아미노산 잔기의 폴리펩타이드 링커에 의해 연결될 때의 형태이다. 미국 특허 제4,946,778호 및 제5,132,405호를 참조하며, 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다. 일부 실시형태에서, 12개 미만까지의 아미노산 잔기로의 폴리펩타이드 링커 길이의 감소는 동일한 폴리펩타이드쇄 상의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 짹짓기를 방지함으로써, 하나의 쇄로부터의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인이 다른 쇄 상에서 상보성 도메인과 짹지어지는 것을 허용한다. 따라서 얻어진 ABP는 다중특이성을 갖는데, 각각의 결합 부위의 특이성은 하나 초과의 폴리펩타이드쇄에 의해 원인이 된다. 3 내지 12개의 아미노산 잔기의 링커에 의해 결합된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 쇄는 대부분 이량체(다이어바디를 지칭함)를 형성한다. 0 내지 2개의 아미노산 잔기의 링커에 의해, 삼량체(트라이어바디를 지칭함) 및 테트라마(테트라바디를 지칭함)가 선호된다. 그러나, 올리고머화의 정확

한 유형은 링커 길이에 추가로 아미노산 잔기 조성을 및 각각의 폴리펩타이드쇄 내 가변 도메인의 순서(예를 들어, V_H -링커- V_L 대 V_L -링커- V_H)에 의존하는 것으로 나타난다. 당업자는 목적으로 하는 다중특이성에 기반하여 적절한 링커 길이를 선택할 수 있다.

- [0292] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 다이어바디를 포함한다. 전문이 참고로 포함되는 문헌[Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, 90:6444-6448] 참조. 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 트라이어바디를 포함한다. 전문이 참고로 포함되는 문헌[Todorovska et al., *J. Immunol. Methods*, 2001, 248:47-66] 참조. 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 테트라바디를 포함한다. 본 명세서에 참고로 포함되는 이하 참조.
- [0293] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 삼중특이성 $F(ab')^3$ 유도체를 포함한다. 전문이 참고로 포함된 문헌[Tutt et al. *J. Immunol.*, 1991, 147:60-69] 참조.
- [0294] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 가교된 항체를 포함한다. 미국 특허 제4,676,980호; 문헌[Brennan et al., *Science*, 1985, 229:81-83; Staerz, et al. *Nature*, 1985, 314:628-631]; 및 유럽 특허 제0453082호를 참조하며; 이들 각각은 전문이 참고로 포함된다.
- [0295] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 류신 지퍼에 의해 조립된 항원-결합 도메인을 포함한다. 전문이 참고로 포함된 문헌[Kostelný et al., *J. Immunol.*, 1992, 148:1547-1553] 참조.
- [0296] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 상보성 단백질 도메인을 포함한다. 일부 양상에서, 상보성 단백질 도메인은 앵커링 도메인(anchoring domain: AD) 및 이량체화 및 도킹 도메인(dimerization and docking domain: DDD)을 포함한다. 일부 실시형태에서, AD 및 DDD는 서로 결합하고, 이에 의해 "도크 앤드 락(dock and lock: DNL)" 접근을 통해 다중특이성 ABP 구조의 조립을 가능하게 한다. 이중특이성 ABP, 삼중특이성 ABP, 사중특이성 ABP, 오중특이성 ABP 및 육중특이성 ABP를 포함하는, 다수의 특이성의 ABP가 조립될 수 있다. 상보성 단백질 도메인을 포함하는 다중특이성 ABP는, 예를 들어, 미국 특허 제7,521,056호; 제7,550,143호; 제7,534,866호; 및 제7,527,787호에 기재되어 있으며; 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다.
- [0297] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 전문이 참고로 포함된 미국 특허 공개 제2008/0069820호에 기재된 바와 같은 이중 작용 Fab(DAF) 항체를 포함한다.
- [0298] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 2개의 모 분자의 환원 다음에, 2개의 모 분자의 혼합 및 혼성 구조를 조립하기 위한 재산화에 의해 형성된 항체를 포함한다. 전문이 참고로 포함된 문헌[Carlring et al., *PLoS One*, 2011, 6:e22533] 참조.
- [0299] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 DVD-Ig(상표명)를 포함한다. DVD-Ig(상표명)은 2 이상의 항원에 결합할 수 있는 이중 가변 도메인 면역글로불린이다. DVD-Ig(상표명)은 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제7,612,181호에 기재되어 있다.
- [0300] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 DART(상표명)를 포함한다. DART(상표명)는 전문이 참고로 포함된 문헌[Moore et al., *Blood*, 2011, 117:454-451]에 기재되어 있다.
- [0301] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 듀오바디(DuoBody)(등록상표)를 포함한다. 듀오바디(상표명)는 문헌[Labrijn et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, 110:5145-5150; Gramer et al., *mAbs*, 2013, 5:962-972; 및 Labrijn et al., *Nature Protocols*, 2014, 9:2450-2463]에 기재되어 있으며; 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다.
- [0302] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 다른 항체 또는 단편에 부착된 항체 단편을 포함한다. 부착은 공유 또는 비공유일 수 있다. 부착이 공유일 때, 이는 융합 단백질의 형태이거나 또는 화학적 링커를 통한 수 있다. 다른 항체에 부착된 항체 단편을 포함하는 다중특이성 ABP의 예시적 예는 scFv가 IgG로부터의 C_{43} 의 C-말단에 융합되는 4가 이중특이성 항체를 포함한다. 문헌[Coloma 및 Morrison, *Nature Biotechnol.*, 1997, 15:159-163] 참조. 다른 예는 Fab 분자가 면역글로불린의 불변 영역에 부착된 항체를 포함한다. 전문이 참고로 포함된 문헌[Miler et al., *J. Immunol.*, 2003, 170:4854-4861]. 본 명세서에 기재되거나 또는 당업계에 공지된 임의의 단편을 포함하는 임의의 적합한 단편이 사용될 수 있다.
- [0303] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 CovX-바디를 포함한다. CovX-바디는, 예를 들어, 전문이 참고로 포함된 문헌[Doppalapudi et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, 107:22611-22616]에 기재되어 있다.
- [0304] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 하나 이상의 항원-결합 도메인이 Fc 영역에 도입된 Fcab 항체를

포함한다. Fcab 항체는 전문이 참고로 포함된 문헌[Wozniak-Knopp et al., *Protein Eng. Des. Sel.*, 2010, 23:289-297]에 기재되어 있다.

[0305] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 TandAb(등록상표) 항체를 포함한다. TandAb(등록상표) 항체는 문헌 [Kipriyanov et al., *J. Mol. Biol.*, 1999, 293:41-56 및 Zhukovsky et al., *Blood*, 2013, 122:5116]에 기재되어 있으며, 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다.

[0306] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 텐덤(tandem) Fab를 포함한다. 텐덤 Fab는 전문이 참고로 포함된 WO 2015/103072에 기재되어 있다.

[0307] 일부 실시형태에서, 다중특이성 ABP는 자이바디(Zybody)(상표명)를 포함한다. 자이바디(상표명)는 전문이 참고로 포함된 문헌[LaFleur et al., *mAbs*, 2013, 5:208-218]에 기재되어 있다.

2.5.TIGIT 길항작용

[0309] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 결합 시 TIGIT를 길항한다.

[0310] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP에 의한 TIGIT의 길항작용은 이량체화 및 기능이 TIGIT와의 직접 상호작용에 의해 손상되는 공자극 수용체인 CD226(또한 DNAM-1로서 알려짐)의 이량체화 및/또는 활성화를 초래한다. 전문이 참고로 포함된 문헌[Grogan et al., *J. Immunol.*, 2014, 192 (1 Supplement) 2013.15] 참조. 도 2는 유사한 공자극/공동저해 생물학을 갖는 CD28/CTLA4 경로에 비교한 CD226-TIGIT 경로의 예시를 제공한다.

[0311] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP에 의한 TIGIT의 길항작용은 ABP의 부재하에 상호작용하는 양에 비해 상호작용하는 CD226 및 CD155 양을 증가시킨다.

[0312] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP에 의한 TIGIT의 길항작용은 효과기 T 세포의 활성화를 초래한다. 일부 양상에서, 효과기 T 세포는 CD8+ T 세포이다. 일부 양상에서, 효과기 T 세포는 CD4+ T 세포이다.

[0313] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP에 의한 TIGIT의 길항작용은 NK 세포의 활성화를 초래한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP에 의한 TIGIT의 길항작용은 NKT 세포의 활성화를 초래한다.

[0314] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP에 의한 TIGIT의 길항작용은 효과기 T 세포에 대한 조절 T 세포의 저해 활성의 감소를 초래한다.

[0315] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP에 의한 TIGIT의 길항작용은 표적 세포에 의한 IL-2, IL-6, GM-CSF, TNF, LT- α 및/또는 IFN- γ 의 증가된 분비를 초래한다.

[0316] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP에 의한 TIGIT의 길항작용은 효과기 T 세포의 증식, 생존 및/또는 기능을 증가시킨다. 일부 양상에서, 효과기 T 세포는 CD4+ 효과기 T 세포이다. 일부 양상에서, 효과기 T 세포는 CD8+ 효과기 T 세포이다.

[0317] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP에 의한 TIGIT의 길항작용은 조절 T 세포에 의한 효과기 T 세포의 억제를 없앤다. 일부 양상에서, 조절 T 세포는 CD4+CD25+Foxp3+ 조절 T 세포이다. 일부 양상에서, 조절 T 세포는 CD8+CD25+ 조절 T 세포이다.

[0318] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP에 의한 TIGIT의 길항작용은 면역 반응의 향상을 초래한다.

[0319] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP에 의한 TIGIT의 길항작용은 종양의 예방을 초래한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP에 의한 TIGIT의 길항작용은 종양의 개시 지연을 초래한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP에 의한 TIGIT의 길항작용은 종양 크기의 감소를 초래한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP에 의한 TIGIT에 의한 길항작용은 종양의 제거를 초래한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP에 의한 TIGIT의 길항작용은 전이 수의 감소를 초래한다.

[0320] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP에 의한 TIGIT의 길항작용은 바이러스 질환의 예방을 초래한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP에 의한 TIGIT의 길항작용은 바이러스 질환의 개시 지연을 초래한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP에 의한 TIGIT의 길항작용은 대상체에서 바이러스 부하의 감소를 초래한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP에 의한 TIGIT의 길항작용은 바이러스 감염의 제거를 초래한다.

2.6.TIGIT에 대한 항원-결합 단백질의 친화도 및 역학; 효능

- [0322] 일부 실시형태에서, K_D 에 의해 표시되는 바와 같은 TIGIT에 대한 본 명세서에 제공된 ABP의 친화도는 약 10^{-5} M 미만, 약 10^{-6} M 미만, 약 10^{-7} M 미만, 약 10^{-8} M 미만, 약 10^{-9} M 미만, 약 10^{-10} M 미만, 약 10^{-11} M 미만 또는 약 10^{-12} M 미만이다. 일부 실시형태에서, ABP의 친화도는 약 10^{-7} M 및 10^{-12} M이다. 일부 실시형태에서, ABP의 친화도는 약 10^{-7} M 내지 10^{-11} M이다. 일부 실시형태에서, ABP의 친화도는 약 10^{-7} M 내지 10^{-10} M이다. 일부 실시형태에서, ABP의 친화도는 약 10^{-7} M 내지 10^{-9} M이다. 일부 실시형태에서, ABP의 친화도는 약 10^{-7} M 내지 10^{-8} M이다. 일부 실시형태에서, ABP의 친화도는 약 10^{-8} M 내지 10^{-12} M이다. 일부 실시형태에서, ABP의 친화도는 약 10^{-8} M 내지 10^{-11} M이다. 일부 실시형태에서, ABP의 친화도는 약 10^{-9} M 내지 10^{-11} M이다. 일부 실시형태에서, ABP의 친화도는 약 10^{-10} M 내지 10^{-11} M이다.
- [0323] 일부 실시형태에서, 실시예 4에 제시된 바와 같이 ForteBio에 의해 측정한 K_D 에 의해 나타낸 hTIGIT에 대한 본 명세서에 제공된 ABP의 친화도는 약 5.24×10^{-10} M, 약 4.57×10^{-10} M, 약 3.32×10^{-10} M, 약 2.46×10^{-10} M, 약 1.96×10^{-10} M, 약 3.11×10^{-9} M, 약 2.54×10^{-9} M, 약 3.13×10^{-9} M, 약 2.83×10^{-9} M, 약 1.71×10^{-9} M, 약 2.47×10^{-9} M, 약 2.35×10^{-9} M, 약 1.44×10^{-9} M, 약 1.23×10^{-9} M, 약 5.26×10^{-10} M, 약 3.78×10^{-10} M, 약 4.29×10^{-10} M, 또는 약 4.48×10^{-10} M로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 이러한 친화도는 약 3.13×10^{-9} M 내지 약 1.96×10^{-10} M이다. 일부 실시형태에서, 이러한 K_D 는 약 3.13×10^{-9} M 이하이다.
- [0324] 일부 실시형태에서, 실시예 4에 제시된 바와 같이 ForteBio에 의해 측정한 K_D 에 의해 나타낸 cTIGIT에 대한 본 명세서에 제공된 ABP의 친화도는 약 2.64×10^{-9} M, 약 6.55×10^{-9} M, 약 8.14×10^{-9} M, 약 6.57×10^{-9} M, 약 7.94×10^{-8} M, 약 7.04×10^{-8} M, 약 1.10×10^{-7} M, 약 7.20×10^{-8} M, 약 1.57×10^{-9} M, 약 8.02×10^{-10} M, 약 3.67×10^{-10} M, 약 8.98×10^{-10} M, 약 1.75×10^{-8} M, 또는 약 2.58×10^{-8} M, 약 9.35×10^{-9} M이다. 일부 실시형태에서, 이러한 친화도는 약 1.10×10^{-7} M 내지 약 3.69×10^{-10} M의 범위이다. 일부 실시형태에서, 이러한 K_D 는 약 1.10×10^{-7} M 이하이다.
- [0325] 일부 실시형태에서, 실시예 4에 제시된 바와 같이 용액 평형 방법(MSD-SET)에 의해 측정한 K_D 에 의해 나타낸 hTIGIT에 대한 본 명세서에 제공된 ABP의 친화도는 약 5.40×10^{-11} M, 약 1.10×10^{-10} M, 약 1.50×10^{-10} M, 약 5.60×10^{-11} M, 약 4.00×10^{-10} M, 약 3.80×10^{-10} M, 약 2.10×10^{-10} M, 약 7.00×10^{-11} M, 약 4.10×10^{-11} M, 약 2.50×10^{-11} M, 약 3.00×10^{-11} M, 약 8.00×10^{-11} M, 약 8.10×10^{-12} M, 약 5.00×10^{-12} M, 또는 약 4.90×10^{-12} M이다. 일부 실시형태에서, 이러한 친화도는 약 4.00×10^{-10} M 내지 약 4.90×10^{-12} M이다. 일부 실시형태에서, 이러한 K_D 는 약 4.00×10^{-10} M 이하이다.
- [0326] 일부 실시형태에서, 실시예 4에 제시된 바와 같이 MSD-SET에 의해 측정한 K_D 에 의해 나타낸 cTIGIT에 대한 본 명세서에 제공된 ABP의 친화도는 약 3.20×10^{-10} M, 약 2.30×10^{-10} M, 약 3.50×10^{-11} M, 약 1.50×10^{-11} M, 또는 약 4.60×10^{-11} M로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 이러한 친화도는 약 3.20×10^{-10} M 내지 약 1.50×10^{-11} M의 범위이다. 일부 실시형태에서, 이러한 K_D 는 약 3.20×10^{-10} M 이하이다.
- [0327] 일부 실시형태에서, 실시예 6에 제시된 바와 같이 ForteBio에 의해 측정한 K_D 에 의해 나타낸 hTIGIT에 대한 본 명세서에 제공된 ABP의 친화도는 약 7.1×10^{-10} M, 약 8.1×10^{-11} M, 약 1.9×10^{-10} M, 약 5.6×10^{-10} M, 약 2.4×10^{-10} M, 약 2.8×10^{-10} M, 약 1.6×10^{-10} M, 약 5.8×10^{-10} M, 약 1.1×10^{-9} M, 약 8.1×10^{-10} M, 약 4.6×10^{-10} M, 또는 약 3.6×10^{-10} M로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 이러한 친화도는 약 $1.1 \times$

10^{-9} M 내지 약 8.1×10^{-11} M의 범위이다. 일부 실시형태에서, 이러한 K_D 는 약 1.1×10^{-9} M 이하이다.

- [0328] 일부 실시형태에서, 실시예 6에 제시된 바와 같이 ForteBio에 의해 측정한 K_D 에 의해 나타낸 hTIGIT에 대한 본 명세서에 제공된 ABP의 친화도는 약 2.4×10^{-10} M이다. 일부 실시형태에서, 실시예 6에 제시된 바와 같이 ForteBio에 의해 측정한 KD에 의해 나타낸 cTIGIT에 대한 본 명세서에 제공된 ABP의 친화도는 약 6.2×10^{-9} M 이다. 일부 실시형태에서, 이러한 K_D 는 약 6.2×10^{-9} M 이하이다.
- [0329] 일부 실시형태에서, 실시예 6에 기재된 K_D 에 의해 나타낸 바와 같은 Jurkat 세포의 표면 상에서 발현된 hTIGIT에 대한 본 명세서에 제공된 ABP의 친화도는 약 5.1×10^{-10} M이다. 일부 실시형태에서, 이러한 K_D 는 약 5.1×10^{-10} M 이하이다.
- [0330] 일부 실시형태에서, 실시예 6에 기재된 K_D 에 의해 나타낸 바와 같은 Jurkat 세포의 표면 상에서 발현된 cTIGIT에 대한 본 명세서에 제공된 ABP의 친화도는 약 4.0×10^{-10} M이다. 일부 실시형태에서, 이러한 K_D 는 약 4.0×10^{-10} M 이하이다.
- [0331] 일부 실시형태에서, 실시예 6에 기재된 K_D 에 의해 나타낸 바와 같은 Jurkat 세포의 표면 상에서 발현된 mTIGIT(서열번호 3)에 대한 본 명세서에 제공된 ABP의 친화도는 약 9.8×10^{-9} M이다. 일부 실시형태에서, 이러한 K_D 는 약 9.8×10^{-9} M 이하이다. 일부 실시형태에서, 이러한 K_D 는 약 9.8×10^{-9} M 이상이다.
- [0332] 일부 실시형태에서, 실시예 6에 기재된 K_D 에 의해 나타낸 바와 같은 인간 CD8+ T 세포의 표면 상에서 발현된 hTIGIT에 대한 본 명세서에 제공된 ABP의 친화도는 약 1.3×10^{-9} M이다. 일부 실시형태에서, 이러한 K_D 는 약 1.3×10^{-9} M 이하이다.
- [0333] 일부 실시형태에서, 실시예 6에 기재된 K_D 에 의해 나타낸 바와 같은 사이노몰거스 원숭이 CD8+ T 세포의 표면 상에서 발현된 cTIGIT에 대한 본 명세서에 제공된 ABP의 친화도는 약 2.8×10^{-9} M이다. 일부 실시형태에서, 이러한 K_D 는 약 2.8×10^{-9} M 이하이다.
- [0334] 일부 실시형태에서, 실시예 6에 기재된 K_D 에 의해 나타낸 바와 같은 뮤린 T 조절 세포의 표면 상에서 발현된 mTIGIT(즉, 이러한 mTIGIT가 서열번호 3 또는 138(그러나 이러한 서열번호를 포함함)을 갖든 아니든 mTIGIT는 있는 그대로 이러한 세포 상에서 자연적으로 생김)에 대한 본 명세서에 제공된 ABP의 친화도는 약 2.5×10^{-8} M 이다. 일부 실시형태에서, 이러한 K_D 는 약 2.5×10^{-8} M 이하이다.
- [0335] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 X의 K_D 로 hTIGIT(서열번호 1)에 그리고 $\leq 10X$ 의 K_D 로 cTIGIT(서열번호 2) 또는 mTIGIT(서열번호 3 또는 138)에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 X의 K_D 로 hTIGIT(서열번호 1)에 그리고 $\leq 5X$ 의 K_D 로 cTIGIT(서열번호 2) 또는 mTIGIT(서열번호 3 또는 138)에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 X의 K_D 로 hTIGIT(서열번호 1)에 그리고 $\leq 2X$ 의 K_D 로 cTIGIT(서열번호 2) 또는 mTIGIT(서열번호 3 또는 138)에 특이적으로 결합한다. 일부 양상에서, X는 본 개시내용에 기재된 임의의 K_D 이다. 일부 양상에서, X는 0.01nM, 0.1nM, 1nM, 10nM, 20nM, 50nM 또는 100 nM이다.
- [0336] 일부 실시형태에서, 실시예 4에 제시된 바와 같이 ForteBio에 의해 측정하여 본 명세서에 제공된 ABP에 대한 $K_{D(hTIGIT)}:K_{D(cTIGIT)}$ 의 비는 약 1.98×10^{-1} , 약 2.61×10^{-1} , 약 3.03×10^{-1} , 약 3.58×10^{-1} , 약 6.62×10^{-3} , 약 1.98×10^{-1} , 약 5.37×10^{-3} , 약 3.90×10^{-3} , 약 6.22×10^{-3} , 약 2.91×10^{-1} , 약 4.14×10^{-1} , 약

6.67×10^{-1} , 약 2.18×10^{-1} , 약 1.78×10^{-1} , 약 1.21×10^{-1} , 또는 약 3.03×10^{-1} 로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 이러한 비는 약 3.90×10^{-3} 내지 약 6.67×10^{-1} 의 범위에 있다.

[0337] 일부 실시형태에서, 실시예에 제시한 바와 같이 ForteBio에 의해 측정하여 같은 본 명세서에 제공된 ABP에 대한 $K_{D(hTIGIT)}:K_{D(cTIGIT)}$ 의 비는 약 3.87×10^{-2} 이다.

[0338] 일부 실시형태에서, 실시예 4에 제시된 바와 같이 MSD-SET에 의해 측정하여 본 명세서에 제공된 ABP에 대한 $K_{D(hTIGIT)}:K_{D(cTIGIT)}$ 의 비는 약 3.33×10^{-1} , 약 2.31×10^{-1} , 약 1.09×10^{-1} , 약 1.07×10^{-1} , 또는 약 1.69×10^{-1} 로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 이러한 비는 약 $1.07 \times 10^{-1} M$ 내지 약 $3.33 \times 10^{-1} M$ 의 범위이다.

[0339] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 k_a 가 적어도 약 $10^4 M^{-1} \times sec^{-1}$ 이다. 일부 실시형태에서 ABP는 k_a 가 적어도 약 $10^5 M^{-1} \times sec^{-1}$ 이다. 일부 실시형태에서 ABP는 k_a 가 적어도 약 $10^6 M^{-1} \times sec^{-1}$ 이다. 일부 실시형태에서, ABP는 k_a 가 약 $10^4 M^{-1} \times sec^{-1}$ 내지 약 $10^5 M^{-1} \times sec^{-1}$ 이다. 일부 실시형태에서, ABP는 k_a 가 약 $10^5 M^{-1} \times sec^{-1}$ 내지 약 $10^6 M^{-1} \times sec^{-1}$ 이다. 일부 실시형태에서, 이러한 k_a 는 적어도 약 $10^5 M^{-1} \times sec^{-1}$ 이다.

[0340] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 실시예 6에 제시된 바와 같이 ForteBio에 의해 측정하여 hTIGIT에 대해 약 $3.2 \times 10^5 M^{-1} \times sec^{-1}$, 약 $7.0 \times 10^5 M^{-1} \times sec^{-1}$, 약 $7.7 \times 10^5 M^{-1} \times sec^{-1}$, 약 $1.6 \times 10^6 M^{-1} \times sec^{-1}$, 약 $2.0 \times 10^6 M^{-1} \times sec^{-1}$, 약 $1.3 \times 10^6 M^{-1} \times sec^{-1}$, 약 $1.5 \times 10^6 M^{-1} \times sec^{-1}$, 약 $1.1 \times 10^6 M^{-1} \times sec^{-1}$, 약 $4.5 \times 10^5 M^{-1} \times sec^{-1}$, 약 $7.5 \times 10^5 M^{-1} \times sec^{-1}$, 약 $8.9 \times 10^5 M^{-1} \times sec^{-1}$, 또는 약 $1.4 \times 10^6 M^{-1} \times sec^{-1}$ 로부터 선택된 k_a 를 가진다. 일부 실시형태에서, 이러한 k_a 는 약 $3.2 \times 10^5 M^{-1} \times sec^{-1}$ 내지 약 $2.0 \times 10^6 M^{-1} \times sec^{-1}$ 의 범위이다. 일부 실시형태에서, 이러한 k_d 는 약 $2.0 \times 10^6 M$ 이하이다.

[0341] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 hTIGIT에 대해 실시예 6에 제시된 바와 같이 ForteBio에 의해 측정하여, 약 $2.0 \times 10^6 M^{-1} \times sec^{-1}$ 의 k_a 를 가진다. 일부 실시형태에서, 이러한 k_a 는 적어도 약 $2.0 \times 10^6 M^{-1} \times sec^{-1}$ 이다.

[0342] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 cTIGIT에 대해 실시예 6에 제시된 바와 같이 ForteBio에 의해 측정하여, 약 $7.9 \times 10^5 M^{-1} \times sec^{-1}$ 의 k_a 를 가진다. 일부 실시형태에서, 이러한 k_a 는 적어도 약 $7.9 \times 10^5 M^{-1} \times sec^{-1}$ 이다.

[0343] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 k_d 가 약 $10^{-5} sec^{-1}$ 이하이다. 일부 실시형태에서, ABP는 k_d 가 약 $10^{-4} sec^{-1}$ 이하이다. 일부 실시형태에서, ABP는 k_d 가 약 $10^{-3} sec^{-1}$ 이하이다. 일부 실시형태에서, ABP는 k_d 가 약 $10^{-2} sec^{-1}$ 내지 약 $10^{-5} sec^{-1}$ 이다. 일부 실시형태에서, ABP는 k_d 가 약 $10^{-2} sec^{-1}$ 내지 약 $10^{-4} sec^{-1}$ 이다. 일부 실시형태에서, ABP는 k_d 가 약 $10^{-3} sec^{-1}$ 내지 약 $10^{-5} sec^{-1}$ 이다.

[0344] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 k_d , hTIGIT에 대해, 실시예 6에 제시된 ForteBio에 의해 측정하여, 약 $2.3 \times 10^{-4} sec^{-1}$, 약 $6.3 \times 10^{-5} sec^{-1}$, 약 $1.4 \times 10^{-4} sec^{-1}$, 약 $8.5 \times 10^{-4} sec^{-1}$, 약 $3.8 \times 10^{-4} sec^{-1}$, 약 $3.5 \times 10^{-4} sec^{-1}$, 약 $2.4 \times 10^{-4} sec^{-1}$, 약 $6.6 \times 10^{-4} sec^{-1}$, 약 $5.9 \times 10^{-4} sec^{-1}$, 또는 약 $5.0 \times 10^{-4} sec^{-1}$ 의 k_d 를 가진다. 일부 실시형태에서, 이러한 k_d 는 약 $6.3 \times 10^{-5} sec^{-1}$ 내지 약 $8.5 \times 10^{-4} sec^{-1}$ 의 범위이다. 일부 실시형태에서, 이러한 k_d 는 약 $8.5 \times 10^{-4} sec^{-1}$ 미만이다.

[0345] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 hTIGIT에 대해 실시예 6에 제시된 바와 같은 ForteBio에 의해 측

정하여 약 3.8×10^{-4} sec⁻¹의 k_d 를 가진다. 일부 실시형태에서, 이러한 k_d 는 약 3.8×10^{-4} sec⁻¹ 미만이다.

[0346] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 cTIGIT에 대해 실시예 6에 제시된 바와 같은 ForteBio에 의해 측정하여 약 4.6×10^{-3} sec⁻¹의 k_d 를 가진다. 일부 실시형태에서, 이러한 k_d 는 약 4.6×10^{-3} sec⁻¹ 미만이다.

[0347] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 hTIGIT에 대해 약 3.2×10^5 M⁻¹×sec⁻¹의 k_a , hTIGIT에 대해 약 2.3×10^{-4} sec⁻¹의 k_d 및 hTIGIT에 대해 약 7.1×10^{-10} M의 K_D 를 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 hTIGIT에 대해 약 7.0×10^5 M⁻¹×sec⁻¹의 k_a , hTIGIT에 대해 약 6.3×10^{-5} sec⁻¹의 k_d 및 hTIGIT에 대해 약 8.1×10^{-11} M의 K_D 를 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 hTIGIT에 대해 약 7.7×10^5 M⁻¹×sec⁻¹의 k_a , hTIGIT에 대해 약 1.4×10^{-4} sec⁻¹의 k_d 및 hTIGIT에 대해 약 1.9×10^{-10} M의 K_D 를 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 hTIGIT에 대해 약 1.6×10^6 M⁻¹×sec⁻¹의 k_a , hTIGIT에 대해 약 8.5×10^{-4} sec⁻¹의 k_d 및 hTIGIT에 대해 약 5.6×10^{-10} M의 K_D 를 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 hTIGIT에 대해 약 2.0×10^6 M⁻¹×sec⁻¹의 k_a , hTIGIT에 대해 약 3.8×10^{-4} sec⁻¹의 k_d 및 hTIGIT에 대해 약 2.4×10^{-10} M의 K_D 를 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 hTIGIT에 대해 약 1.3×10^6 M⁻¹×sec⁻¹의 k_a , hTIGIT에 대해 약 3.5×10^{-4} sec⁻¹의 k_d 및 hTIGIT에 대해 약 2.8×10^{-10} M의 K_D 를 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 hTIGIT에 대해 약 1.5×10^6 M⁻¹×sec⁻¹의 k_a , hTIGIT에 대해 약 2.4×10^{-4} sec⁻¹의 k_d 및 hTIGIT에 대해 약 1.6×10^{-10} M의 K_D 를 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 hTIGIT에 대해 약 1.1×10^6 M⁻¹×sec⁻¹의 k_a , hTIGIT에 대해 약 6.6×10^{-4} sec⁻¹의 k_d 및 hTIGIT에 대해 약 5.8×10^{-10} M의 K_D 를 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 hTIGIT에 대해 약 4.5×10^5 M⁻¹×sec⁻¹의 k_a , hTIGIT에 대해 약 3.5×10^{-4} sec⁻¹의 k_d 및 hTIGIT에 대해 약 1.1×10^{-9} M의 K_D 를 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 hTIGIT에 대해 약 7.5×10^5 M⁻¹×sec⁻¹의 k_a , hTIGIT에 대해 약 5.9×10^{-4} sec⁻¹의 k_d 및 hTIGIT에 대해 약 8.1×10^{-10} M의 K_D 를 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 hTIGIT에 대해 약 8.9×10^5 M⁻¹×sec⁻¹의 k_a , hTIGIT에 대해 약 3.8×10^{-4} sec⁻¹의 k_d 및 hTIGIT에 대해 약 4.6×10^{-10} M의 K_D 를 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 hTIGIT에 대해 약 1.4×10^6 M⁻¹×sec⁻¹의 k_a , hTIGIT에 대해 약 5.0×10^{-4} sec⁻¹의 k_d 및 hTIGIT에 대해 약 3.6×10^{-10} M의 K_D 를 가진다. 일부 실시형태에서, 이러한 k_a , k_d 및 K_D 는 실시예 6에 제공된 방법에 따라 결정된다.

[0348] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 hTIGIT에 대해 약 2.0×10^6 M⁻¹×sec⁻¹의 k_a , hTIGIT에 대해 약 3.8×10^{-4} sec⁻¹의 k_d , hTIGIT에 대해 약 2.4×10^{-10} M의 K_D , cTIGIT에 대해 약 7.9×10^5 M⁻¹×sec⁻¹의 k_a , cTIGIT에 대해 약 4.6×10^{-3} sec⁻¹의 k_d , cTIGIT에 대해 약 6.2×10^{-9} M의 K_D , 및 mTIGIT(서열번호 3)에 대해 약 7.0×10^{-7} M 초과의 K_D 를 가진다. 일부 실시형태에서, 이러한 k_a , k_d 및 K_D 는 실시예 6에 제공된 방법에 따라 결정된다.

[0349] 일부 실시형태에서, K_D , k_a 및 k_d 는 표면 플라즈몬 공명(SPR)을 이용하여 결정된다. 일부 양상에서, SPR 분석은 비아코어(BIACORE)(등록상표) 기기를 이용한다. 일부 양상에서, 항원은 카복시메틸화된 텍스트란 바이오센서 칩

(CM4 또는 CM5) 상에 고정되고, 본 명세서에 제공된 ABP와 접촉된다. 결합 및 해리 속도 상수는 BIAevaluation(등록상표) 소프트웨어 및 1 대 1 랑그뮈어(Langmuir) 결합 모델을 이용하여 계산될 수 있다. 일부 양상에서, 분석은 25°C에서 수행된다. 일부 양상에서, 분석은 37°C에서 수행된다.

[0350] 일부 실시형태에서, K_D , k_a 및 k_d 는 생체총 간접측정(BLI)을 이용하여 결정된다. 임의의 적합한 BLI 방법이 사용될 수 있다. 일부 양상에서, BLI 분석은 포르테바이오(FORTEBIO)(등록상표) 기기를 이용한다. 일부 양상에서, 항-인간 IgG Fc 포획(AHC) 바이오센서는 센서 표면 상에서 ABP를 포획하기 위해 사용된다. 후속적으로, ABP와 항원의 결합은 고정된 ABP를 상이한 농도의 TIGIT와 접촉시킴으로써 모니터링된다. 이어서, 항원과 ABP의 해리는 TIGIT 없이 완충제 중에서 측정된다. 결합과 해리 속도 상수는 FORTEBIO(등록상표) 분석 소프트웨어의 역학모듈을 이용하여 계산된다. 일부 양상에서, 분석은 30°C에서 수행된다.

[0351] 다른 실시형태에서, K_D 는 전문이 참고로 포함된 문헌[Chen et al. *J. Mol. Biol.*, 1999, 293:865-881]에 기재된 바와 같은 방사선표지 항원-결합 분석에 의해 결정될 수 있다.

[0352] 다른 실시형태에서, K_D 는 실시예 4에 기재된 바와 같이 MSD-SET를 이용하여 결정될 수 있다.

[0353] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 IL-2 생성에 의해 측정하여 약 0.22nM, 약 0.31nM, 약 0.33nM, 약 0.34nM, 약 0.25nM, 약 0.24nM, 약 0.11nM, 약 0.06nM, 약 0.14nM, 약 0.16nM, 약 1.40nM, 약 0.71nM, 약 0.21nM, 약 1.11nM, 약 0.13nM, 약 0.20nM, 약 0.68nM, 또는 약 0.61nM의 실시예 7에 기재한 바와 같은 인간 TIGIT Jurkat 공동 배양 분석에서 EC_{50} 을 가진다. 일부 실시형태에서, 이러한 EC_{50} 은 약 0.06nM 내지 약 1.40nM의 범위이다. 일부 실시형태에서, 이러한 EC_{50} 은 약 1.40nM 이하이다.

[0354] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 실시예 7에 기재된 바와 같은 사이노몰거스 원숭이 TIGIT Jurkat 공동 배양 분석에서 IL-2 생성에 의해 측정하여 약 2.87nM의 EC_{50} 을 가진다. 일부 실시형태에서, 이러한 EC_{50} 은 약 2.87nM 이하이다. 일부 실시형태에서, 이러한 분석에서 $EC_{50(\text{cTIGIT})} : EC_{50(\text{HTIGIT})}$ 의 비는 약 2.05 내지 약 47.8의 범위이다.

[0355] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 인간 공여자로부터 단리된 그리고 실시예 9에 기재한 바와 같이 처리된 PBMC에서 TNF 생성에 의해 측정하여 약 5.02nM 내지 약 18.86nM 범위의 EC_{10} 이다. 일부 실시형태에서, 이러한 EC_{10} 은 약 18.86nM 이하이다.

[0356] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 인간 공여자로부터 단리된 그리고 실시예 9에 기재한 바와 같이 처리된 PBMC에서 TNF 생성에 의해 측정하여 약 12.60nM 내지 약 20.60nM 범위의 EC_{50} 이다. 일부 실시형태에서, 이러한 EC_{50} 은 약 20.60nM 이하이다.

[0357] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 인간 공여자로부터 단리된 그리고 실시예 9에 기재한 바와 같이 처리된 PBMC에서의 TNF 생성에 의해 측정하여 약 22.49nM 내지 약 31.59nM 범위의 EC_{90} 이다. 일부 실시형태에서, 이러한 EC_{90} 은 약 31.59nM 이하이다.

[0358] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 인간 공여자로부터 단리된 그리고 실시예 9에 기재한 바와 같이 처리된 PBMC에서의 TNF 생성에 의해 측정하여 각각의 경우에 약 5.02nM 내지 약 18.86nM 범위의 EC_{10} , 약 12.60nM 내지 약 20.60nM 범위의 EC_{50} , 및 약 22.49nM 내지 약 31.59nM 범위의 EC_{90} 을 가진다.

[0359] 일부 실시형태에서, 각각의 경우에 본 명세서에 제공된 ABP는 본 명세서에 제공된 ABP는 인간 공여자로부터 단리된 그리고 실시예 9에 기재한 바와 같이 처리된 PBMC에서의 TNF 생성에 의해 측정하여 약 11.94nM 이하의 EC_{10} , 약 16.60nM 이하의 EC_{50} , 및 약 27.04nM 이하의 EC_{90} 을 가진다.

[0360] 일부 실시형태에서, 각각의 경우에 본 명세서에 제공된 ABP는 본 명세서에 제공된 ABP는 인간 공여자로부터 단리된 그리고 실시예 9에 기재한 바와 같이 처리된 PBMC에서의 TNF 생성에 의해 측정하여 약 18.86nM 이하의 EC_{10} , 약 20.06nM 이하의 EC_{50} , 및 약 31.59nM 이하의 EC_{90} 을 가진다.

[0361] 일부 실시형태에서, 각각의 경우에 본 명세서에 제공된 ABP는 본 명세서에 제공된 ABP는 인간 공여자로부터 단리된 그리고 실시예 9에 기재한 바와 같이 처리된 PBMC에서의 TNF 생성에 의해 측정하여 약 5.02nM 이하의 EC_{10} ,

약 12.60nM 이하의 EC₅₀, 및 약 22.49nM 이하의 EC₉₀을 가진다.

[0362] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 인간 공여자로부터 단리된 그리고 실시예 9에 기재한 바와 같이 처리된 CD4+ T 세포에서의 IFN-γ 생성에 의해 측정하여 약 0.37nM 내지 약 1.05nM 범위의 EC₁₀이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 EC₁₀은 약 1.05nM 이하이다.

[0363] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 인간 공여자로부터 단리된 그리고 실시예 9에 기재한 바와 같이 처리된 CD4+ T 세포에서의 IFN-γ 생성에 의해 측정하여 약 0.94nM 내지 약 1.12nM 범위의 EC₅₀이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 EC₅₀은 약 1.12nM 이하이다.

[0364] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 인간 공여자로부터 단리된 그리고 실시예 9에 기재한 바와 같이 처리된 CD4+ T 세포에서의 IFN-γ 생성에 의해 측정하여 약 1.04nM 내지 약 2.72nM 범위의 EC₉₀이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 EC₉₀은 약 2.72nM 이하이다.

[0365] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 인간 공여자로부터 단리된 그리고 실시예 9에 기재한 바와 같이 처리된 PBMC에서의 IFN-γ 생성에 의해 측정하여 각각의 경우에 약 0.37nM 내지 약 1.05nM 범위의 EC₁₀, 약 0.94nM 내지 약 1.12nM 범위의 EC₅₀, 및 약 1.04nM 내지 약 2.72nM 범위의 EC₉₀을 가진다.

[0366] 일부 실시형태에서, 각각의 경우에 본 명세서에 제공된 ABP는 본 명세서에 제공된 ABP는 인간 공여자로부터 단리된 그리고 실시예 9에 기재한 바와 같이 처리된 PBMC에서의 IFN-γ 생성에 의해 측정하여 약 0.37nM 이하의 EC₁₀, 약 1.00nM 이하의 EC₅₀, 및 약 2.72nM 이하의 EC₉₀을 가진다.

[0367] 일부 실시형태에서, 각각의 경우에 본 명세서에 제공된 ABP는 본 명세서에 제공된 ABP는 인간 공여자로부터 단리된 그리고 실시예 9에 기재한 바와 같이 처리된 PBMC에서의 IFN-γ 생성에 의해 측정하여 약 0.85nM 이하의 EC₁₀, 약 0.94nM 이하의 EC₅₀, 및 약 1.04nM 이하의 EC₉₀을 가진다.

[0368] 일부 실시형태에서, 각각의 경우에 본 명세서에 제공된 ABP는 본 명세서에 제공된 ABP는 인간 공여자로부터 단리된 그리고 실시예 9에 기재한 바와 같이 처리된 PBMC에서의 IFN-γ 생성에 의해 측정하여 약 1.05nM 이하의 EC₁₀, 약 1.12nM 이하의 EC₅₀, 및 약 1.19nM 이하의 EC₉₀을 가진다.

[0369] 일부 실시형태에서, 각각의 경우에 본 명세서에 제공된 ABP는 본 명세서에 제공된 ABP는 인간 공여자로부터 단리된 그리고 실시예 9에 기재한 바와 같이 처리된 PBMC에서의 IFN-γ 생성에 의해 측정하여 약 0.75nM 이하의 EC₁₀, 약 1.02nM 이하의 EC₅₀, 및 약 1.65nM 이하의 EC₉₀을 가진다.

[0370] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 각각의 경우에 실시예 4에 제공된 방법에 따라 결정된 약 5.24×10^{-10} M의 K_D(ForteBio에 의해 결정)로 hTIGIT, 약 2.64×10^{-9} M의 K_D(ForteBio에 의해 결정)로 cTIGIT, 약 5.40×10^{-11} M의 K_D(MSD-SET에 의해 결정)로 hTIGIT, 및 약 3.20×10^{-10} M의 K_D(MSD-SET에 의해 결정)로 cTIGIT에 결합한다.

[0371] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 각각의 경우에 실시예 4에 제공된 방법에 따라 결정된 약 4.57×10^{-10} M의 K_D(ForteBio에 의해 결정)로 hTIGIT, 약 1.57×10^{-9} M의 K_D(ForteBio에 의해 결정)로 cTIGIT, 약 2.50×10^{-11} M의 K_D(MSD-SET에 의해 결정)로 hTIGIT, 및 약 2.30×10^{-10} M의 K_D(MSD-SET에 의해 결정)로 cTIGIT에 결합한다.

[0372] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 각각의 경우에 실시예 4에 제공된 방법에 따라 결정된 약 3.32×10^{-10} M의 K_D(ForteBio에 의해 결정)로 hTIGIT, 약 8.02×10^{-10} M의 K_D(ForteBio에 의해 결정)로 cTIGIT, 약 8.10×10^{-12} M의 K_D(MSD-SET에 의해 결정)로 hTIGIT, 및 약 3.50×10^{-11} M의 K_D(MSD-SET에 의해 결정)로 cTIGIT에 결합한다.

[0373] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 각각의 경우에 실시예 4에 제공된 방법에 따라 결정된 약 2.46

$\times 10^{-10}$ M의 K_D (ForteBio에 의해 결정)로 hTIGIT, 약 3.69×10^{-10} M의 K_D (ForteBio에 의해 결정)로 cTIGIT, 약 5.00×10^{-12} M의 K_D (MSD-SET에 의해 결정)로 hTIGIT, 및 약 1.50×10^{-11} M의 K_D (MSD-SET에 의해 결정)로 cTIGIT에 결합한다.

[0374] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 각각의 경우에 실시예 4에 제공된 방법에 따라 결정된 약 1.96×10^{-10} M의 K_D (ForteBio에 의해 결정)로 hTIGIT, 약 8.98×10^{-10} M의 K_D (ForteBio에 의해 결정)로 cTIGIT, 약 4.90×10^{-12} M의 K_D (MSD-SET에 의해 결정)로 hTIGIT, 및 약 4.60×10^{-11} M의 K_D (MSD-SET에 의해 결정)로 cTIGIT에 결합한다.

[0375] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 각각의 경우에 실시예 4에 제공된 방법에 따라 결정된 약 3.11×10^{-9} M의 K_D (ForteBio에 의해 결정)로 hTIGIT, 약 1.75×10^{-8} M의 K_D (ForteBio에 의해 결정)로 cTIGIT로 cTIGIT에 결합한다.

[0376] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 실시예 4에서 제공된 방법에 따라 ForteBio에 의해 결정된 바와 같은 약 2.54×10^{-9} M의 K_D 로 hTIGIT에 결합한다.

[0377] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 각각의 경우에 실시예 4에 제공된 방법에 따라 결정된 약 3.13×10^{-9} M의 K_D (ForteBio에 의해 결정)로 hTIGIT, 약 2.58×10^{-8} M의 K_D (ForteBio에 의해 결정)로 cTIGIT에 결합한다.

[0378] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 각각의 경우에 실시예 4에 제공된 방법에 따라 결정된 약 2.83×10^{-9} M의 K_D (ForteBio에 의해 결정)로 hTIGIT, 약 9.35×10^{-9} M의 K_D (ForteBio에 의해 결정)로 cTIGIT에 결합한다.

[0379] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 각각의 경우에 실시예 4에서 제공된 방법에 따라 결정된 약 1.71×10^{-9} M(ForteBio에 의해 결정)의 K_D 을 갖는 hTIGIT, 약 6.55×10^{-9} M의 K_D 의 cTIGIT(ForteBio에 의해 결정), 및 약 1.10×10^{-10} M의 K_D 를 갖는 hTIGIT(MSD-SET에 의해 결정)에 결합한다.

[0380] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 각각의 경우에 실시예 4에서 제공된 방법에 따라 결정된 약 2.47×10^{-9} M(ForteBio에 의해 결정)의 K_D 을 갖는 hTIGIT, 약 8.14×10^{-9} M의 K_D 의 cTIGIT(ForteBio에 의해 결정), 및 약 1.50×10^{-10} M의 K_D 를 갖는 hTIGIT(MSD-SET에 의해 결정)에 결합한다.

[0381] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 각각의 경우에 실시예 4에서 제공된 방법에 따라 결정된 약 2.35×10^{-9} M(ForteBio에 의해 결정)의 K_D 을 갖는 hTIGIT, 약 6.57×10^{-9} M의 K_D 의 cTIGIT(ForteBio에 의해 결정), 및 약 5.60×10^{-11} M의 K_D 를 갖는 hTIGIT(MSD-SET에 의해 결정)에 결합한다.

[0382] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 각각의 경우에 실시예 4에 제공된 방법에 따라 결정된 약 1.44×10^{-9} M의 K_D (ForteBio에 의해 결정)로 hTIGIT 및 약 4.00×10^{-10} M의 K_D (MSD-SET에 의해 결정)로 hTIGIT에 결합한다.

[0383] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 각각의 경우에 실시예 4에 제공된 방법에 따라 결정된 약 1.23×10^{-9} M의 K_D (ForteBio에 의해 결정)로 hTIGIT 및 약 3.80×10^{-10} M의 K_D (MSD-SET에 의해 결정)로 hTIGIT에 결합한다.

[0384] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 각각의 경우에 실시예 4에서 제공된 방법에 따라 결정된 약 5.26×10^{-10} M(ForteBio에 의해 결정)의 K_D 을 갖는 hTIGIT, 약 7.94×10^{-8} M의 K_D 의 cTIGIT(ForteBio에 의해 결

정), 및 약 2.10×10^{-10} M의 K_D 를 갖는 hTIGIT(MSD-SET에 의해 결정)에 결합한다.

[0385] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 각각의 경우에 실시예 4에서 제공된 방법에 따라 결정된 약 3.78×10^{-10} M(ForteBio에 의해 결정)의 K_D 를 갖는 hTIGIT, 약 7.04×10^{-8} M의 K_D 의 cTIGIT(ForteBio에 의해 결정), 및 약 7.00×10^{-11} M의 K_D 를 갖는 hTIGIT(MSD-SET에 의해 결정)에 결합한다.

[0386] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 각각의 경우에 실시예 4에서 제공된 방법에 따라 결정된 약 4.29×10^{-10} M(ForteBio에 의해 결정)의 K_D 를 갖는 hTIGIT, 약 1.10×10^{-7} M의 K_D 의 cTIGIT(ForteBio에 의해 결정), 및 약 4.10×10^{-11} M의 K_D 를 갖는 hTIGIT(MSD-SET에 의해 결정)에 결합한다.

[0387] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 각각의 경우에 실시예 4에 제공된 방법에 따라 결정된 약 4.48×10^{-10} M의 K_D (ForteBio에 의해 결정)로 hTIGIT 및 약 7.20×10^{-8} M의 K_D (MSD-SET에 의해 결정)로 cTIGIT에 결합한다.

[0388] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 실시예 4에서 제공된 방법에 따라 MSD-SET에 의해 결정된 바와 같은 약 3.00×10^{-11} M의 K_D 로 hTIGIT에 결합한다.

[0389] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 실시예 4에서 제공된 방법에 따라 MSD-SET에 의해 결정된 바와 같은 약 8.00×10^{-11} M의 K_D 로 hTIGIT에 결합한다.

[0390] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 약 2.2nM, 약 2.3nM, 약 1.6nM, 약 1.9nM, 약 1.7nM, 약 3.2nM, 약 2.6nM, 약 2.9nM, 약 3.3nM, 약 2nM, 약 2.2nM, 약 2.1nM, 약 1.8nM, 약 6.4nM, 또는 약 1nM의 IC_{50} 으로 TIGIT에 대한 PVR의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 이러한 IC_{50} 은 약 1nM 내지 약 6.4nM의 범위이다. 일부 실시형태에서, 이러한 IC_{50} 은 약 6.4nM 이하이다. 일부 실시형태에서, 이러한 IC_{50} 은 실시예 5에 기재된 바와 같이 결정된다.

[0391] 일부 실시형태에서, an 본 명세서에 제공된 ABP는 약 1.4nM, 약 1.3nM, 약 1.2nM, 약 1.6nM, 약 2nM, 약 1.2nM, 약 1.1nM, 약 1nM, 약 1.8nM, 약 1.9nM, 약 2nM, 또는 약 0.8nM의 IC_{50} 으로 TIGIT에 대한 PVRL2의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 이러한 IC_{50} 은 약 0.8nM 내지 약 2nM의 범위이다. 일부 실시형태에서, 이러한 IC_{50} 은 약 2nM 이하이다. 일부 실시형태에서, 이러한 IC_{50} 은 실시예 5에 기재된 바와 같이 결정된다.

[0392] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 약 2.2nM의 IC_{50} 으로 TIGIT에 대한 PVR의 결합을 저해하고, 약 1.4nM의 IC_{50} 으로 TIGIT에 대한 PVRL2의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 약 2.3nM의 IC_{50} 으로 TIGIT에 대한 PVR의 결합을 저해하고, 약 1.3nM의 IC_{50} 으로 TIGIT에 대한 PVRL2의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 약 1.6nM의 IC_{50} 으로 TIGIT에 대한 PVR의 결합을 저해하고, 약 1.2nM의 IC_{50} 으로 TIGIT에 대한 PVRL2의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 약 1.9nM의 IC_{50} 으로 TIGIT에 대한 PVR의 결합을 저해하고, 약 1.6nM의 IC_{50} 으로 TIGIT에 대한 PVRL2의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 약 1.7nM의 IC_{50} 으로 TIGIT에 대한 PVR의 결합을 저해하고, 약 1.4nM의 IC_{50} 으로 TIGIT에 대한 PVRL2의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 약 3.2nM의 IC_{50} 으로 TIGIT에 대한 PVR의 결합을 저해하고, 약 1.4nM의 IC_{50} 으로 TIGIT에 대한 PVRL2의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 약 2.6nM의 IC_{50} 으로 TIGIT에 대한 PVR의 결합을 저해하고, 약 2nM의 IC_{50} 으로 TIGIT에 대한 PVRL2의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 약 2.9nM의 IC_{50} 으로 TIGIT에 대한 PVR의 결합을 저해하고, 약 1.2nM의 IC_{50} 으로 TIGIT에 대한 PVRL2의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 약 1.9nM의 IC_{50} 으로 TIGIT에 대한 PVR의 결합을 저해하고, 약 1.1nM의 IC_{50} 으로 TIGIT에 대한 PVRL2의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된

ABP는 약 3.3nM의 IC₅₀으로 TIGIT에 대한 PVR의 결합을 저해하고, 약 1nM의 IC₅₀으로 TIGIT에 대한 PVRL2의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 약 2nM의 IC₅₀으로 TIGIT에 대한 PVR의 결합을 저해하고, 약 1.2nM의 IC₅₀으로 PVRL2의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 약 1.7nM의 IC₅₀으로 TIGIT에 대한 PVR의 결합을 저해하고, 약 1.2nM의 IC₅₀으로 PVRL2의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 약 2.1nM의 IC₅₀으로 TIGIT에 대한 PVR의 결합을 저해하고, 약 1.8nM의 IC₅₀으로 PVRL2의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 약 2.6nM의 IC₅₀으로 TIGIT에 대한 PVR의 결합을 저해하고, 약 1.6nM의 IC₅₀으로 PVRL2의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 약 2.2nM의 IC₅₀으로 TIGIT에 대한 PVR의 결합을 저해하고, 약 1.1nM의 IC₅₀으로 PVRL2의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 약 2.1nM의 IC₅₀으로 TIGIT에 대한 PVR의 결합을 저해하고, 약 1.3nM의 IC₅₀으로 PVRL2의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 약 2.6nM의 IC₅₀으로 TIGIT에 대한 PVR의 결합을 저해하고, 약 1.9nM의 IC₅₀으로 PVRL2의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 약 1.8nM의 IC₅₀으로 TIGIT에 대한 PVR의 결합을 저해하고, 약 1.9nM의 IC₅₀으로 PVRL2의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 약 6.4nM의 IC₅₀으로 TIGIT에 대한 PVR의 결합을 저해하고, 약 2nM의 IC₅₀으로 PVRL2의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 약 2.3nM의 IC₅₀으로 TIGIT에 대한 PVR의 결합을 저해하고, 약 1.9nM의 IC₅₀으로 PVRL2의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 약 1nM의 IC₅₀으로 TIGIT에 대한 PVR의 결합을 저해하고, 약 0.8nM의 IC₅₀으로 PVRL2의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 이러한 IC₅₀은 약 2nM 이하이다. 일부 실시형태에서, 이러한 IC₅₀은 실시예 5에 기재된 바와 같이 결정된다.

[0393] 2.6.1. 글리코실화 변이체

[0394] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 그것이 글리코실화되는 정도를 증가시키거나, 감소시키거나 또는 제거하도록 변경될 수 있다. 폴리펩타이드의 글리코실화는 전형적으로 "N-연결" 또는 "O-연결" 중 하나이다.

[0395] "N-연결된" 글리코실화는 아스파라긴 잔기의 측쇄에 대한 탄수화물 모이어티의 부착을 지칭한다. 트라이펩타이드 서열 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌(여기서, X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산임)은 아스파라긴 측쇄에 대한 탄수화물 모이어티의 효소 부착을 위한 인식 서열이다. 따라서, 폴리펩타이드 내 이들 트라이펩타이드 서열 중 하나의 존재는 잠재적 글리코실화 부위를 생성한다.

[0396] "O-연결된" 글리코실화는, 5-하이드록시프롤린 또는 5-하이드록시라이신이 또한 사용될 수 있지만, 하이드록시아미노산, 가장 통상적으로는 세린 또는 트레오닌에 대한 당 N-아세틸갈اكت오사민, 갈락토스, 또는 자일로스 중 하나의 부착을 지칭한다.

[0397] 본 명세서에 제공된 ABP에 대한 또는 이로부터의 N-연결된 글리코실화 부위의 첨가 또는 결실은 상기 기재한 트라이펩타이드 서열 중 하나 이상이 생성되거나 또는 제거되도록 아미노산 서열을 변경시킴으로써 달성될 수 있다. O-연결된 글리코실화 부위의 첨가 또는 결실은 ABP의 서열 내 또는 서열에 대한(경우에 따를 수 있음) 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기의 첨가, 결실 또는 치환에 의해 달성될 수 있다.

[0398] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 천연 유래 ABP와 상이한 글리코실화 모티프를 포함한다. 임의의 적합한 천연 유래 글리코실화 모티프는 본 명세서에 제공된 ABP에서 변형될 수 있다. 면역글로불린의 구조적 특성 및 글리코실화 특성은, 예를 들어, 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 전문이 참고로 포함된 문헌 [Schroeder and Cavacini, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, 125:S41-52]에서 요약된다.

[0399] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 아스파라긴 297(Asn 297)에 부착된 올리고당에 대한 변형을 갖는 IgG1 Fc 영역을 포함한다. 포유류 세포에 의해 생성된 천연 유래 IgG1 항체는 전형적으로 Fc 영역의 C_{H2} 도메인의 Asn 297에 대한 N-연결에 의해 일반적으로 부착된 분지된 2안테나형 올리고당을 포함한다. 전문이 참고로 포함된 문헌[Wright et al., *TIBTECH*, 1997, 15:26-32] 참조. Asn 297에 부착된 올리고당은 다양한 탄수화물, 예컨대 만노스, N-아세틸 글루코사민(GlcNAc), 갈락토스 및 시알산뿐만 아니라 2안테나형 올리고당 구조의 "줄

기"에서 GlcNAc에 부착된 푸코스를 포함할 수 있다.

[0400] 일부 실시형태에서, Asn 297에 부착된 올리고당은 ADCC가 변경된 ABP를 생성하도록 변형된다. 일부 실시형태에서, 올리고당은 ADCC를 개선시키도록 변경된다. 일부 실시형태에서, 올리고당은 ADCC를 감소시키도록 변경된다.

[0401] 일부 양상에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 천연 유래 IgG1 도메인에 의해 Asn 297에서 푸코스 함량이 감소된 IgG1 도메인을 포함한다. 이러한 Fc 도메인은 개선된 ADCC를 갖는 것으로 알려져 있다. 전문이 참고로 포함된 문헌[Shields et al., *J. Biol. Chem.*, 2002, 277:26733-26740] 참조. 일부 양상에서, 이러한 ABP는 위치 Asn 297에서 임의의 푸코스를 포함하지 않는다. 푸코스의 양은, 예를 들어, 전문이 참고로 포함된 WO 2008/077546에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 방법을 이용하여 결정될 수 있다.

[0402] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 GlcNAc에 의해 이등분된 ABP의 Fc 영역에 부착된 2안테나 올리고당과 같이 이등분된 올리고당을 포함한다. 이러한 ABP 변이체는 감소된 푸코실화 및/또는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 이러한 ABP 변이체의 예는, 예를 들어, WO 2003/011878; 미국 특허 제6,602,684호; 및 미국 특허 공개 제2005/0123546호에 기재되어 있으며; 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다.

[0403] 본 명세서에 제공된 ABP 내로 혼입될 수 있는 다른 예시적인 글리코실화 변이체는, 예를 들어, 미국 특허 공개 제2003/0157108호, 제2004/0093621호, 제2003/0157108호, 제2003/0115614호, 제2002/0164328호, 제2004/0093621호, 제2004/0132140호, 제2004/0110704호, 제2004/0110282호, 제2004/0109865호; 국제 특허 출원 공개 제2000/61739호, 제2001/29246호, 제2003/085119호, 제2003/084570호, 제2005/035586호, 제2005/035778호; 제2005/053742호, 제2002/031140호; 문헌[Okazaki et al., *J. Mol. Biol.*, 2004, 336:1239-1249]; 및 문헌[Yamane-Ohnuki et al., *Biotech. Bioeng.*, 2004, 87: 614-622]에 기재되어 있으며; 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다.

[0404] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 Fc 영역에 부착된 올리고당 내 적어도 하나의 갈락토스 잔기를 갖는 Fc 영역을 포함한다. 이러한 ABP 변이체는 개선된 CDC 기능을 가질 수 있다. 이러한 ABP 변이체의 예는, 예를 들어, WO 1997/30087; WO 1998/58964; 및 WO 1999/22764에 기재되어 있고; 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다.

[0405] 탈푸코실화된 ABP를 생성할 수 있는 세포주의 예는 단백질 푸코실화에서 결여된 Lec13 CHO 세포(문헌[Ripka et al., *Arch. Biochem. Biophys.*, 1986, 249:533-545; 미국 특허 공개 제2003/0157108호; WO 2004/056312] 참조; 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함됨), 및 넉아웃 세포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실트랜스퍼라제 유전자 또는 FUT8 넉아웃 CHO 세포(문헌[Yamane-Ohnuki et al., *Biotech. Bioeng.*, 2004, 87: 614-622; Kanda et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 2006, 94:680-688]; 및 WO 2003/085107; 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함됨)를 포함한다.

[0406] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 비글리코실화된 ABP이다. 비글리코실화된 ABP는 당업계에 공지된 또는 본 명세서에 기재된 임의의 방법을 이용하여 생성될 수 있다. 일부 양상에서, 비글리코실화된 ABP는 모든 글리코실화 부위를 제거하기 위해 ABP를 변형함으로써 생성된다. 일부 양상에서, 글리코실화 부위는 ABP의 Fc 영역으로부터만 제거된다. 일부 양상에서, 비글리코실화된 ABP는 글리코실화할 수 없는 유기체, 예컨대 이콜라이(*E. coli*)에서 ABP를 발현시킴으로써 또는 무세포 반응 혼합물에서 ABP를 발현시킴으로써 생성된다.

[0407] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 천연 IgG1 항체에 의해 효과기 기능이 감소된 불변 영역을 가진다. 일부 실시형태에서, Fc 수용체에 대한 본 명세서에 제공된 ABP의 Fc 영역의 불변 영역의 친화도는 이러한 Fc 수용체에 대한 천연 IgG1 불변 영역의 친화도보다 적다.

2.7. Fc 영역 아미노산 서열 변이체

[0409] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 천연 유래 Fc 영역에 의해 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 일부 양상에서, 이러한 치환, 삽입 또는 결실은 변경된 안정성, 글리코실화 또는 다른 특징을 갖는 ABP를 수득한다. 일부 양상에서, 이러한 치환, 삽입 또는 결실은 비글리코실화된 ABP를 수득한다.

[0410] 일부 양상에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 Fc 영역은 Fc 수용체에 대해 변경된 친화도를 갖는 ABP, 또는 더 면역학적으로 비활성인 ABP를 수득하도록 변형된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP 변이체는 일부, 그러나 모두는 아닌, 효과기 기능을 가진다. 이러한 ABP는, 예를 들어, ABP의 반감기가 생체내에서 중요할 때, 그러나 특정 효과기 기능(예를 들어, 상보체 활성화 및 ADCC)이 불필요하거나 또는 해로울 때 유용할 수 있다.

- [0411] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 Fc 영역은 헌지 안정화 돌연변이 S228P 및 L235E 중 하나 이상을 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역이다. 전문이 참고로 포함된 문헌[Aalberse et al., *Immunology*, 2002, 105:9-19] 참조. 일부 실시형태에서, IgG4 Fc 영역은 다음의 돌연변이 중 하나 이상을 포함한다: E233P, F234V 및 L235A. 전문이 참고로 포함된 문헌[Armour et al., *Mol. Immunol.*, 2003, 40:585-593] 참조. 일부 실시형태에서, IgG4 Fc 영역은 위치 G236에서 결실을 포함한다.
- [0412] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 Fc 영역은 Fc 수용체 결합을 감소시키기 위해 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역이다. 일부 양상에서, 하나 이상의 돌연변이는 S228(예를 들어, S228A), L234(예를 들어, L234A), L235(예를 들어, L235A), D265(예를 들어, D265A) 및 N297(예를 들어, N297A)로부터 선택된 잔기에 있다. 일부 양상에서, ABP는 PVA236 돌연변이를 포함한다. PVA236은 IgG1의 아미노산 위치 233으로부터 236까지 아미노산 서열 ELLG 또는 IgG4의 EFLG가 PVA에 의해 대체된다는 것을 의미한다. 전문이 참고로 포함되는 미국 특허 제9,150,641호 참조.
- [0413] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 Fc 영역은 문헌[Armour et al., *Eur. J. Immunol.*, 1999, 29:2613-2624]; WO 1999/058572; 및/또는 미국 특허 출원 제98099518호에 기재된 바와 같이 변형되며; 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다.
- [0414] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 Fc 영역은 돌연변이 A330S 및 P331S 중 하나 이상을 포함하는 인간 IgG2 Fc 영역이다.
- [0415] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP의 Fc 영역은 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 아미노산 치환을 가진다. 전문이 참고로 포함되는 미국 특허 제6,737,056호 참조. 이러한 Fc 돌연변이체는 알라닌을 갖는 잔기 265 및 297의 치환이 있는 소위 "DANA"를 포함하는 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327 중 2 이상에서 치환을 갖는 Fc 돌연변이체를 포함한다. 전문이 참고로 포함되는 미국 특허 제7,332,581호 참조. 일부 실시형태에서, ABP는 아미노산 위치 265에서 알라닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABP는 아미노산 위치 297에서 알라닌을 포함한다.
- [0416] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 ADCC를 개선시키는 하나 이상의 아미노산 치환, 예컨대 Fc 영역의 위치 298, 333 및 334 중 하나 이상에서의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 전문이 참고로 포함된 문헌[Lazar et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103:4005-4010]에 기재된 바와 같이, 위치 239, 332 및 330에서 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다.
- [0417] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 C1q 결합 및/또는 CDC를 개선시키거나 또는 감소시키는 하나 이상의 변경을 포함한다. 미국 특허 제6,194,551호; WO 99/51642; 및 문헌[Idusogie et al., *J. Immunol.*, 2000, 164:4178-4184]을 참조하며; 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다.
- [0418] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 반감기를 증가시키기 위한 하나 이상의 변경을 포함한다. 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대한 증가된 반감기 및 개선된 결합을 갖는 ABP는, 예를 들어, 문헌[Hinton et al., *J. Immunol.*, 2006, 176:346-356; 및 미국 특허 출원 제2005/0014934호에 개시되어 있으며; 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다. 이러한 Fc 변이체는 Fc 영역 잔기 중 하나 이상에서 치환을 갖는 것을 포함한다: IgG의 238, 250, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 314, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424, 428 및 434.
- [0419] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 미국 특허 제7,371,826호, 제5,648,260호 및 제5,624,821호; 문헌[Duncan and Winter, *Nature*, 1988, 322:738-740]; 및 WO 94/29351에 기재된 바와 같은 하나 이상의 Fc 영역 변이체를 포함하고; 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다.
- [0420] **2.8.파이로글루타메이트**
- [0421] 당업계에 공지된 바와 같이, 재조합 단백질의 N-말단에서 글루타메이트(E)와 글루타민 글루타민(Q)은 둘 다 시험관내 및 생체내 파이로글루타메이트(pE)를 형성하기 위해 자발적으로 고리화될 수 있다. 전문이 참고로 포함된 문헌[Liu et al., *J. Biol. Chem.*, 2011, 286:11211-11217] 참조.
- [0422] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 N-말단의 위치에서 pE 잔기를 갖는 폴리펩타이드 서열을 포함하는 ABP가 제공된다. 일부 실시형태에서, N-말단의 잔기가 Q로부터 pE로 전환된 폴리펩타이드 서열을 포함하는 ABP가 제공된다. 일부 실시형태에서, N-말단의 잔기가 E로부터 pE로 전환된 폴리펩타이드 서열을 포함하는 ABP가 제공된다.

- [0423] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 N-말단의 위치에서 pE 잔기를 갖는 V_H 서열을 포함하는 ABP가 제공된다. 일부 실시형태에서, N-말단의 잔기가 Q로부터 pE로 전환된 V_H 서열을 포함하는 ABP가 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 서열을 포함하는 ABP가 제공되되, N-말단의 Q 잔기는 pE로 전환되었다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 ABP를 포함하는 조성물이 제공되되, ABP는 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 를 포함하고, 이때 이러한 조성물에서 이러한 V_H 의 N-말단의 잔기의 적어도 약 20%, 적어도 약 40%, 적어도 약 60%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 99%는 Q로부터 pE로 전환되었다.
- [0424] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 N-말단의 위치에서 pE 잔기를 갖는 V_L 서열을 포함하는 ABP가 제공된다. 일부 실시형태에서, N-말단의 잔기가 E로부터 pE로 전환된 V_L 서열을 포함하는 ABP가 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 서열을 포함하는 ABP가 제공되되, N-말단의 E 잔기는 pE로 전환되었다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 ABP를 포함하는 조성물이 제공되되, ABP는 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 를 포함하고, 이때 이러한 조성물에서 이러한 V_L 의 N-말단의 잔기의 적어도 약 20%, 적어도 약 40%, 적어도 약 60%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 99%는 E로부터 pE로 전환되었다.
- [0425] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 N-말단의 위치에서 pE 잔기를 갖는 중쇄 서열을 포함하는 ABP가 제공된다. 일부 실시형태에서, N-말단의 잔기가 Q로부터 pE로 전환된 중쇄 서열을 포함하는 ABP가 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 서열번호 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 123 또는 124로부터 선택된 중쇄 서열을 포함하는 ABP가 제공되되, N-말단의 Q 잔기는 pE로 전환되었다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 ABP를 포함하는 조성물이 제공되되, ABP는 서열번호 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 123 또는 124로부터 선택된 중쇄를 포함하고, 이때 이러한 조성물에서 이러한 중쇄의 N-말단의 잔기의 적어도 약 20%, 적어도 약 40%, 적어도 약 60%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 99%는 Q로부터 pE로 전환되었다.
- [0426] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 N-말단의 위치에서 pE 잔기를 갖는 경쇄 서열을 포함하는 ABP가 제공된다. 일부 실시형태에서, N-말단의 잔기가 E로부터 pE로 전환된 경쇄 서열을 포함하는 ABP가 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 서열번호 81, 92, 107 또는 120으로부터 선택된 경쇄 서열을 포함하는 ABP가 제공되되, N-말단의 E 잔기는 pE로 전환되었다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 ABP를 포함하는 조성물이 제공되되, ABP는 서열번호 81, 92, 107 또는 120으로부터 선택된 경쇄를 포함하고, 이때 이러한 조성물에서 이러한 경쇄의 N-말단의 잔기의 적어도 약 20%, 적어도 약 40%, 적어도 약 60%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 99%는 E로부터 pE로 전환되었다.
- [0427] **2.9. 시스테인 조작된 항원-결합 단백질 변이체**
- [0428] 특정 실시형태에서, 본 명세서에서 "thioMAb"로서도 알려진 시스테인 조작된 ABP가 제공되며, 이때 ABP의 하나 이상의 잔기는 시스테인 잔기로 치환된다. 특정 실시형태에서, 치환된 잔기는 ABP의 용매 접근 가능 부위에서 생긴다. 이러한 잔기를 시스테인으로 치환함으로써, 반응성 티올기는 ABP의 용매 접근 가능한 부위에서 도입되고, 다른 모이어티, 예컨대 약물 모이어티 또는 링커-약물 모이어티에 ABP를 접합시키기 위해, 예를 들어, 면역 접합체를 생성하기 위해 사용될 수 있다.
- [0429] 특정 실시형태에서, 다음의 잔기 중 임의의 하나 이상은 시스테인으로 치환될 수 있다: 경쇄의 V205; 중쇄 Fc 영역의 A118; 및 중쇄 Fc 영역의 S400. 시스테인 조작된 ABP는, 예를 들어, 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제 7,521,541호에 기재된 바와 같이 생성될 수 있다.
- [0430] **2.9.1. 면역접합체**
- [0431] **2.9.1.1. 항원-결합 단백질-중합체 접합체**
- [0432] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 중합체와의 접합에 의해 유도체화된다. 임의의 적합한 중합체는 ABP에 접합될 수 있다.

- [0433] 일부 실시형태에서, 중합체는 수용성 중합체이다. 수용성 중합체의 예는 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 공중합체, 카복시메틸셀룰로스, 텍스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1,3-다이옥솔란, 폴리-1,3,6-트라이옥산, 에틸렌/말레산 무수물 공중합체, 폴리아미노산(동종중합체 또는 무작위 공중합체 중 하나), 폴리(n-비닐 피롤리돈)-코-폴리에틸렌 글리콜, 프로프로필렌 글리콜 동종중합체, 폴리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리옥시에틸화된 폴리올(예를 들어, 글리세롤), 폴리비닐 알코올 및 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데하이드는 수 중에서 그의 안정성에 기인하는 제조 목적에 유용할 수 있다.
- [0434] 중합체는 임의의 분자량을 가질 수 있고, 분지되거나 또는 비분지될 수 있다. 각각의 ABP에 부착된 중합체의 수는 다를 수 있고, 하나 초과의 중합체가 부착된다면, 그들은 동일한 중합체 또는 상이한 중합체일 수 있다. 일반적으로, 유도체화를 위해 사용되는 중합체의 수 및/또는 유형은 개선될 ABP의 특정 특성 또는 기능 및 ABP의 의도된 용도를 포함하는 고려사항에 기반하여 결정될 수 있다.
- [0435] **2.9.1.2. 항원-결합 단백질-약물 접합체**
- [0436] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 하나 이상의 치료제에 접합된다. 임의의 적합한 치료제는 ABP에 접합될 수 있다. 예시적인 치료제는 사이토카인, 케모카인, 및 목적으로 하는 T 세포 활성, 예컨대 OX40L, 4-1BBL, TNF-알파(본 명세서에서 사용되는 바와 같은, "TNF")IL-2, IL-15 융합, CXCL9, CXCL10, IL-10 트랩, IL-27 트랩 및 IL-35 트랩을 유도하는 기타 제제를 포함한다. 사이토카인 트랩 및 이들의 용도는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 전문이 참고로 포함된 문헌[Economides et al., *Nature Medicine*, 2003, 9:47-52]에 기재되어 있다.
- [0437] **3. TIGIT 항원-결합 단백질의 제조 방법**
- [0438] **3.1. TIGIT 항원 제조**
- [0439] 본 명세서에 제공된 ABP의 단리를 위해 사용되는 TIGIT 항원은 무손상 TIGIT 또는 TIGIT의 단편일 수 있다. TIGIT 항원은, 예를 들어, 단리된 단백질 또는 세포 표면 상에서 발현된 단백질의 형태일 수 있다.
- [0440] 일부 실시형태에서, TIGIT 항원은 TIGIT의 비-천연 유래 변이체, 예컨대 천연에서 생기지 않는 아미노산 서열 또는 번역후 변형을 갖는 TIGIT 단백질이다.
- [0441] 일부 실시형태에서, TIGIT 항원은, 예를 들어, 세포내 또는 막-화장 서열, 또는 신호 서열의 제거에 의해 절단된다. 일부 실시형태에서, TIGIT 항원은 그의 C-말단에서 인간 IgG1 Fc 도메인 또는 폴리히스티딘 태그에 융합된다.
- [0442] **3.2. 단클론성 항체의 제조 방법**
- [0443] 단클론성 항체는, 예를 들어, 문헌[Kohler et al., *Nature*, 1975, 256:495-497](전문이 참고로 포함됨)에 의해, 그리고/또는 재조합 DNA 방법에 의해(예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호, 전문이 참고로 포함됨) 처음 기재된 하이브리도마 방법을 이용하여 얻을 수 있다. 단클론성 항체는 또한, 예를 들어, 파지 또는 효모-기반 라이브러리를 이용하여 얻을 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제8,258,082호 및 제8,691,730호를 참조하며, 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다.
- [0444] 하이브리도마 방법에서, 마우스 또는 다른 적절한 숙주 동물은 면역화를 위해 사용되는 단백질에 특이적으로 결합할 항체를 생성하거나 또는 생성할 수 있는 림프구를 유발하도록 면역화된다. 대안적으로, 림프구는 시험관내에서 면역화될 수 있다. 이어서, 림프구는 하이브리도마 세포를 형성하기 위해 적합한 융합제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 이용하여 골수종 세포와 융합된다. 전문이 참고로 포함된 문헌[Goding J.W., *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice* 3rd ed. (1986) Academic Press, San Diego, CA] 참조.
- [0445] 하이브리도마 세포는 비융합, 모 골수종 세포의 성장 또는 생존을 저해하는 하나 이상의 물질을 함유하는 적합한 배양 배지에서 파종되고, 성장된다. 예를 들어, 모 골수종 세포가 효소 하이포잔틴 구아닌 포스포리보실 트랜스퍼라제(HGPRT 또는 HPRT)를 결여한다면, 하이브리도마에 대한 배양 배지는 전형적으로 하이포잔틴, 아미노프테린 및 티미딘(HAT 배지)을 포함할 것이며, 이들 물질은 HGPRT-결여 세포의 성장을 방지한다.
- [0446] 유용한 골수종 세포는 효율적으로 융합하고, 선택된 항체-생성 세포에 의해 항체의 안정한 고수준 생성을 지원하며, 민감한 배지 조건, 예컨대 HAT 배지의 존재 또는 부재인 것이다. 이 중에서도, 바람직한 골수종 세포주는 뮤린 골수종 계통, 예컨대 MOP-21 및 MC-11 마우스 종양(캘리포니아주 샌디에이고에 소재한 솔크 인스티튜트 셀

디스트리뷰션 센터(Salk Institute Cell Distribution Center)로부터 입수 가능), 및 SP-2 또는 X63-Ag8-653 세포(메릴랜드주 락빌에 소재한 미국 미생물 보존센터(American Type Culture Collection)로부터 입수 가능)로부터 유래된 것이다. 인간 골수종 및 마우스-인간 이종성골수종 세포주는 또한 인간 단클론성 항체의 생성에 대해 기재되었다. 예를 들어, 전문이 참고로 포함된 문헌[Kozbor, *J. Immunol.*, 1984, 133:3001] 참조.

[0447] 목적으로 하는 특이성, 친화도, 및/또는 생물학적 활성의 항체를 생성하는 하이브리도마 세포의 동정 후에, 선택된 클론은 희석 절차에 의해 서브클로닝되고, 표준 방법에 의해 성장될 수 있다. 문헌[Goding, 상기 참조]. 이 목적을 위한 적합한 배양 배지는, 예를 들어, D-MEM 또는 RPMI-1640 배지를 포함한다. 추가로, 하이브리도마 세포는 동물에서 복수 종양으로서 생체내에서 성장될 수 있다.

[0448] 단클론성 항체를 암호화하는 DNA는 통상적인 절차를 이용하여(예를 들어, 단클론성 항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 이용함으로써) 용이하게 단리되고, 서열분석될 수 있다. 따라서, 하이브리도마 세포는 목적으로 하는 특성을 갖는 DNA 암호화 항체의 유용한 공급원으로서 작용할 수 있다. 일단 단리되면, DNA는 발현 벡터 내에 위치될 수 있고, 이어서, 숙주 세포, 예컨대 박테리아(예를 들어, 이콜라이), 효모(예를 들어, 사카로마이세스(*Saccharomyces*) 또는 피키아 종(*Pichia* sp.)), COS 세포, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 단클론성 항체 달리 항체를 생성하지 않는 골수종 세포 내로 형질감염된다.

3.3. 키메라 항체의 제조 방법

[0449] 키메라 항체의 예시적 제조 방법이, 예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호; 및 문헌[Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, 81:6851-6855]에 기재되며; 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다. 일부 실시형태에서, 키메라 항체는 비인간 가변 영역(예를 들어, 마우스, 래트, 햄스터, 토끼, 또는 비-인간 영장류, 예컨대 원숭이로부터 유래된 가변 영역)을 인간 불변 영역과 조합시키기 위한 재조합 기법을 이용함으로써 제조된다.

3.4. 인간화된 항체의 제조 방법

[0450] 인간화된 항체는 비-인간 단클론성 항체의 구조적 부분의 대부분 또는 모두를 대응하는 인간 항체 서열로 대체함으로써 생성될 수 있다. 결과적으로, 항원-특이적 가변 또는 CDR이 비-인간 서열로 구성된 혼성 분자가 생성된다. 인간화된 항체를 얻기 위한 방법은, 예를 들어, 문헌[Winter and Milstein, *Nature*, 1991, 349:293-299; Rader et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1998, 95:8910-8915; Steinberger et al., *J. Biol. Chem.*, 2000, 275:36073-36078; Queen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1989, 86:10029-10033]; 및 미국 특허 제5,585,089호, 제5,693,761호, 제5,693,762호 및 제6,180,370호에 기재된 것을 포함하며; 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다.

3.5. 인간 항체의 제조 방법

[0451] 인간 항체는, 예를 들어 유전자이식 동물(예를 들어, 인간화된 마우스)을 이용함으로써 당업계에 공지된 다양한 기법에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Jakobovits et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1993, 90:2551; Jakobovits et al., *Nature*, 1993, 362:255-258; Brugermann et al., *Year in Immuno.*, 1993, 7:33]; 및 미국 특허 제5,591,669호, 제5,589,369호 및 제5,545,807호를 참조하며, 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다. 인간 항체는 또한 파지-디스플레이 라이브러리로부터 유래될 수 있다(예를 들어, 문헌[Hoogenboom et al., *J. Mol. Biol.*, 1991, 227:381-388; Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 1991, 222:581-597]; 및 미국 특허 제5,565,332호 및 제5,573,905호 참조; 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함됨). 인간 항체는 또한 시험관내 활성화된 B 세포에 의해 생성될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제5,567,610호 및 제5,229,275호 참조, 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함됨). 인간 항체는 효모-기반 라이브러리로부터 유래될 수 있다(예를 들어, 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제8,691,730호 참조).

3.6. 항체 단편의 제조 방법

[0452] 본 명세서에 제공된 항체 단편은 본 명세서에 기재된 예시적 방법 또는 당업계에 공지된 것을 포함하는 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. 적합한 방법은 재조합 기법 및 전체 항체의 단백질 분해를 포함한다. 항체 단편의 예시적 제조 방법은, 예를 들어, 전문이 참고로 포함된 문헌[Hudson et al., *Nat. Med.*, 2003, 9:129-134]에 기재되어 있다. scFv 항체의 제조 방법은, 예를 들어, 문헌[Pluckthun, in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg 및 Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)]; WO 93/16185; 및 미국 특허 제5,571,894호 및 제5,587,458호에 기재되며; 이들 각각은 그의 전문이

참고로 포함된다.

3.7. 대안의 스캐폴드의 제조 방법

본 명세서에 제공된 대안의 스캐폴드는 본 명세서에 기재된 예시적 방법 또는 당업계에 공지된 것을 포함하는 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 아드넥틴(Adnectin)(상표명)의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 문헌[Emanuel et al., *mAbs*, 2011, 3:38-48]에 기재되어 있다. iMab의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 미국 특허 공개 제2003/0215914호에 기재되어 있다. 앤티칼린(Anticalins)(등록상표)의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 문헌[Vogt and Skerra, *Chem. Biochem.*, 2004, 5:191-199]에 기재되어 있다.. 쿠니츠(Kunitz) 도메인의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 문헌[Wagner et al., *Biochem. & Biophys. Res. Comm.*, 1992, 186:118-1145]에 기재되어 있다. 티오래독신 웹타이드 앱타머의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 문헌[Geyer and Brent, *Meth. Enzymol.*, 2000, 328:171-208]에 제공되어 있다. 애피바디의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 문헌[Fernandez, *Curr. Opinion in Biotech.*, 2004, 15:364-373]에서 제공된다. DARPin의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 문헌[Zahnd et al., *J. Mol. Biol.*, 2007, 369:1015-1028]에서 제공된다. 아필린의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 문헌[Ebersbach et al., *J. Mol. Biol.*, 2007, 372:172-185]에서 제공된다. 테트라넥틴의 제조방법은 전문이 참고로 포함된 문헌[Graversen et al., *J. Biol. Chem.*, 2000, 275:37390-37396]에서 제공된다. 아비머의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 문헌[Silverman et al., *Nature Biotech.*, 2005, 23:1556-1561]에서 제공된다. 파이노머의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 문헌[Silacci et al., *J. Biol. Chem.*, 2014, 289:14392-14398]에서 제공된다.

대안의 스캐폴드 상의 추가적인 정보는 문헌[Binz et al., *Nat. Biotechnol.*, 2005 23:1257-1268; 및 Skerra, *Current Opin. in Biotech.*, 2007 18:295-304]에서 제공되며, 이를 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다.

3.8. 다중특이성 ABP의 제조 방법

본 명세서에 제공된 다중특이성 ABP는 본 명세서에 기재된 예시적 방법 또는 당업계에 공지된 것을 포함하는 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. 통상적인 경쇄 항체의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 문헌[Merchant et al., *Nature Biotechnol.*, 1998, 16:677-681]에 기재되어 있다. 4가 이중특이성 항체의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 문헌[Coloma 및 Morrison, *Nature Biotechnol.*, 1997, 15:159-163]에 기재되어 있다. 혼성 면역글로불린의 제조 방법은 문헌[Milstein and Cuello, *Nature*, 1983, 305:537-540; 및 Staerz and Bevan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, 83:1453-1457]에 기재되어 있으며; 이를 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다. 노브-인투-홀 변형을 갖는 면역글로불린의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제5,731,168호에 기재되어 있다. 정전기적 변형을 갖는 면역글로불린의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 WO 2009/089004에서 제공된다. 이중특이성 단일쇄 항체의 제조 방법은 문헌[Traunecker et al., *EMBO J.*, 1991, 10:3655-3659; 및 Gruber et al., *J. Immunol.*, 1994, 152:5368-5374]에 기재되어 있으며; 이를 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다. 링커 길이가 변할 수 있는 단일쇄 항체의 제조 방법은 미국 특허 제4,946,778호 및 제5,132,405호에 기재되어 있으며, 이를 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다. 다이어바디의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 문헌[Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, 90:6444-6448]에 기재되어 있다. 트라이어바디 및 테트라바디의 제조방법은 전문이 참고로 포함되는 문헌[Todorovska et al., *J. Immunol. Methods*, 2001, 248:47-66]에 기재되어 있다. 삼중특이성 F(ab')3 유도체의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 문헌[Tutt et al. *J. Immunol.*, 1991, 147:60-69]에 기재되어 있다. 가교된 항체의 제조 방법은 미국 특허 제4,676,980호; 문헌[Brennan et al., *Science*, 1985, 229:81-83; Staerz, et al. *Nature*, 1985, 314:628-631]; 및 유럽 특허 제0453082호에 기재되어 있으며; 이를 각각은 전문이 참고로 포함된다. 류신 지퍼에 의해 조립된 항원-결합 도메인의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 문헌[Kostelny et al., *J. Immunol.*, 1992, 148:1547-1553]에 기재되어 있다. DNL 접근을 통한 ABP의 제조 방법은 미국 특허 제7,521,056호; 제7,550,143호; 제7,534,866호; 및 제7,527,787호에 기재되어 있으며; 이를 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다. 항체 및 비-항체 분자의 혼성체의, 예를 들어, 이러한 ABP의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 WO 93/08829에 기재되어 있다. DAF 항체의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 미국 특허 공개 제2008/0069820호에 기재되어 있다. 환원 및 산화를 통한 ABP의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 문헌[Carling et al., *PLoS One*, 2011, 6:e22533]에 기재되어 있다. DVD-Ig(상표명)의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제7,612,181호에 기재되어 있다. DART(상표명)의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 문헌[Moore et al., *Blood*, 2011, 117:454-451]에 기재되어 있다. 듀오바디(상표명)의 제조 방법은 문헌[Labrijn et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, 110:5145-5150; Gramer et al., *mAbs*, 2013, 5:962-972; 및 Labrijn et al., *Nature Protocols*, 2014,

9:2450-2463]에 기재되어 있으며; 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다. IgG로부터의 C_{H3}의 C-말단에 융합된 scFv를 포함하는 항체의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 문헌[Coloma 및 Morrison, *Nature Biotechnol.*, 1997, 15:159-163]에 기재되어 있다. Fab 분자가 면역글로불린의 불변 영역에 부착된 항체의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 문헌[Miler et al., *J. Immunol.*, 2003, 170:4854-4861]에 기재되어 있다. CovX-바디의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 문헌[Doppalapudi et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, 107:22611-22616]에 기재되어 있다. Fcab 항체의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 문헌[Wozniak-Knopp et al., *Protein Eng. Des. Sel.*, 2010, 23:289-297]에 기재되어 있다. TandAb(등록상표) 항체의 제조 방법은 문헌[Kipriyanov et al., *J. Mol. Biol.*, 1999, 293:41-56 및 Zhukovsky et al., *Blood*, 2013, 122:5116]에 기재되어 있으며, 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다. 텐덤 Fab의 제조 방법은 전문이 참고로 포함된 문헌[LaFleur et al., *mAbs*, 2013, 5:208-218]에 기재되어 있다.

[0462]

3.9. 변이체의 제조 방법

[0463]

일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는, 예를 들어, 파지 디스플레이-기반 친화도 성숙 기법을 이용하여 생성될 수 있는 모 ABP의 친화도 성숙 변이체이다. 간략하게, 하나 이상의 CDR 잔기는 성숙될 수 있고, ABP의 변이체, 또는 이의 일부는 파지 상에서 디스플레이되며, 친화도에 대해 선별된다. 이러한 변경은 CDR "핫스팟(hotspot)" 또는 체세포 성숙 과정 동안 고빈도로 성숙을 겪는 코돈에 의해 암호화된 잔기(문헌[Chowdhury, *Methods Mol. Biol.*, 2008, 207:179-196], 전문이 참고로 포함됨), 및/또는 항원과 접촉되는 잔기에서 이루어질 수 있다.

[0464]

임의의 적합한 방법은 오류 유발 PCR, 쇄 셔플링, 및 올리고뉴클레오타이드-지정 돌연변이유발, 예컨대 트라이뉴클레오타이드-지정 돌연변이유발(TRIM)을 포함하는 ABP를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열(들) 내로 가변성을 도입하기 위해 사용될 수 있다. 일부 양상에서, 몇몇 CDR 잔기(예를 들어, 한번에 4 내지 6개의 잔기)가 무작위화된다. 항원 결합에 수반된 CDR 잔기는, 예를 들어, 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 또는 모델링을 이용하여 특이적으로 동정될 수 있다. CDR-H3 및 CDR-L3은 특히 종종 돌연변이를 위해 표적화된다.

[0465]

가변 영역 및/또는 CDR 내로 다양성의 도입은 2차 라이브러리를 생성하기 위해 사용될 수 있다. 이어서, 2차 라이브러리는 개선된 친화도를 갖는 ABP를 동정하도록 선별된다. 2차 라이브러리로부터 구성하고 재선택하는 것에 의한 친화도 성숙은, 예를 들어, 전문이 참고로 포함된 문헌[Hoogenboom et al., *Methods in Molecular Biology*, 2001, 178:1-37]에 기재되어 있다.

[0466]

3.10. 벡터, 숙주 세포 및 재조합 방법

[0467]

또한 TIGIT ABP를 암호화하는 단리된 핵산, 핵산을 포함하는 벡터, 및 벡터 및 핵산을 포함하는 숙주 세포뿐만 아니라 ABP의 생성을 위한 재조합 기법이 제공된다.

[0468]

ABP의 재조합 생성을 위해, 이를 암호화하는 핵산(들)이 추가 클로닝(즉, DNA의 증폭) 또는 발현을 위해 단리되고, 복제 가능한 벡터 내로 삽입될 수 있다. 일부 양상에서, 핵산은, 예를 들어, 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제 5,204,244호에 기재된 바와 같은 상동성 재조합에 의해 생성될 수 있다.

[0469]

다수의 상이한 벡터가 당업계에 공지되어 있다. 벡터 성분은 일반적으로, 예를 들어 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제5,534,615호에 기재된 바와 같이 다음 중 하나 이상을 포함한다: 신호 서열, 복제기점, 하나 이상의 마커 유전자, 인핸서 요소, 프로모터 및 전사 종결 서열.

[0470]

적합한 숙주 세포의 예시적 예는 이하에 제공된다. 이를 숙주 세포는 제한되는 것으로 의미하지는 않으며, 임의의 적합한 숙주 세포는 본 명세서에 제공된 ABP를 생성하기 위해 사용될 수 있다.

[0471]

적합한 숙주 세포는 임의의 원핵생물(예를 들어, 박테리아), 저급 진핵생물(예를 들어, 효모) 또는 더 고급의 진핵생물(예를 들어, 포유류) 세포를 포함한다. 적합한 원핵생물은 유박테리아, 예컨대 그램-음성 또는 그램-양성 유기체, 예를 들어, 엔테로박테리아세아(Enterobacteriaceae), 예컨대 에스케리키아(이콜라이), 엔테로박터(Enterobacter), 에르비니아(Erwinia), 클렙시엘라(Klebsiella), 프로테우스(Proteus), 살모넬라(Salmonella)(살모넬라 티피무리움(*S. typhimurium*)), 세라티아(Serratia)(세라티아 마르세스칸스(*S. marcescans*)), 쇠겔라(Shigella), 바실리(Bacilli)(바실러스 서브틸리스(*B. subtilis*) 및 바실러스 리체니포미스(*B. licheniformis*)), 슈도모나스(Pseudomonas)(슈도모나스 아에루기노사(*P. aeruginosa*)) 및 스트렙토마이세스(*Streptomyces*)를 포함한다. 숙주를 클로닝하는 하나의 유용한 이콜라이는(다른 균주, 예컨대 이콜라이B, 이콜

라이X1776, 및 이콜라이 W3110이 또한 적합하지만) 이콜라이294이다.

- [0472] 원핵생물에 추가로, TIGIT ABP-암호화 벡터에 대해 진핵 미생물, 예컨대 설포상 진균 또는 효모가 또한 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 사카로마이세스 세레비시애(*Saccharomyces cerevisiae*) 또는 통상적인 빵 효모는 통상적으로 사용되는 더 저급의 진핵 숙주 미생물이다. 그러나, 다수의 다른 속, 종 및 균주, 예컨대 쉬조사카로마이세스 폼베(*Schizosaccharomyces pombe*), 클루이베로마이세스(*Kluyveromyces*)(클루이베로마이세스 락티스(*K. lactis*), 클루이베로마이세스 프라길리스(*K. fragilis*), 클루이베로마이세스 불가리쿠스(*K. bulgaricus*), 클루이베로마이세스 위케라미(*K. wickeramii*), 클루이베로마이세스 왈티(*K. waltii*), 클루이베로마이세스 드로소필라룸(*K. drosophilae*), 클루이베로마이세스 씨모톨러란스(*K. thermotolerans*) 및 클루이베로마이세스 막시아누스(*K. marxianus*)), 야로위아(*Yarrowia*), 퍼키아 파스토리스(*Pichia pastoris*), 칸디다(*Candida*)(칸디다 알비칸스(*C. albicans*)), 트리코더마 레시아(*Trichoderma reesia*), 뉴로스포라 크라사(*Neurospora crassa*), 슈와니오마이세스(*Schwanniomyces*)(슈와니오마이세스 옥시텐탈리스(*S. occidentalis*)) 및 곰팡이, 예를 들어 페니실룸(*Penicillium*), 톨리포클라디움(*Tolypocladium*) 및 아스퍼질러스(*Aspergillus*)(아스퍼질러스 니둘란스(*A. nidulans*) 및 아스퍼질러스 니거(*A. niger*))를 이용 가능하며, 유용하다.
- [0473] 유용한 포유류 숙주 세포는 COS-7 세포, HEK293 세포; 새끼 햄스터 신장(BHK) 세포; 중국 햄스터 난소(CHO); 마우스 세르톨리 세포; 아프리카 그린 원숭이 신장 세포(VERO-76) 등을 포함한다.
- [0474] 본 발명의 TIGIT ABP를 생성하기 위해 사용되는 숙주 세포는 다양한 배지에서 배양될 수 있다. 상업적으로 입수 가능한 배지, 예를 들어, 함의 F10(Ham's F10), 최소 필수 배지(Minimal Essential Medium: MEM), RPMI-1640 및 둘베코 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle's Medium: DMEM)는 숙주 세포를 배양시키는 데 적합하다. 추가로, 문헌[Ham et al., *Meth. Enz.*, 1979, 58:44; Barnes et al., *Anal. Biochem.*, 1980, 102:255]; 및 미국 특허 제4,767,704호, 제4,657,866호, 제4,927,762호, 제4,560,655호, 및 제5,122,469호; 또는 WO 90/03430 및 WO 87/00195에 기재된 임의의 배지가 사용될 수 있다. 각각의 앞서 언급한 참고문헌은 그의 전문이 참고로 포함된다.
- [0475] 임의의 이들 배지는 필요하다면 호르몬 및/또는 다른 성장 인자(예컨대, 인슐린, 트랜스페린 또는 표피 성장 인자), 염(예컨대, 염화나트륨, 칼슘, 마그네슘 및 인산염), 완충제(예컨대 HEPES), 뉴클레오타이드(예컨대, 아데노신 및 티미딘), 항생제, 미량원소(마이크로몰 범위에서 최종 농도로 보통 존재하는 무기 화합물로서 정의됨) 및 글루코스 또는 등가의 에너지원으로 보충될 수 있다. 임의 다른 필수 보충물은 또한 당업계에 공지된 적절한 농도로 포함될 수 있다.
- [0476] 배양 조건, 예컨대 온도, pH 등은 발현을 위해 선택된 숙주 세포와 함께 이전에 사용된 것이며, 당업자에게 명백할 것이다.
- [0477] 재조합 기법을 이용할 때, ABP는 주변 세포질 공간에서 세포내로 생성될 수 있고, 배지 내로 직접 분비될 수 있다. ABP가 제1 단계로서 세포내로 생성된다면, 숙주 세포 또는 용해된 단편 중 하나인 미립자 파편은, 예를 들어, 원심분리 또는 한외여과에 의해 제거된다. 예를 들어, 카터(Carter) 등(전문이 참고로 포함된 문헌[Bio/Technology, 1992, 10:163-167])은 이콜라이의 주변 세포질 공간에 분비되는 ABP를 단리시키기 위한 절차를 기재한다. 간략하게, 세포 페이스트는 약 30분에 걸쳐 아세트산나트륨(pH 3.5), EDTA 및 페닐메틸설포닐풀루오라이드(PMSF)의 존재 하에 해동된다. 세포 파편은 원심분리에 의해 제거될 수 있다.
- [0478] 일부 실시형태에서, ABP는 무세포 시스템에서 생성된다. 일부 양상에서, 무세포 시스템은 전문이 참고로 포함된 문헌[Yin et al., *mAbs*, 2012, 4:217-225]에 기재된 바와 같은 시험관내 전사 및 번역 시스템이다. 일부 양상에서, 무세포 시스템은 진핵 세포로부터 또는 원핵 세포로부터의 무세포 추출물을 이용한다. 일부 양상에서, 원핵 세포는 이콜라이이다. ABP의 무세포 발현은, 예를 들어, ABP가 불용성 응집물로서 세포 내에 축적하는 경우에, 또는 주변 세포질 발현으로부터의 수율이 낮은 경우에 유용할 수 있다.
- [0479] ABP가 배지 내로 분비되는 경우에, 이러한 발현 시스템으로부터의 상청액은 일반적으로 상업적으로 입수 가능한 단백질 농도 필터, 예를 들어, 아미콘(Amicon)(등록상표) 또는 밀리포어(Millipore) 펠콘(Pellicon)(등록상표) 한외여과 단위를 이용하여 처음 농축된다. 프로테아제 저해제, 예컨대 PMSF는 단백질 분해를 저해하기 위해 임의의 앞서 언급한 단계에 포함될 수 있고, 항생제는 우발적 오염물질의 성장을 방지하기 위해 포함될 수 있다.
- [0480] 세포로부터 제조된 ABP 조성물은, 예를 들어, 하이드록실아파타이트 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석 및 친화도 크로마토그래피를 이용하여 정제될 수 있으며, 친화도 크로마토그래피가 특히 유용한 정제 기법이다. 친화도 리간드로서 단백질 A의 적합성은 ABP 내에 존재하는 임의의 면역글로불린 Fc 도메인의 종 및 아이소타입에

의존한다. 단백질 A는 인간 γ 1, γ 2 또는 γ 4 중쇄를 포함하는 ABP를 정제하기 위해 사용될 수 있다(전문이 참고로 포함된 문헌[Lindmark et al., *J. Immunol. Meth.*, 1983, 62:1-13]). 단백질 G는 모든 마우스 아이소타입에 대해 그리고 인간 γ 3에 대해 유용하다(전문이 참고로 포함된 문헌[Guss et al., *EMBO J.*, 1986, 5:1567-1575]).

[0481] 친화도 리간드가 부착된 기질은 가장 흔하게는 아가로스이지만, 다른 기질도 이용 가능하다. 기계적으로 안정한 기질, 예컨대 제어된 가공 유리 또는 폴리(스타이렌다이비닐)벤젠은 아가로스에 의해 달성될 때보다 더 빠른 속도 및 더 짧은 가공 시간을 허용한다. ABP가 C_{H3} 도메인을 포함하는 경우, 베이커본드 ABX(BakerBond ABX)(등록 상표) 수지가 정제에 유용하다.

[0482] 단백질 정제를 위한 다른 기법, 예컨대 이온 교환 칼럼 상의 분별, 에탄올 침전, 역상 HPLC, 실리카 상의 크로마토그래피, 헤파린 세파로스(Sepharose)(등록상표) 상의 크로마토그래피, 크로마토포커싱, SDS-PAGE, 및 황산 암모늄 침전을 또한 이용 가능하며, 당업자에 의해 적용될 수 있다.

[0483] 임의의 예비 정제 단계(들) 후에, 관심 대상의 ABP 및 오염물질을 포함하는 혼합물에 일반적으로 저염 농도(예를 들어, 약 0 내지 약 0.25 M 염)에서 수행되는 약 2.5 내지 약 4.5의 pH에서 용리 완충제를 이용하는 낮은 pH 소수성 상호작용 크로마토그래피를 실시할 수 있다.

4. 분석

[0485] 당업계에 공지된 다양한 분석은 본 명세서에 제공된 TIGIT ABP를 동정하고 특성규명하기 위해 사용될 수 있다.

4.1. 결합, 경쟁 및 애피토프 맵핑 분석

[0487] 본 명세서에 제공된 ABP의 특정 항원-결합 활성은 본 개시내용의 다른 곳에 기재된 바와 같은 SPR, BLI, RIA 및 MSD-SET를 이용하는 것을 포함하는 임의의 적합한 방법에 의해 평가될 수 있다. 추가적으로, 항원-결합 활성은 ELISA 분석 및 웨스턴 블로트 분석에 의해 평가될 수 있다.

[0488] 두 ABP, 또는 ABP와 다른 분자(예를 들어, TIGIT의 하나 이상의 리간드) 사이의 경쟁을 측정하기 위한 분석은 본 개시내용의 다른 곳에, 그리고, 예를 들어, 본 명세서에 전문이 참고로 포함된 문헌[Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14, 1988, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y]에 기재되어 있다.

[0489] 본 명세서에 제공된 ABP에 결합된 애피토프를 맵핑하기 위한 분석은, 예를 들어, 전문이 참고로 포함된 문헌 [Morris "Mapping Protocols," *Methods in Molecular Biology* vol. 66, 1996, Humana Press, Totowa, N.J.]에 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 애피토프는 펩타이드 경쟁에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 애피토프는 질량분석법에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 애피토프는 결정학에 의해 결정된다.

4.2. TIGIT 길항작용 분석

[0491] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 TIGIT에 대한 길항 활성을 갖는 ABP를 동정하거나 또는 특성규명하도록 선별된다. 임의의 적합한 분석은 이러한 ABP를 동정하거나 또는 특성규명하기 위해 사용될 수 있다. 일부 양상에서, 상기 분석은 효과기 T 세포를 본 명세서에 제공된 ABP와 접촉시킨 후에 효과기 T 세포에 의해 분비된 사이토카인의 양을 측정한다. 일부 양상에서, 사이토카인은 IL-2, IL-6, LT- α , TNF, GM-CSF, IFN γ 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 양상에서, 사이토카인은 sCD40L, VEGF, TGF- α , RANTES, PDGF-AB/BB, PDGF-AA, MIP-1 β , MIP-1 α , MDC(CCL22), MCP-3, MCP-1, IP-10, IL-17A, IL-2R α , IL-15, IL-13, IL-12 (p70), IL-12 (p40), IL-10, IL-9, IL-8, IL-7, IL-5, IL-4, IL-3, IL-2, IL-2R α , IL-1RA, IL-1 β , IL-1 α , IFN γ , IFN α 2, GRO, GM-CSF, G-CSF, 프락탈카인, Flt-3 리간드, FGF-2, 에오틱신, EGF, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0492] 일부 실시형태에서, 효과기 세포에 의한 사이토카인의 분비를 촉진시키기 위해 효과기 세포는 CD3의 작용제와 함께 공자극된다. 일부 양상에서, CD3 작용제는 준최대 수준으로 제공된다.

[0493] 일부 양상에서, 이러한 분석은 효과기 T 세포를 본 명세서에 제공된 ABP와 접촉시킨 후에 효과기 T 세포의 증식을 측정할 수 있다. 일부 양상에서, 효과기 T 세포의 증식은 염료(예를 들어, 카복시플루오레세인 다이아세테이트 숙신이미딜 에스터; CFSE)의 희석에 의해, 3중 수소화된 티미딘 흡수에 의해, 발광 세포 생존도 분석에 의해, 또는 당업계에 공지된 다른 분석에 의해 측정된다.

[0494] 일부 양상에서, 이러한 분석은 조절 T 세포를 본 명세서에 제공된 ABP와 접촉시킨 후에 분화, 사이토카인 생성,

생존도(예를 들어, 생존), 증식, 또는 조절 T 세포의 억제 활성을 측정할 수 있다.

[0495] 일부 양상에서, 이러한 분석은 NK 세포를 본 명세서에 제공된 ABP와 접촉시킨 후에 NK 세포의 세포독성 활성을 측정할 수 있다. 일부 양상에서, NK 세포의 세포독성 활성을 표적 세포(예를 들어, K562 세포주)의 NK-매개 사멸을 정량화하는 세포독성 분석을 이용하여 측정된다. 전문이 참고로 포함된 문헌[Jang et al., *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2012, 42:42-49] 참조.

[0496] 일부 양상에서, 이러한 분석은 그랜자임 B의 양을 측정할 수 있다. 일부 양상에서, 이러한 분석은 퍼포린의 양을 측정할 수 있다.

4.3.효과기 기능에 대한 분석

[0498] 본 명세서에 제공된 ABP에 의한 처리 후 효과기 기능은 각각 전문이 참고로 포함된 문헌[Ravetch 및 Kinet, *Ann. Rev. Immunol.*, 1991, 9:457-492; U.S. Pat. Nos. 5,500,362, 5,821,337; Hellstrom et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 1986, 83:7059-7063; Hellstrom et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 1985, 82:1499-1502; Bruggemann et al., *J. Exp. Med.*, 1987, 166:1351-1361; Clynes et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 1998, 95:652-656; WO 2006/029879; WO 2005/100402; Gazzano-Santoro et al., *J. Immunol. Methods*, 1996, 202:163-171; Cragg et al., *Blood*, 2003, 101:1045-1052; Cragg et al. *Blood*, 2004, 103:2738-2743; 및 Petkova et al., *Int'l. Immunol.*, 2006, 18:1759-1769]에 기재된 것을 포함하는 당업계에 공지된 다양한 시험관내 및 생체내 분석을 이용하여 평가될 수 있다.

5.약제학적 조성물

[0500] 본 명세서에 제공된 ABP는 임의의 적절한 약제학적 조성물에서 제형화될 수 있고, 임의의 적합한 투여 경로에 의해 투여된다. 적합한 투여 경로는 동맥내, 피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 비강, 비경구, 폐 및 피하 경로를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0501] 약제학적 조성물은 1종 이상의 약제학적 부형제를 포함할 수 있다. 임의의 적합한 약제학적 부형제가 사용될 수 있고, 당업자는 적합한 약제학적 부형제를 선택할 수 있다. 따라서, 이하에 제공된 약제학적 부형제는 예시적이며, 제한되지 않는 것으로 의도된다. 추가적인 약제학적 부형제는, 예를 들어, 전문이 참고로 포함된 문헌 [*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe et al. (Eds.) 6th Ed. (2009)]에 기재된 것을 포함한다.

[0502] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 소포제를 포함한다. 임의의 적합한 소포제가 사용될 수 있다. 일부 양상에서, 소포제는 알코올, 에터, 오일, 왁스, 실리콘, 계면활성제 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 양상에서, 소포제는 광유, 식물성 오일, 에틸렌 비스 스테아라마이드, 파라핀 왁스, 에스터 왁스, 지방 알코올 왁스, 장쇄 지방 알코올, 지방산 비누, 지방산 에스터, 실리콘 글리콜, 플루오로실리콘, 폴리에틸렌 글리콜-폴리프로필렌 글리콜 공중합체, 폴리다이메틸실록산-실리콘 다이옥사이드, 에터, 옥틸 알코올, 카프릴 알코올, 솔비탄 트라이올레이트, 에틸 알코올, 2-에틸-헥산올, 다이메티콘, 올레일 알코올, 시메티콘 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0503] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 공용매를 포함한다. 공용매의 예시적 예는 에탄올, 폴리(에틸렌) 글리콜, 뷰틸렌 글리콜, 다이메틸아세트아마이드, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0504] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 완충제를 포함한다. 완충제의 예시적 예는 아세트산염, 봉산염, 탄산염, 락트산염, 말산염, 인산염, 시트르산염, 하이드로옥사이드, 다이에탄올아민, 모노에탄올아민, 글리신, 메티오닌, 구아검, 글루탐산모노나트륨, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0505] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 담체 또는 필터를 포함한다. 담체 또는 필터의 예시적 예는 락토스, 말토덱스트린, 만니톨, 솔비톨, 키토산, 스테아르산, 잔탄검, 구아검 및 이들의 조합을 포함한다.

[0506] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 계면활성제를 포함한다. 계면활성제의 예시적 예는 *d*-알파 토코페롤, 염화벤즈알코늄, 염화벤즈에토늄, 세트라마이드, 염화세틸파리디늄, 도큐세이트나트륨, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노올레이트, 라우르산, 마크로골 15 하이드록시스테아레이트, 미리스틸 알코올, 인지질, 폴리옥시에틸렌 알킬 에터, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 지방산 에스터, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 폴리옥실글리세라이드, 라우릴황산나트륨, 솔비탄 에스터, 비타민 E 폴리에틸렌(글리콜) 숙시네이트 및 이들의 조합을 포함한다.

[0507] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 케이킹방지제를 포함한다. 케이킹방지제의 예시적 예는 인산칼슘(3염기성), 하이드록시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 산화마그네슘, 및 이들의 조합을 포함한다.

- [0508] 약제학적 조성물과 함께 사용될 수 있는 다른 부형제는, 예를 들어, 알부민, 항산화제, 항균제, 항진균제, 생체 흡수 가능한 중합체, 칼레이트제, 제어 방출제, 희석제, 분산제, 용해 향상제, 유화제, 젤화제, 연고 베이스, 침투 향상제, 보존제, 가용화제, 용매, 안정제, 당 및 이들의 조합을 포함한다. 각각의 이들 제제의 구체적 예는, 예를 들어, 전문이 참고로 포함된 문헌[*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe et al. (Eds.) 6th Ed. (2009), The Pharmaceutical Press]에 기재되어 있다.
- [0509] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 용매를 포함한다. 일부 양상에서, 용매는 식염수 용액, 예컨대 멸균 등 장성 식염수 용액 또는 텍스트로스 용액이다. 일부 양상에서, 용매는 주사용수이다.
- [0510] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 미립자 형태, 예컨대 마이크로입자 또는 나노입자이다. 마이크로입자 및 나노입자는 임의의 적합한 물질, 예컨대 중합체 또는 지질로부터 형성될 수 있다. 일부 양상에서, 마이크로입자 또는 나노입자는 마이셀, 리포좀 또는 폴리머솜이다.
- [0511] 추가로 본 명세서에서 ABP를 포함하는 무수 약제학적 조성물 및 투약 형태가 제공되는데, 물이 일부 ABP의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문이다.
- [0512] 본 명세서에 제공된 무수 약제학적 조성물 및 투약 형태는 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습도 조건을 이용하여 제조될 수 있다. 락토스 및 1차 또는 2차 아민을 포함하는 적어도 1종의 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물 및 투약 형태는 제조, 패키징 및/또는 저장 동안 수분 및/또는 습도와 실질적인 접촉이 예상된다면 무수일 수 있다.
- [0513] 무수 약제학적 조성물은 그의 무수 특성이 유지되도록 제조 및 저장되어야 한다. 따라서, 무수 조성물은 그들이 적합한 제형 키트에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 알려진 물질을 이용하여 패키징될 수 있다. 적합한 패키징의 예는 밀봉 차단된 호일, 플라스틱, 단위 용량 용기(예를 들어, 바이알), 블리스터팩 및 스트립 팩을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0514] **5.1. 비경구 투약 형태**
- [0515] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 비경구 투약 형태로서 제형화된다. 비경구 투약 형태는 피하, 정맥내(주입 및 볼루스 주사를 포함), 근육내 및 동맥내를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다양한 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 그들의 투여는 전형적으로 오염물질에 대한 대상체의 자연적 방어를 우회하기 때문에, 비경구 투약 형태는 전형적으로 대상체에 대한 투여 전에 멸균이거나 또는 멸균될 수 있다. 비경구 투약 형태의 예는 바로 주사 가능한 용액, 주사를 위해 약제학적으로 허용 가능한 비히클 중에 용해되거나 또는 혼탁된 건조(예를 들어, 동결건조된) 제품, 바로 주사 가능한 혼탁액 및 에멀션을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0516] 비경구 투약 형태를 제공하기 위해 사용될 수 있는 적합한 비히클은 당업자에게 잘 공지되어 있다. 예는 다음을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다: 주사용 수 USP; 수성 비히클, 예컨대 이하로 제한되는 것은 아니지만, 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 텍스트로스 주사액, 텍스트로스 및 염화나트륨 주사액, 및 젖산 링거액; 수 흔화성 비히클, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜; 및 비수성 비히클, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참깨유, 에틸 올레이트, 아이소프로필 미리스테이트, 및 벤질 벤조에이트.
- [0517] 본 명세서에 개시된 ABP 중 1종 이상의 용해도를 증가시키는 부형제는 또한 비경구 투약 형태에 혼입될 수 있다.
- [0518] 일부 실시형태에서, 비경구 투약 형태는 동결건조된다. 예시적인 동결건조 제형은, 예를 들어, 미국 특허 제 6,267,958호 및 제6,171,586호; 및 WO 2006/044908에 기재되어 있으며; 이들 각각은 그의 전문이 참고로 포함된다.
- [0519] **6. 투약량 및 단위 투약 형태**
- [0520] 인간 치료제에서, 의사는 예방적 또는 근치적 치료에 따라서 그리고 연령, 체중 및 치료될 대상체에 특이적인 기타 인자에 따라서 의사가 가장 적절한 것으로 고려하는 용량을 결정할 것이다.
- [0521] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물은 약제학적 조성물 또는 단일 단위 투약 형태이다. 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물 및 단일 단위 투약 형태는 예방적 또는 치료적 유효량의 1종 이상의 예방적 또는 치료적 ABP를 포함한다.

- [0522] 장애 또는 이의 한 가지 이상의 증상의 예방 또는 치료에서 유효할 ABP 또는 조성물의 양은 질환 또는 병태의 특성 및 중증도, 및 ABP가 투여되는 경로에 따라 다를 것이다. 빈도 및 투약량은 또한 투여되는 특정 요법(예를 들어, 치료제 또는 예방적 제제), 장애, 질환 또는 병태의 중증도, 투여 경로뿐만 아니라 대상체의 연령, 체중, 반응 및 과거의 의학적 이력에 따라 각각의 대상체에 특이적인 인자에 따라서 다를 것이다. 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유래된 용량-반응 곡선으로부터 추론될 수 있다.
- [0523] 특정 실시형태에서, 조성물의 예시적 용량은 대상체 또는 샘플 체중의 킬로그램 당 ABP의 밀리그램 또는 마이크로그램 양(예를 들어, 약 10 마이크로그램/킬로그램 내지 약 50 밀리그램/킬로그램, 약 100 마이크로그램/킬로그램 내지 약 25 밀리그램/킬로그램, 또는 약 100 마이크로그램/킬로그램 내지 약 10 밀리그램/킬로그램)을 포함한다. 특정 실시형태에서, ABP의 중량, 대상체에서 장애 또는 이의 한 가지 이상의 증상을 예방하거나, 치료하거나, 관리하거나 또는 개선하기 위해 투여된 ABP의 중량을 기준으로 본 명세서에 제공된 ABP의 투약량은 대상체의 체중의 0.1mg/kg, 1mg/kg, 2mg/kg, 3mg/kg, 4mg/kg, 5mg/kg, 6mg/kg, 10mg/kg, 또는 15mg/kg 이상이다. 당업자에게 명백할 바와 같이 일부 경우에 본 명세서에 개시된 범위 밖의 ABP의 투약량을 사용하는 것이 필요할 수 있다. 더 나아가, 임상의 또는 치료하는 의사는 대상체 반응과 함께 요법을 중단하거나, 조절하거나 또는 종료하는 방법 및 시기를 알 것이라는 것을 주목한다.
- [0524] 상이한 치료적 유효량은 당업자에게 용이하게 알려질 바와 같이 상이한 질환 및 병태에 대해 적용 가능할 수 있다. 유사하게, 이러한 장애를 예방하거나, 관리하거나, 치료하거나 또는 개선시키기 위한 충분하지만, 본 명세서에 제공된 ABP와 관련된 유해 효과를 야기하는데 불충분한 양 또는 감소시키는 데 충분한 양은 또한 본 명세서에 제공된 투약량 및 용량 빈도 스케줄에 따라 포함된다. 추가로, 대상체에게 본 명세서에 제공된 조성물의 다회 투약량이 투여될 때, 투약량 모두가 동일할 필요는 없다. 예를 들어, 대상체에게 투여되는 투약량은 조성물의 예방적 또는 치료적 효과를 개선시키기 위해 증가될 수 있거나 또는 특정 대상체가 경험하는 한 가지 이상의 부작용을 감소시키기 위해 감소될 수 있다.
- [0525] 특정 실시형태에서, 치료 또는 예방은 본 명세서에서 제공된 ABP 또는 조성물의 1회 이상의 부하 용량 다음에 1회 이상의 유지 용량에 의해 개시될 수 있다.
- [0526] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP 또는 조성물은 대상체의 혈액 또는 혈청 중의 ABP의 정상-상태 농도를 달성하기 위해 투여될 수 있다. 정상-상태 농도는 당업자에게 이용 가능한 기법에 따른 측정에 의해 결정될 수 있거나 또는 대상체의 신체 특징, 예컨대 신장, 체중 및 연령에 기반할 수 있다.
- [0527] 특정 실시형태에서, 동일한 조성물의 투여는 반복될 수 있고, 투여는 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월 또는 6개월만큼 분리될 수 있다.
- [0528] 본 개시내용의 다른 곳에서 더 상세하게 논의하는 바와 같이, 본 명세서에 제공된 ABP는 선택적으로 질환 또는 장애를 예방하거나 또는 치료하는 데 유용한 1종 이상의 추가적인 제제와 함께 투여될 수 있다. 이러한 제제의 유효량은 제형 중에 존재하는 ABP의 양, 장애 또는 치료의 유형 및 당업계에 공지되거나 본 명세서에 기재된 다른 인자에 의존할 수 있다.
- [0529] **7. 치료적 적용분야**
- [0530] 치료적 적용분야에 대해, 본 발명의 ABP는 당업계에 공지된 것 및 상기 논의한 것과 같은 약제학적으로 허용 가능한 투약 형태로 포유류, 일반적으로 인간에게 투여된다. 예를 들어, 본 발명의 ABP는 볼루스로서 또는 일정 시간에 걸쳐 연속 주입에 의해 정맥내로, 근육내로, 복강내로, 뇌척수, 피하, 관절내, 활액내, 척추강내 또는 종양내 경로로 인간에게 투여될 수 있다. ABP는 또한 국소뿐만 아니라 전신 치료 효과를 발휘하기 위해 종양주위, 병변내 또는 병변주위 경로에 의해 적합하게 투여된다. 복강내 경로는, 예를 들어 난소 종양의 치료에서 특히 유용할 수 있다.
- [0531] 본 명세서에 제공된 ABP는 TIGIT를 수반하는 임의의 질환 또는 병태의 치료에 유용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 항-TIGIT ABP에 의한 치료로부터 유익을 얻을 수 있는 질환 또는 병태이다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 종양이다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 세포 증식성 장애이다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 암이다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 바이러스 감염이다.
- [0532] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 의약으로서의 용도를 위해 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 의약의 제작 또는 제조에서의 용도를 위해 제공된다. 일부 실시형태에서, 의약은 항-TIGIT ABP로부터 유익을 얻을 수 있는 질환 또는 병태의 치료를 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는

종양이다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 세포 증식성 장애이다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 암이다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 바이러스 감염이다.

[0533] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 본 명세서에 제공된 ABP를 투여함으로써 질환 또는 병태의 치료가 필요한 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 양상에서, 질환 또는 병태는 암이다. 일부 양상에서, 질환 또는 병태는 바이러스 감염이다.

[0534] 임의의 적합한 암은 본 명세서에 제공된 ABP로 치료될 수 있다. 예시적인 적합한 암은, 예를 들어, 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 부신피질암종, 항문암, 충수암, 성상세포종, 기저세포암, 뇌종양, 담도암, 방광암, 골암, 유방암, 기관지내종양, 알려지지 않은 1차 기점의 암종, 심장 종양, 자궁경부암, 척삭종, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 유관 암종, 배아 종양, 자궁내막암, 상의세포종, 식도암, 감각신경모세포종, 섬유성 조직구종, 유잉 육종, 안암, 배세포 종양, 담낭암, 위암, 위장 유암종, 위장 간질성 종양, 임신 성 용모성 질환, 신경교종, 두경부암, 간세포암, 조직구증, 호지킨 림프종, 하인두암, 안구내 흑색종, 도세포 종양, 카포씨 육종, 신장암, 랑게르한스 세포 조직구증, 후두암, 구순 및 구강암, 간암, 소엽 상피내암, 폐암, 마크로글로불린혈증, 악성 섬유성 조직구종, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 중피종, 잠복 원발성의 전이성 편평세포 경부암, NUT 유전자를 수반하는 정중선 관 암종, 구강암, 다발 내분비 신생물 증후군, 다발성 골수종, 균상식육종, 골수이형성증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경아세포종, 비소세포 폐암, 구인두암, 골육종, 난소암, 췌장암, 유두종증, 결신경교종, 부갑상선암, 음경종양, 인두암, 크롬친화성 세포종, 하수체 종양, 흉막폐아세포종, 원발성 중추신경계 림프종, 전립선암, 직장암, 신세포암, 신우-요관암, 망막아세포종, 간상소체 종양, 침샘암, 세자리 증후군, 피부암, 소세포폐암, 소장암, 연조직 육종, 척수종양, 위암, T-세포 림프종, 기형종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 요도암, 자궁암, 질암, 외음부암 및 월름 종양을 포함한다.

[0535] 임의의 적합한 바이러스는 본 명세서에 제공된 ABP로 치료될 수 있다. 예시적인 적합한 바이러스는, 예를 들어, 아데노연관 바이러스, 아이치(Aichi) 바이러스, 호주 박쥐 리사바이러스(Iyssavirus), BK 폴리오마바이러스, 바나(Banna) 바이러스, 바마포리스트(Barmah forest) 바이러스, 부니암웨라(Bunyamwera) 바이러스, 분야바이러스라 크로세(Bunyavirus La Crosse), 분야바이러스 눈덧신토키(Bunyavirus snowshoe hare), 세르코피테신 헤르페스바이러스(Cercopithecine herpesvirus), 찬디퓨라(Chandipura) 바이러스, 치쿤군야(Chikungunya) 바이러스, 코사바이러스 A(Cosavirus A), 카우폭스 바이러스, 콕사키바이러스(Coxsackievirus), 크리민-콩고(Crimean-Congo) 출혈열 바이러스, 템기열 바이러스, 도리(Dhori) 바이러스, 두그베(Dugbe) 바이러스, 두벤하게(Duvenhage) 바이러스, 동부말 뇌염 바이러스, 에볼라바이러스, 에코바이러스, 뇌심근염 바이러스, 앱스타인-바르 바이러스, 유럽 박쥐 리사바이러스, GB 바이러스 C/G형 간염 바이러스, 한탄 바이러스, 핸드라 바이러스, A형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염바이러스, E형 간염 바이러스, 멜타 간염 바이러스, 마두바이러스, 인간 아데노바이러스, 인간 아스트로바이러스, 인간 코로나바이러스, 인간 사이토메갈로바이러스, 인간 엔테로바이러스, 인간 헤르페스바이러스 1, 인간 헤르페스바이러스 2, 인간 헤르페스바이러스 6, 인간 헤르페스바이러스 7, 인간 헤르페스바이러스 8, 인간 면역결핍 바이러스, 인유두종 바이러스 1, 인유두종바이러스 2, 인유두종바이러스, 인간 파라인플루엔자, 인간 파보바이러스 B19, 인간 호흡기 세포융합 바이러스, 인간 리노바이러스, 인간 SARS 코로나바이러스, 인간 스푸마레트로바이러스, 인간 T-림프친화성 바이러스, 인간 토로바이러스, 인플루엔자 A 바이러스, 인플루엔자 B 바이러스, 인플루엔자 C 바이러스, 이스파한 바이러스, JC 폴리오마바이러스, 일본뇌염 바이러스, 쥐닌 아레나바이러스, KI 폴리오마바이러스, 쿤진(Kunjin) 바이러스, 라고스(Lagos) 박쥐 바이러스, 레이크 빅토리아 마르부르그바이러스, 란가트(Langat) 바이러스, 라싸 바이러스, 로드스데일(Lordsdale) 바이러스, 도약병 바이러스, 림프구성 맥락 수막염 바이러스, 마추포(Machupo) 바이러스, 마야로(Mayaro) 바이러스, MERS 코로나바이러스, 홍역 바이러스, 멘고(Mengo) 뇌심근염 바이러스, 메르켈 세포 폴리오마바이러스, 모콜라(Mokola) 바이러스, 전염성 연속종 바이러스, 원두종 바이러스, 볼거리 바이러스, 머레이 벨리(Murray valley) 뇌염 바이러스, 뉴욕 바이러스, 니파 바이러스, 노워크 바이러스, 용농(0'nyong-nyong) 바이러스, Orf 바이러스, 오로포우체(Oropouche) 바이러스, 피킨드(Pichinde) 바이러스, 폴리오바이러스, 푼타 토로 플레보바이러스, 퓨말라(Puumala) 바이러스, 광견병 바이러스, 리프트 뱀리열 바이러스, 로사바이러스 A, 로스강 바이러스, 로타바이러스 A, 로타바이러스 B, 로타바이러스 C, 루벨라 바이러스, 사기야마(Sagiyama) 바이러스, 살리바이러스 A, 모래파리열 시실리안 바이러스, 샷포로 바이러스, 셈리키 삼립열 바이러스, 서울 바이러스, 시미안 포아미 바이러스, 시미안 바이러스 5, 신도비스 바이러스, 사우샘프터 바이러스, 세인트루이스 뇌막염 바이러스, 진드기 매개 과화산 바이러스, 토크 테노 바이러스, 토스카나 바이러스, 유쿠니에미(Uukuniemi) 바이러스, 백시니아 바이러스, 바리셀라-조로아스터 바이러스, 바리올라 바이러스, 베네수엘라 말뇌염 바이러스, 수포성 구내염 바이러스, 서부말 뇌염 바이러스, WU 폴리오마바이러스, 웨스트 나일

바이러스, 야바 원숭이 종양 바이러스, 야바-유사 질환 바이러스, 황열 바이러스 및 지카 바이러스를 포함한다.

- [0536] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 본 명세서에 제공된 ABP를 투여함으로써 TIGIT의 길항이 필요한 대상체에서 표적 세포 내 TIGIT를 길항하는 방법이 제공된다. 일부 양상에서, 본 명세서에 제공된 ABP에 의한 TIGIT의 길항작용은 표적 세포에 의한 IL-2, LT- α , IL-6, TNF, GM-CSF, IFN γ 또는 이들의 조합의 증가된 분비를 초래한다.
- [0537] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 본 명세서에 제공된 ABP를 투여함으로써 효과기 T 세포의 증식, 생존 및/또는 기능을 증가시키는 것이 필요한 대상체에서 효과기 T 세포의 증식, 생존 및/또는 기능을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 양상에서, 효과기 T 세포는 CD4+ 효과기 T 세포이다. 일부 양상에서, 효과기 T 세포는 CD8+ 효과기 T 세포이다.
- [0538] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 본 명세서에 제공된 ABP를 투여함으로써 조절 T 세포에 의해 효과기 T 세포의 억제를 없애는 것이 필요한 대상체에서 조절 T 세포에 의해 효과기 T 세포의 억제를 없애는 방법이 제공된다. 일부 양상에서, 조절 T 세포는 CD4+CD25+Foxp3+ 조절 T 세포이다. 일부 양상에서, 조절 T 세포는 CD8+CD25+ 조절 T 세포이다.
- [0539] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 본 명세서에 제공된 ABP를 투여함으로써 자연 살해(NK) 또는 자연 살해 T(NKT) 세포의 활성을 증가시키는 것이 필요한 대상체에서 자연 살해 또는 자연 살해 T 세포의 활성을 증가시키는 방법이 제공된다.
- [0540] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 본 명세서에 제공된 ABP를 투여함으로써 면역반응의 향상이 필요한 대상체에서 면역 반응을 향상시키는 방법이 제공된다.
- [0541] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 본 명세서에 제공된 ABP를 투여함으로써 종양 개시의 지연이 필요한 대상체에서 종양 개시를 지연시키는 방법이 제공된다.
- [0542] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 본 명세서에 제공된 ABP를 투여함으로써 종양 개시의 예방이 필요한 대상체에서 종양 개시를 예방하는 방법이 제공된다.
- [0543] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 본 명세서에 제공된 ABP를 투여함으로써 암 개시의 지연이 필요한 대상체에서 암 개시를 지연시키는 방법이 제공된다.
- [0544] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 본 명세서에 제공된 ABP를 투여함으로써 암 개시의 예방이 필요한 대상체에서 암 개시를 예방하는 방법이 제공된다.
- [0545] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 본 명세서에 제공된 ABP를 투여함으로써 종양 크기의 감소가 필요한 대상체에서 종양 크기를 감소시키는 방법이 제공된다.
- [0546] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 본 명세서에 제공된 ABP를 투여함으로써 전이 수의 감소가 필요한 대상체에서 전이 수를 감소시키는 방법이 제공된다.
- [0547] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 본 명세서에 제공된 ABP를 투여함으로써 바이러스 감염 개시의 지연이 필요한 대상체에서 바이러스 감염을 지연시키는 방법이 제공된다.
- [0548] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 본 명세서에 제공된 ABP를 투여함으로써 바이러스 감염 개시의 예방이 필요한 대상체에서 바이러스 감염을 예방하는 방법이 제공된다.
- [0549] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 본 명세서에 제공된 ABP를 투여함으로써 바이러스 역가의 감소가 필요한 대상체에서 바이러스 역가를 감소시키는 방법이 제공된다.
- [0550] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 본 명세서에 제공된 ABP를 투여함으로써 바이러스 제거가 필요한 대상체로부터 바이러스를 제거하는 방법이 제공된다.
- [0551] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 본 명세서에 제공된 ABP를 투여함으로써 전체 생존 기간, 중앙값 생존 시간 또는 무진행 생존의 연장이 필요한 대상체에서 전체 생존 기간, 중앙값 생존 시간 또는 무진행 생존을 연장시키는 방법이 제공된다.
- [0552] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 대상체에게 유효량의 본 명세서에 제공된 ABP를 투여함으로써 표준 치료제에 내성이 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 대상체가 내성을 갖는 표준 치료제는 PD-1 저해제이다. 다른 실시형태에서, 대상체가 내성을 갖는 표준 치료제는 PD-L1 저해제이다. 다른 실시형태에서,

대상체가 내성을 갖는 표준 치료제는 CTLA-4 저해제이다.

8. 조합 요법

[0553] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP는 적어도 1종의 추가적인 치료제와 함께 투여된다. 임의의 적합한 추가적인 치료제는 본 명세서에 제공된 ABP와 함께 투여될 수 있다. 일부 양상에서, 추가적인 치료제는 방사선, 세포독성제, 화학치료제, 세포정지제, 항-호르몬제, EGFR 저해제, 면역조절제, 항신생혈관제, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0555] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 면역조절제를 포함한다.

[0556] 일부 실시형태에서, 면역 조절제는 면역 세포의 저해 수용체의, 또는 이의 리간드 신호전달을 차단하는 제제이다. 일부 양상에서, 저해 수용체 또는 리간드는 CTLA-4, PD-1, PD-L1, LAG-3, Tim3, TIGIT, 뉴리틴, BTLA, KIR, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 양상에서, 제제는 항-PD-1 항체(예를 들어, 펜브롤리주맙 또는 니볼루맙), 및 항-PD-L1 항체(예를 들어, 아테졸리주맙), 항-CTLA-4 항체(예를 들어, 이필리무맙) 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 양상에서, 제제는 펜브롤리주맙이다. 일부 양상에서, 제제는 니볼루맙이다. 일부 양상에서, 제제는 아테졸리주맙이다.

[0557] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제이다. 일부 양상에서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 추가적인 치료제는 항체, 펩티도미메틱 및 소분자로부터 선택된다. 일부 양상에서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 추가적인 치료제는 펜브롤리주맙, 니볼루맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙, BMS-936559, 설파모노메톡신 1 및 설파메티졸 2이다. 일부 실시형태에서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 추가적인 치료제는, 예를 들어, 전문이 참고로 포함된 문헌[Weinmann et al., *Chem Med Chem*, 2016, 14:1576 (DOI: 10.1002/cmdc.201500566)]이러한 활성을 갖는 것으로 당업계에 알려진 임의의 치료제이다. 일부 실시형태에서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제는 본 명세서에 제공된 ABP와 동일한 약제학적 조성물에서 제형화된다. 일부 실시형태에서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제는 본 명세서에 제공된 ABP와 상이한 약제학적 조성물에서 제형화된다. 일부 실시형태에서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제는 본 명세서에 제공된 ABP의 투여 전에 투여된다. 일부 실시형태에서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제는 본 명세서에 제공된 ABP의 투여 후에 투여된다. 일부 실시형태에서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 저해하는 제제는 본 명세서에 제공된 ABP와 동시에 투여되지만, 제제와 ABP는 별개의 약제학적 조성물로 투여된다.

[0558] 일부 실시형태에서, 면역조절제는 면역 세포의 공자극 수용체의 작용제이다. 일부 양상에서, 공자극 수용체는 OX40, ICOS, CD27, CD28, 4-1BB 또는 CD40로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 작용제는 항체이다.

[0559] 일부 실시형태에서, 면역조절제는 사이토카인이다. 일부 양상에서, 사이토카인은 IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0560] 일부 실시형태에서, 면역조절제는 항암 바이러스이다. 일부 양상에서, 항암 바이러스는 단순포진바이러스, 수포성 구내염 바이러스, 아데노바이러스, 뉴캐슬병바이러스, 백시니아 바이러스, 및 마라바 바이러스로부터 선택된다.

[0561] 일부 실시형태에서, 면역조절제는 키메라 항원 수용체를 갖는 T 세포(CAR-T 세포)이다. 일부 실시형태에서, 면역조절제는 이중- 또는 다중-특이성 T 세포 관련항체이다. 일부 실시형태에서, 면역조절제는 항-TGF- β 항체이다. 일부 실시형태에서, 면역조절제는 TGF- β 트랩이다.

[0562] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 종양 항원에 대한 백신이다. 임의의 적합한 항원은 백신에 의해 표적화될 수 있으며, 단, 본 명세서에 제공된 방법에 의해 처리되는 종양 중에 존재한다. 일부 양상에서, 종양 항원은 정상 조직 내 그의 발현 수준에 비해 과발현된 종양 항원이다. 일부 양상에서, 종양 항원은 암정소 항원, 분화 항원, NY-ESO-1, MAGE-A1, MART 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0563] 추가적인 치료제의 예는 탁산(예를 들어, 파클리탁셀 또는 도세탁셀); 백금 제제(예를 들어, 카보플라틴, 옥살리플라틴 및/또는 시스플라틴); 토포아이소마라제 저해제(예를 들어, 이리노테칸, 토포테칸, 에토포사이드 및/또는 미톡산트론); 폴린산(예를 들어, 류코보린); 또는 뉴클레오사이드 대사 저해제(예를 들어, 플루오로유라실, 카페시타빈, 및/또는 켐시타빈)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 폴린산, 5-플루오로유라실 및/또는 옥살리플라틴이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 5-플루오로유라실 및 이리노테칸이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 탁산 및 백금 제제이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료

제는 파클리탁셀 및 카보플라틴이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 페메트렉세이트이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 표적화된 치료제, 예컨대 EGFR, RAF 또는 MEK-표적화된 제제이다.

[0564] 추가적인 치료제는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP 및 추가적인 치료제는 동일한 약제학적 조성을 중에 포함된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ABP 및 추가적인 치료제는 상이한 약제학적 조성을 중에 포함된다.

[0565] 본 명세서에 제공된 ABP 및 추가적인 치료제가 상이한 약제학적 조성을에 포함되는 실시형태에서, ABP의 투여는 추가적인 치료제의 투여 전에, 동시에 및/또는 후에 생길 수 있다. 일부 양상에서, 본 명세서에 제공된 ABP 및 추가적인 치료제의 투여는 서로 약 1개월 내에 생긴다. 일부 양상에서, 본 명세서에 제공된 ABP 및 추가적인 치료제의 투여는 서로 약 1주 내에 생긴다. 일부 양상에서, 본 명세서에 제공된 ABP 및 추가적인 치료제의 투여는 서로 약 1일 내에 생긴다. 일부 양상에서, 본 명세서에 제공된 ABP 및 추가적인 치료제의 투여는 서로 약 12시간 내에 생긴다. 일부 양상에서, 본 명세서에 제공된 ABP 및 추가적인 치료제의 투여는 서로 약 1시간 내에 생긴다.

9. 진단 방법

[0567] 또한 대상체로부터의 세포 상에서 TIGIT의 존재를 검출하는 방법이 제공된다. 이러한 방법은, 예를 들어, 본 명세서에 제공된 ABP에 의한 처리에 대한 반응을 예측하고 평가하기 위해 사용될 수 있다.

[0568] 일부 실시형태에서, 혈액 샘플은 대상체로부터 얻으며, TIGIT를 발현시키는 세포의 분획이 결정된다. 일부 양상에서, 이러한 세포에 의해 발현되는 TIGIT의 상대적 양이 결정된다. TIGIT를 발현시키는 세포의 분획 및 이러한 세포에 의해 발현되는 TIGIT의 상대적 양은 임의의 적합한 방법에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 측정을 하기 위해 유세포 분석을 사용한다. 일부 실시형태에서, 이러한 측정을 하기 위해 형광 보조 세포 분류(fluorescence assisted cell sorting: FACS)가 사용된다. 말초 혈액에서 TIGIT의 발현을 평가하기 위한 방법에 대해 문헌[Li et al., *J. Autoimmunity*, 2003, 21:83-92].

10. 키트

[0570] 또한 본 명세서에 제공된 ABP를 포함하는 키트가 제공된다. 키트는 본 명세서에 기재된 질환 또는 장애의 치료, 예방 및/또는 진단을 위해 사용될 수 있다.

[0571] 일부 실시형태에서, 상기 키트는 용기 및 용기 상의 또는 용기와 결합된 라벨 또는 포장 삽입물을 포함한다. 적합한 용기는, 예를 들어, 보틀, 바이알, 주사기 및 IV 용액 백을 포함한다. 용기는 다양한 물질, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다. 용기는 단독의 또는 질환 또는 장애의 치료, 예방 및/또는 진단에 효과적인 다른 조성을과 조합할 때 조성을 보유한다. 용기는 멸균 접근 포트를 가질 수 있다. 예를 들어, 용기가 정맥내 용액 백 또는 바이알이라면, 이는 바늘에 의해 뚫릴 수 있는 포트를 가질 수 있다. 조성을 중의 적어도 1종의 활성제는 본 명세서에 제공된 ABP이다. 라벨 또는 포장 삽입물은 조성을 선택된 형태를 치료하기 위해 사용된다는 것을 나타낸다.

[0572] 일부 실시형태에서, 키트는 (a) 제1 조성을 수용된 제1 용기로서, 상기 제1 조성을 본 명세서에 제공된 ABP를 포함하는, 상기 제1 용기; 및 (b) 제2 조성을 수용된 제2 용기로서, 상기 제2 조성을 추가적인 치료제를 포함하는, 상기 제2 용기를 포함한다. 본 발명의 이 실시형태에서 키트는 조성을 특정 조건을 처리하기 위해 사용될 수 있다는 것을 나타내는 포장 삽입물을 추가로 포함할 수 있다.

[0573] 대안적으로, 또는 추가적으로, 키트는 약제학적으로-허용 가능한 부형제를 포함하는 제2(또는 제3) 용기를 추가로 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 부형제는 완충제이다. 키트는 필터, 바늘 및 주사기를 포함하는 상업적 및 사용자 견지로부터 바람직할 수 있는 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

11. 다른 예시적 실시형태

[0575] 이하에 제공된 실시형태는 비제한적이며, 본 개시내용 전체적으로 기재된 것에 추가로 본 발명의 특정 실시형태 및 양상의 예시의 방법에 의해 제공된다.

[0576] **실시형태 1:** 인간 TIGIT(hTIGIT)에 특이적으로 결합하고, 다음의 a) 내지 f) 중 적어도 하나가 가능하고; Nectin-4(또한 폴리오바이러스-수용체-유사 4로서 알려짐, PVRL4)에 특이적으로 결합하지 않는, 항원 결합 단백질: a) CD155 및 CD112에 대한 hTIGIT의 결합 저해; b) T 효과기 세포 기능의 증가; c) 자연 살해(NK) 세포 기능의 증가; d) 조직에서 또는 순환에서 조절 T 세포 수의 감소; e) 조절 T 세포 또는 조절 T 세포 활성의 억제;

f) TIGIT와 CD226의 결합을 저해.

[0577] **실시형태 2:** 실시형태 1에 있어서, 상기 항원 결합 단백질은 다음의 특징 a) 내지 g) 중 하나 이상을 갖는, 항원 결합 단백질: a) 단클론성 항체임; b) 인간 항체, 인간화된 항체, 또는 키메라 항체임; c) 이중특이성 항체, 다중특이성 항체, 다이어바디, 또는 다가 항체; d) IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 유형, 또는 S228P 치환을 갖는 IgG4 아이소타입을 가짐; e) 항원-결합 항체 단편임; f) Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2 단편, 또는 Fv 단편임; g) 단일쇄 항체, 단일 도메인 항체, 또는 나노바디임.

[0578] **실시형태 3:** 약제학적 조성물로서, hTIGIT에 결합하고, (a) 세포-매개 면역을 증가시키고; (b) T-세포 활성을 증가시키며; (c) 세포용해 T-세포(CTL) 활성을 증가시키고; (d) 자연 살해(NK) 세포 활성을 증가시키며; (e) TIGIT-매개 신호전달의 길항제이고; (f) TIGIT 신호전달을 저해하며; (g) PVR과 TIGIT 사이의 상호작용을 저해하거나 또는 차단시키고; (h) TIGIT와 CD155 리간드 및/또는 CD112의 상호작용을 저해하거나 또는 차단하지만; PVR과 CD226 사이의 상호작용을 저해하지 않는, 유효량의 항체를 포함하는, 약제학적 조성물.

[0579] **실시형태 4:** 실시형태 1 또는 실시형태 2의 항원-결합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물.

[0580] **실시형태 5:** 실시형태 4에 있어서, 유효량의 항-PD-1 항체를 더 포함하는, 약제학적 조성물.

[0581] **실시형태 6:** 실시형태 1에 있어서, 상기 항원 결합 단백질은 다음의 특징 중 하나 이상을 갖는, 항원 결합 단백질: a) 약 20nM 미만의 K_d 로 인간 TIGIT 폴리펩타이드 또는 이의 변이체에 또는 본 명세서에 달리 제공된 바와 같이 결합함; 또는 b) 약 200nM 미만의 K_d 로, 사이노몰거스 원숭이(또는 "사이노몰거스" 또는 "사이노") TIGIT 폴리펩타이드 또는 이의 변이체에, 또는 본 명세서에 달리 제공된 바와 같이 결합함; c) 약 200nM 미만의 K_d 로, 뮤린 TIGIT 폴리펩타이드 또는 이의 변이체에, 또는 본 명세서에 달리 제공된 바와 같이 결합함; 또는 d) a), b) 및 c) 중 적어도 2가지의 조합.

[0582] **실시형태 7:** 인간 TIGIT에 대한 결합에 대해 기준 항원 결합 단백질과 경쟁하거나 또는 경쟁할 수 있는 항원 결합 단백질로서, 상기 기준 항원 결합 단백질은 실시형태 1의 항원 결합 단백질인, 항원 결합 단백질.

[0583] **실시형태 8:** 실시형태 7에 있어서, 상기 항원 결합 단백질 및 상기 기준 항체는 인간 TIGIT에 대한 결합에 대해 교차 경쟁하거나 또는 교차 경쟁할 수 있는, 항원 결합 단백질.

[0584] **실시형태 9:** 실시형태 1에 있어서, 인간 중쇄 불변 영역 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하되, 상기 불변 영역 변이체는 20개까지의 보존적으로 변형된 아미노산 치환을 포함하는, 항원 결합 단백질.

[0585] **실시형태 10:** 실시형태 1에 있어서, 인간 TIGIT에 대한 결합에 대해 CD155 단백질 및/또는 CD112 단백질과 경쟁하거나 또는 경쟁할 수 있는, 항원 결합 단백질.

[0586] **실시형태 11:** 실시형태 1에 대해, T 세포-특이적 방식으로 TIGIT 신호전달을 길항할 수 있는, 항원 결합 단백질.

[0587] **실시형태 12:** 인간 TIGIT(hTIGIT)에 결합할 수 있는 단리된 항체 분자로서, 서열번호 48 내지 62의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열번호 36 내지 47의 VHCDR2 아미노산 서열 및 서열번호 29 내지 35의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 서열번호 70 내지 72를 포함하는 VLCDR1 아미노산 서열, 서열번호 67 내지 69의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 63 내지 66의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는, 단리된 항체 분자.

[0588] **실시형태 13:** 실시형태 1에 따른 항원 결합 단백질을 암호화하는 단리된 핵산.

[0589] **실시형태 14:** 실시형태 13에 따른 핵산을 포함하는 발현 벡터.

[0590] **실시형태 15:** 실시형태 14의 벡터를 포함하는 원핵 또는 진핵 숙주 세포.

[0591] **실시형태 16:** 재조합 단백질의 생성 방법으로서, 원핵 또는 진핵 숙주 세포에서 실시형태 13에 따른 핵산을 발현시키는 단계 및 상기 세포 또는 상기 세포 배양물 상청액으로부터 상기 단백질을 회수하는 단계를 포함하는, 재조합 단백질의 생성 방법.

[0592] **실시형태 17:** 암 또는 염증 질환에 걸린 대상체의 치료 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 실시형태 1의 항원 결합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 치료 방법.

- [0593] **실시형태 18:** 실시형태 17에 있어서, 상기 암은 고형암인, 치료 방법.
- [0594] **실시형태 19:** 실시형태 17에 있어서, 상기 암은 혈액암인, 치료 방법.
- [0595] **실시형태 20:** 면역계 기능의 조절이 필요한 인간 대상체에서 면역계 기능을 조절하기 위한 방법으로서, 상기 면역계가 조절되는 조건 하에서 인간 대상체의 T 세포를 유효량의 실시형태 1의 항원 결합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 면역계 기능을 조절하기 위한 방법.
- [0596] **실시형태 21:** 대상체에서 면역 반응을 유도하거나 또는 항상시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 항원 결합 단백질 또는 이중특이성 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계 또는 임의의 실시형태 1 내지 실시형태 20의 항원 결합 단백질을 복합체화하는 단계를 포함하되, 상기 면역 반응은 종양 항원에 대해 생성되는, 방법.
- [0597] **실시형태 22:** 실시형태 21에 있어서, 상기 항원 결합 단백질, 이중특이성 항체 또는 상기 복합체화 항원 결합 단백질은 대상체에서 다음 중 하나 이상을 달성하는 데 충분한 양으로 투여되는, 방법: a) 효과기 T 세포의 활성의 T 세포 억제를 감소시킴; b) 조절 T 세포 수준을 감소시킴; c) 효과기 T 세포 활성화; d) 효과기 T 세포 증식을 유도하거나 또는 향상시킴; e) 종양 성장을 저해; 및 f) 종양 퇴행을 유도.
- [0598] **실시형태 23:** 실시형태 22에 있어서, 상기 방법은 a) 화학요법을 투여하는 단계; b) 방사선 요법을 투여하는 단계; 또는 c) 1종 이상의 추가적인 치료제를 투여하는 단계 중 하나 이상을 더 포함하는, 방법.
- [0599] **실시형태 24:** 실시형태 23에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 면역조절제를 포함하는, 방법.
- [0600] **실시형태 25:** 실시형태 24에 있어서, 상기 면역조절제는 면역 세포의 저해 수용체에 대한 길항체를 포함하는, 방법.
- [0601] **실시형태 26:** 실시형태 25에 있어서, 상기 저해 수용체는 CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Tim3, 뉴리틴, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-R 또는 KIR인, 방법.
- [0602] **실시형태 27:** 실시형태 24에 있어서, 상기 면역조절제는 면역 세포의 공자극 수용체의 작용제 길항체를 포함하는, 방법.
- [0603] **실시형태 28:** 실시형태 27에 있어서, 상기 공자극 수용체는 OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 또는 CD83 리간드인, 방법.
- [0604] **실시형태 29:** 실시형태 24에 있어서, 상기 면역조절제는 사이토카인을 포함하는, 방법.
- [0605] **실시형태 30:** 실시형태 29에 있어서, 상기 사이토카인은 IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15 또는 IL-21인, 방법.
- [0606] **실시형태 31:** 실시형태 24에 있어서, 상기 면역조절제는 항암 바이러스를 포함하는, 방법.
- [0607] **실시형태 32:** 실시형태 31에 있어서, 상기 항암 바이러스는 단순포진바이러스, 수포성 구내염 바이러스, 아데노바이러스, 뉴캐슬병바이러스, 백시니아 바이러스, 및 마라바 바이러스인, 방법.
- [0608] **실시형태 33:** 실시형태 24에 있어서, 상기 면역조절제는 키메라 항원 조작된 T 세포를 포함하는, 방법.
- [0609] **실시형태 34:** 실시형태 24에 있어서, 상기 면역조절제는 이중 또는 다중특이성 T 세포 관련 항체를 포함하는, 방법.
- [0610] **실시형태 35:** 실시형태 23에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 항-TGF-베타 항체 또는 TGFβ 수용체 트랩을 포함하는, 방법.
- [0611] **실시형태 36:** 실시형태 20 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 상기 약제학적 조성물의 투여는 T-효과기 세포의 증식의 유도 또는 향상, 또는 T 세포에서 I-κB 및/또는 NF-κB의 조절, 또는 T 세포에서 TIGIT 활성의 조절, 또는 T-효과기 세포에서 T 세포 수용체 유도 신호전달, 또는 이들의 조합을 초래하는, 방법.
- [0612] **실시형태 37:** TIGIT 리간드와 TIGIT의 상호작용을 저해할 수 있는 실시형태 1의 항원 결합 단백질을 포함하는 시험 화합물에 대한 선별 방법으로서, TIGIT 리간드 및 TIGIT를 함유하는 샘플을 화합물과 접촉시키는 단계; 및 상기 샘플에서 TIGIT 리간드와 TIGIT의 상기 상호작용은 상기 화합물과 접촉되지 않은 TIGIT 리간드와 TIGIT의 상기 상호작용에 비해 감소되는지의 여부를 결정함으로써, 상기 화합물과 접촉된 상기 샘플 중의 TIGIT 리간드와 TIGIT의 상기 상호작용의 감소가 TIGIT 리간드와 TIGIT의 상호작용을 저해하는 것으로서 화합물을 동정하는

단계를 포함하는, 선별 방법.

- [0613] **실시형태 38:** 실시형태 1에 있어서, 상기 TIGIT 폴리펩타이드의 ITIM 도메인의 인산화를 저해할 수 있는, 항원 결합 단백질.
- [0614] **실시형태 1A:** TIGIT에 특이적으로 결합하는 단리된 항원-결합 단백질(ABP)로서, 상기 항체는: (a) 본 개시내용의 표 5에 각각 제공되는 MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20, 또는 MAB21로부터 선택된 항체와 TIGIT에 대한 결합에 대해 경쟁하고; (b) TIGIT에 대한 CD155의 결합을 저해하며; (c) TIGIT에 대한 CD112의 결합을 저해하고; (d) CD226의 TIGIT와의 결합을 저해하며; (e) 효과기 T 세포 또는 NK 세포를 활성화시키고; (f) 조직에서 또는 순환에서 조절 T 세포의 수를 감소시키고; (g) 조절 T 세포에 의한 효과기 T 세포의 억제를 저해하며; (h) 임의의 PVRL1, PVRL2, PVRL3 또는 PVRL4에 특이적으로 결합하지 않고; 또는 (i) (a) 내지 (h)의 임의의 조합일 수 있는, 단리된 항원-결합 단백질.
- [0615] **실시형태 2A:** 실시형태 1A에 있어서, 상기 ABP는 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 영역의 CDR-H3, 또는 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 영역의 CDR-H3에 대해 적어도 약 80% 동일성을 갖는 CDR-H3을 포함하는, ABP.
- [0616] **실시형태 3A:** 실시형태 2A에 있어서, 상기 CDR-H3은 카바트, 코티아 또는 IMGT 넘버링 계획에 따라 동정된, ABP.
- [0617] **실시형태 4A:** 실시형태 2A 내지 3A 중 어느 하나에 있어서, 상기 CDR-H3은 서열번호 29 내지 35로부터 선택된, ABP.
- [0618] **실시형태 5A:** 실시형태 1A 내지 4A 중 어느 하나에 있어서, 상기 ABP는 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 영역의 CDR-H2, 또는 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 영역의 CDR-H2에 대해 적어도 약 80% 동일성을 갖는 CDR-H2을 포함하는, ABP.
- [0619] **실시형태 6A:** 실시형태 5A에 있어서, 상기 CDR-H2는 카바트, 코티아 또는 IMGT 넘버링 계획에 따라 동정된, ABP.
- [0620] **실시형태 7A:** 실시형태 5A 또는 6A 중 어느 하나에 있어서, 상기 CDR-H2는 서열번호 36 내지 47인, ABP.
- [0621] **실시형태 8A:** 실시형태 1A 내지 7A 중 어느 하나에 있어서, 상기 ABP는 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 영역의 CDR-H1, 또는 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 영역의 CDR-H1에 대해 적어도 약 80% 동일성을 갖는 CDR-H1을 포함하는, ABP.
- [0622] **실시형태 9A:** 실시형태 8A에 있어서, 상기 CDR-H1은 카바트, 코티아, 카바트 + 코티아 또는 IMGT 넘버링 계획에 따라 동정된, ABP.
- [0623] **실시형태 10A:** 실시형태 8A 또는 9A 중 어느 하나에 있어서, 상기 CDR-H1은 서열번호 48 내지 54 및 58 내지 62인, ABP.
- [0624] **실시형태 11A:** 실시형태 1A 내지 10A 중 어느 하나에 있어서, 상기 ABP는 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 영역의 CDR-L3, 또는 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 영역의 CDR-L3에 대해 적어도 약 80% 동일성을 갖는 CDR-L3을 포함하는, ABP.
- [0625] **실시형태 12A:** 실시형태 11A에 있어서, 상기 CDR-L3은 카바트, 코티아 또는 IMGT 넘버링 계획에 따라 동정된, ABP.
- [0626] **실시형태 13A:** 실시형태 11A 또는 12A 중 어느 하나에 있어서, 상기 CDR-L3는 서열번호 63 내지 66인, ABP.
- [0627] **실시형태 14A:** 실시형태 1A 내지 13A 중 어느 하나에 있어서, 상기 ABP는 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 영역의 CDR-L2, 또는 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 영역의 CDR-L2에 대해 적어도 약 80% 동일성을 갖는 CDR-L2를 포함하는, ABP.
- [0628] **실시형태 15A:** 실시형태 14A에 있어서, 상기 CDR-L2은 카바트, 코티아 또는 IMGT 넘버링 계획에 따라 동정된,

ABP.

[0629] **실시형태 16A:** 실시형태 14A 또는 15A 중 어느 하나에 있어서, 상기 CDR-L2는 서열번호 67 내지 69인, ABP.

[0630] **실시형태 17A:** 실시형태 1A 내지 16A 중 어느 하나에 있어서, 상기 ABP는 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 영역의 CDR-L1, 또는 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 영역의 CDR-L1에 대해 적어도 약 80% 동일성을 갖는 CDR-L1을 포함하는, ABP.

[0631] **실시형태 18A:** 실시형태 17A에 있어서, 상기 CDR-L1은 카바트, 코티아 또는 IMGT 넘버링 계획에 따라 동정된, ABP.

[0632] **실시형태 19A:** 실시형태 17A 또는 18A 중 어느 하나에 있어서, 상기 CDR-L1은 서열번호 70 내지 72인, ABP.

[0633] **실시형태 20A:** 실시형태 1A 또는 19A 중 어느 하나에 있어서, 상기 ABP는 서열번호 4 내지 24로부터 선택된 V_H 영역을 포함하는, ABP.

[0634] **실시형태 21A:** 실시형태 1A 또는 20A 중 어느 하나에 있어서, 상기 ABP는 서열번호 25 내지 28로부터 선택된 V_L 영역을 포함하는, ABP.

[0635] **실시형태 22A:** 실시형태 1A 또는 21A 중 어느 하나에 있어서, 상기 TIGIT는 hTIGIT(서열번호 1), cTIGIT(서열번호 2) 및 mTIGIT(서열번호 3 또는 138)로부터 선택된, ABP.

[0636] **실시형태 23A:** 실시형태 1A 또는 22A 중 어느 하나에 있어서, 상기 ABP는 항체를 포함하는, ABP.

[0637] **실시형태 24A:** 실시형태 23A에 있어서, 상기 항체는 각각 본 개시내용의 표 5에 제공되는 바와 같은 MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20 또는 MAB21로부터 선택된 항체에 대해 제공되는 바와 같이 짹지어진 V_H 및 V_L 을 포함하는, ABP.

[0638] **실시형태 25A:** 실시형태 24A에 있어서, 상기 ABP는 각각 본 개시내용의 표 5에 제공되는 바와 같은 MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, MAB19, MAB20 또는 MAB21로부터 선택된 항체인, ABP.

[0639] **실시형태 26A:** 실시형태 23A 내지 25A 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 단클론성 항체인, ABP.

[0640] **실시형태 27A:** 실시형태 23A 내지 26A 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 키메라, 인간화 또는 인간 항체인, ABP.

[0641] **실시형태 28A:** 실시형태 1A 또는 27A 중 어느 하나에 있어서, 상기 ABP는 다중특이성인, ABP.

[0642] **실시형태 29A:** 실시형태 1A 또는 28A 중 어느 하나에 있어서, 상기 ABP는 항체 단편을 포함하는, ABP.

[0643] **실시형태 30A:** 실시형태 1A 또는 29A 중 어느 하나에 있어서, 상기 ABP는 대안의 스캐폴드를 포함하는, ABP.

[0644] **실시형태 31A:** 실시형태 1A 또는 30A 중 어느 하나에 있어서, 상기 ABP는 면역글로불린 불변 영역을 포함하는, ABP.

[0645] **실시형태 32A:** 실시형태 1A 또는 31A 중 어느 하나에 있어서, 상기 ABP는 IgA, IgD, IgE, IgG 또는 IgM으로부터 선택된 항체를 포함하는, ABP.

[0646] **실시형태 33A:** 실시형태 32A에 있어서, 상기 ABP는 IgG4, IgG1, IgG2 또는 IgG3으로부터 선택된 IgG를 포함하는, ABP.

[0647] **실시형태 34A:** 실시형태 1A 또는 33A 중 어느 하나에 있어서, 상기 ABP는 약 20nM 미만의 친화도로 hTIGIT(서열번호 1)에 결합하는, ABP.

[0648] **실시형태 35A:** 실시형태 1A 또는 34A 중 어느 하나에 있어서, 상기 ABP는 약 200nM 미만의 친화도로 cTIGIT(서열번호 2)에 결합하는, ABP.

[0649] **실시형태 36A:** 실시형태 1A 또는 35A 중 어느 하나에 있어서, 상기 ABP는 약 200nM 미만의 친화도로 mTIGIT(서열번호 3 또는 서열번호 138)에 결합하는, ABP.

- [0650] **실시형태 37A:** 실시형태 1A 내지 36A 중 어느 하나의 ABP를 암호화하는 단리된 폴리뉴클레오타이드, 이의 V_H 또는 V_L , 또는 이의 항원-결합 부분.
- [0651] **실시형태 38A:** 실시형태 37A의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터.
- [0652] **실시형태 39A:** 실시형태 38A의 벡터를 포함하는 숙주 세포.
- [0653] **실시형태 40A:** 임의의 실시형태 1A 내지 36A의 ABP를 생성하는 방법으로서, 실시형태 39A의 숙주 세포에서 ABP를 발현시키는 단계 및 상기 발현된 ABP를 단리시키는 단계를 포함하는, 방법.
- [0654] **실시형태 41A:** 임의의 실시형태 1A 내지 36A의 ABP를 포함하는 약제학적 조성물.
- [0655] **실시형태 42A:** 실시형태 41A에 있어서, 상기 약제학적 조성물 중의 ABP의 양은 대상체에서 (a) 효과기 T 세포 활성을 증가시키거나; (b) 세포용해 T 세포 활성을 증가시키거나; (c) NK 세포 활성을 증가시키거나; (d) TIGIT-매개 신호전달을 저해하거나; (e) TIGIT에 대한 CD155 및 또는 CD112의 결합을 저해하거나 또는 차단하거나; 또는 (f) (a) 내지 (e)의 임의의 조합에 충분한, 약제학적 조성물.
- [0656] **실시형태 43A:** 임의의 실시형태 41A 내지 42A에 있어서, PD-1을 길항하는 항체를 더 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0657] **실시형태 44A:** 대상체에게 임의의 실시형태 1A 내지 36A의 유효량의 ABP 또는 임의의 실시형태 41A 내지 43A의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 병태의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법.
- [0658] **실시형태 45A:** 실시형태 44A에 있어서, 상기 질환 또는 병태는 암 또는 바이러스 감염인, 방법.
- [0659] **실시형태 46A:** 대상체에게 임의의 실시형태 1A 내지 36A의 유효량의 ABP 또는 임의의 실시형태 41A 내지 43A의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 면역 반응의 조절이 필요한 대상체에서 면역 반응을 조절하는 방법.
- [0660] **실시형태 47A:** 임의의 실시형태 44A 내지 46A에 있어서, 대상체에게 1종 이상의 추가적인 치료제를 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0661] **실시형태 48A:** 실시형태 47A에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 PD-1 길항제 항체, 화학요법, 면역조절제 및 방사선으로부터 선택되는, 방법.
- [0662] **실시형태 49A:** 실시형태 47A에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 면역 세포의 저해 수용체 또는 이의 리간드의 신호전달을 차단하는 면역조절제인, 방법.
- [0663] **실시형태 50A:** 실시형태 49A에 있어서, 상기 저해 수용체 또는 이의 리간드는 CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Tim3, 뉴리틴, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-R, KIR, 및 이들의 조합으로부터 선택된, 방법.
- [0664] **실시형태 51A:** 실시형태 48A에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 면역 세포의 자극 수용체에 대한 작용제인 면역 자극제인, 방법.
- [0665] **실시형태 52A:** 실시형태 51A에 있어서, 면역 세포의 상기 자극 수용체는 OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, CD83 리간드, 및 이들의 조합으로부터 선택된, 방법.
- [0666] **실시형태 53A:** 실시형태 48A에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 사이토카인인 면역자극제인, 방법.
- [0667] **실시형태 54A:** 실시형태 53A에 있어서, 상기 사이토카인은 IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, 및 이들의 조합으로부터 선택된, 방법.
- [0668] **실시형태 55A:** 실시형태 48A에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 항암 바이러스인 면역자극제인, 방법.
- [0669] **실시형태 56A:** 실시형태 55A에 있어서, 상기 항암 바이러스는 단순포진바이러스, 수포성 구내염 바이러스, 아데노바이러스, 뉴캐슬병바이러스, 백시니아 바이러스, 마라바 바이러스, 및 이들의 조합으로부터 선택된, 방법.
- [0670] **실시형태 57A:** 실시형태 48A에 있어서, 상기 면역조절제는 키메라 항원 수용체를 발현시키는 T 세포를

포함하는, 방법.

[0671] **실시형태 58A:** 실시형태 48A에 있어서, 상기 면역조절체는 이중 또는 다중특이성 T 세포 관련 항체를 포함하는, 방법.

[0672] **실시형태 59A:** 실시형태 48A에 있어서, 상기 면역조절체는 항-TGF- β 항체, TGF- β 트랩, 또는 이들의 조합인, 방법.

[0673] **실시형태 60A:** 실시형태 48A에 있어서, 상기 면역조절체는 암-관련 항원에 대한 백신을 포함하는, 방법.

[0674] **실시형태 61A:** TIGIT의 리간드와 TIGIT의 상호작용을 저해할 수 있는 ABP에 대한 선별 방법으로서, (a) TIGIT 및 TIGIT의 리간드를 포함하는 샘플을 임의의 실시형태 1A 내지 36A의 ABP와 접촉시키는 단계, 및 (b) 상기 ABP의 부재 하에 TIGIT에 대한 TIGIT의 상기 리간드의 상기 결합에 비해, TIGIT에 대한 TIGIT의 리간드의 결합이 상기 ABP의 존재 하에서 감소되는지의 여부를 결정하는 단계를 포함하는, 선별 방법.

실시예

[0676] 다음은 본 발명의 방법 및 조성물의 예이다. 본 명세서에 제공된 일반적 설명을 고려하여 다양한 다른 실시형태가 실행될 수 있다는 것이 이해된다.

실시예 1: TIGIT 항원-결합 단백질의 선택

[0678] 일반적으로, 예를 들어, WO2009036379; WO2010105256; WO2012009568; 및 문헌[Xu et al., *Protein Eng. Des. Sel.*, 2013, 26:663-670](각각 그의 전문이 참고로 포함됨)에서 기재되는 바와 같이, 그리고 더 구체적으로는 이하에 제공하는 바와 같이 IgG 형식으로 효모 세포의 표면 상에 발현되고 나타나는 인간 항체의 합성 라이브러리로부터 TIGIT ABP를 선택하였다. 재조합 라이브러리로부터 단리시킨 ABP의 서열 및 특징을 표 5에 제공한다.

[0679] 각각의 대략 10^9 개 다양성의 8개의 미경험 인간 합성 효모 라이브러리를 각각 전문이 참고로 포함되는 WO2009036379; WO2010105256; WO2012009568; 및 문헌[Xu et al., *Protein Eng. Des. Sel.*, 2013, 26:663-670]에 기재한 바와 같이 증식시켰다. 처음 2라운드의 선택에 대해, 밀테니 MACS(Miltenyi MACS)(등록상표) 시스템을 이용하는 자기 비드 분류 기법을 문헌[Siegel et al., *J. Immunol. Meth.*, 2004, 286:141-153]에 기재한 바와 같이 수행하였다. 간략하게, 효모 세포(대략 10^{10} 개 세포/라이브러리)를 FACS 세척 완충제(인산염 완충식염수(PBS)/0.1% 소 혈청 알부민(BSA)) 중에서 바이오틴일화된 TIGIT-Fc 항원과 함께 인큐베이션시켰다. 50mL 빙랭 세척 완충제로 1회 세척한 후에, 세포 펠렛을 40mL 세척 완충제 중에서 재현탁시키고, 500 μ L 스트렙타비딘 마이크로비즈(MicroBeads)(상표명)(밀테니 바이오텍(Miltenyi Biotec))를 효모에 첨가하고 나서, 15분 동안 4°C에서 인큐베이션시켰다. 다음에, 효모를 펠렛화하고 나서, 5mL 세척 완충제 중에서 재현탁시키고, 밀테니 LS 칼럼 상에 장입시켰다. 5 mL를 장입시키고 나서, 칼럼을 3mL FACS 세척 완충제로 3회 세척하였다. 이어서, 칼럼을 자기장으로부터 제거하고 나서, 효모를 5mL의 성장 배지로 용리시키고, 이어서, 밤새 성장시켰다. 유세포 분석을 이용하여 다음 라운드의 분류를 수행하였다. 대략 1×10^8 개의 효모를 펠렛화하고 나서, 세척 완충제로 3회 세척하고, 실온에서 평형 조건 하에 바이오틴일화된 TIGIT-Fc 융합 항원의 농도를 감소시키면서(100에서 1nM로) 인큐베이션시켰다. 이어서, 효모를 2회 세척하고 나서, LC-FITC(1:100 희석) 및 SA-633(1:500 희석) 또는 EA-PE(1:50 희석) 2차 시약 중 하나로 15분 동안 4°C에서 염색하였다. 빙랭 세척 완충제로 2회 세척한 후에, 세포 펠렛을 0.4mL 세척 완충제 중에서 재현탁시키고, 스트레이너-캡핑된 분류관에 옮겼다. FACS ARIA 분류기(BD 바이오사이언시즈(BD Biosciences))를 이용하여 분류를 수행하였고, 배경 대조군에 대해 특정 결합체를 선택하도록 분류 케이트를 부여하였다. CHO 세포로부터 가용성 막 단백질을 이용하여 비특이적 결합체의 수를 감소시키기 위해 후속적 선택 라운드를 사용하였고(WO2014179363 및 문헌[Xu et al., *Protein Eng. Des. Sel.*, 2013, 26:663-670] 참조, 각각 전문이 참고로 포함됨), TIGIT-Fc 항원을 이용하여 TIGIT에 대해 개선된 친화도를 갖는 결합체를 동정하였다. 최종 분류 라운드 후에, 효모를 플레이팅하고, 특성규명을 위해 그리고 친화도 성숙을 위한 클론의 지명을 위해 개개 콜로니를 선별하였다.

실시예 2: 친화도 성숙

[0681] 3가지 성숙 전략을 이용하여 미경험 클론의 최적화를 수행하였다: 경쇄 다양화; CDR-H1 및 CDR-H2의 다양화; 및 VH 돌연변이 유발의 수행.

[0682] 경쇄 다양화 미경험 산출물로부터 중쇄 플라스미드를 추출하였고(상기 기재), 1×10^6 개의 다양성을 갖는 경쇄

라이브러리 내로 형질전환시켰다. 각각의 라운드에 대해 10nM 또는 1nM 바이오틴일화된 TIGIT-Fc 항원을 이용하여 1 라운드의 MACS 분류 및 2 라운드의 FACS 분류에 의해 상기 기재한 바와 같이 선택을 수행하였다.

[0683] *CDR-H1 및 CDR-H2 선택*: 경쇄 다양화 절차로부터 선택된 클론으로부터의 CDR-H3을 1×10^8 가지의 다양성의 CDR-H1 및 CDR-H2 변이체를 갖는 사전에 만든 라이브러리 내로 재조합하고 나서, 단량체 HIS-TIGIT 항원을 이용하여 선택을 수행하였다. 실온에서 평형 조건 하에 바이오틴일화된 HIS-TIGIT 항원(100에서 1nM로)의 감소된 농도를 이용함으로써 친화도 압력을 적용하였다.

[0684] *V_Hmut 선택*: CDR-H1 및 CDR-H2 선택 절차로부터 얻은 클론에 중쇄의 오류 유발 PCR-기반 돌연변이유발을 통해 친화도 성숙의 추가적인 라운드를 실시하였다. 일반적으로 상기 기재한 바와 같은 항원으로서 HIS-TIGIT를 이용하였지만, 모든 선택 라운드에 대해 사용하는 FACS 분류의 첨가에 의해 선택을 수행하였다.

실시예 3: 항체 생성 및 정제

[0685] 추가 특성규명을 위해 충분한 양의 선택 항체를 생성하기 위해, 효모 클론을 포화까지 성장시키고, 이어서, 진탕시키면서 30°C에서 48시간 동안 유도하였다. 유도 후에, 효모 세포를 펠렛화하고, 정제를 위해 상청액을 채취하였다. 단백질 A 칼럼을 이용하여 IgG를 정제하고 나서, 아세트산, pH 2.0을 이용하여 용리시켰다. 파파인 분해에 의해 Fab 단편을 생성하고 나서, 카파셀렉트(KappaSelect)(등록상표)(GE 헬스케어 라이프사이언스(GE Healthcare LifeSciences))로 정제하였다.

[0687] 제조업자의 프로토콜(써모 피셔(Thermo Fisher))에 따른 Expi293 세포의 일시적 형질감염, CHO 세포의 일시적 형질감염 또는 CHO 세포의 안정한 발현에 의해 항체를 또한 생성하였다. 단백질 A 크로마토그래피에 의해 항체를 정제하였다.

표 5

TIGIT ABP의 서열 및 생식계열(GL).

| Ab | VH GL | CDR- H1 ¹ | CDR- H2 ² | CDR- H3 ³ | VH 단백질 | VL GL | CDR- L1 ⁴ | CDR- L2 ⁵ | CDR- L3 ⁶ | VL 단백질 |
|---------------|------------|------------------------------------|--|---|--|------------|-------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---|
| MAB1- IgG4 | VH4- 39 | GSITSS SYYWG (서열번호 48) | SIYY'S GATFY NPSLK (서열번호 36) | ARDAN YYGSA WAFDP (서열번호 29) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGGSITSSYYVGWIRQP PGKGLEWIGSIYSSGATFYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARDANY YGSAWAFDPWGQQGTLTVSS (서열번호 4) | VK3- 11 | RASQS VSSYL A (서열번호 70) | DASNR LPT (서열번호 67) | QQHFN LPT (서열번호 63) | EIVLTQSPATLSLSP GERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASN RAT GIPARFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAVY YCQQHFNLPFGGG TKVEIK (서열번호 25) |
| MAB2- IgG4 | VH4- 39 | GSISS KYYW G (서열번호 49) | SIYY'S GSTFY NPSLK (서열번호 37) | ARDAN YYGSA WAFDP (서열번호 29) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGGSITSSYYVGWIRQP PGKGLEWIGSIYSSGATFYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARDANY YGSAWAFDPWGQQGTLTVSS (서열번호 5) | VK3- 11 | RASQS VSSYL A (서열번호 70) | DASNR LPT (서열번호 67) | QQHFN LPT (서열번호 63) | EIVLTQSPATLSLSP GERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASN RAT GIPARFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAVY YCQQHFNLPFGGG TKVEIK (서열번호 25) |
| MAB3- IgG4 | VH4- 39 | GSISS SHYWG (서열번호 50) | SIYY'S GSTFY NPSLK (서열번호 37) | ARDAN YYGSA WAFDP (서열번호 29) | QLQLQESGPGLVKPSETLSLT CTVSGGSITSSYYVGWIRQP PGKGLEWIGSIYSSGATFYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARDANY YGSAWAFDPWGQQGTLTVSS (서열번호 6) | VK3- 11 | RASQS VSSYL A (서열번호 70) | DASNR LPT (서열번호 67) | QQHFN LPT (서열번호 63) | EIVLTQSPATLSLSP GERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASN RAT GIPARFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAVY YCQQHFNLPFGGG TKVEIK (서열번호 25) |

[0688]

| | | | | | | | | | | |
|-----------|--------|----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---|--------|----------------------------|-----------------------|--------------------------|--|
| MAB4-IgG4 | VH4-39 | GSISSST SHYWG (서열번호 50) | SIYYS GSTFY NPSLK S (서열번호 37) | ARDAN YYGG AWAFAF DP (서열번호 30) | QLQLQESGPGLVKPKSETLSLT CTVSGGSISSTSHTYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYSSGTYFNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARDANY YGGAWAFDPWGQGTIVTVSS (서열번호 7) | VK3-11 | RASQS VSSYL A (서열번호 70) | DASNR AT (서열번호 67) | QQHFN LPT (서열번호 63) | EIVLTQSPATLSLSP GERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNAT GIPARFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAVY YCQQQHFNLPTFQGGG TKVEIK (서열번호 25) |
| MAB5-IgG4 | VH4-39 | GSISSST SHYWG (서열번호 50) | SIYYS GSTFY NPSLK G (서열번호 38) | ARDAN YYGSA WAFTPDP (서열번호 29) | QLQLQESGPGLVKPKSETLSLT CTVSGGSISSTSHTYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYSSGTYFNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARDANY YGSAWAFDPWGQGTIVTVSS (서열번호 8) | VK3-11 | RASQS VSSYL A (서열번호 70) | DASNR AT (서열번호 67) | QQHFN LPT (서열번호 63) | EIVLTQSPATLSLSP GERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNAT GIPARFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAVY YCQQQHFNLPTFQGGG TKVEIK (서열번호 25) |
| MAB6-IgG4 | VH4-39 | GSIESG SYVWG (서열번호 51) | SIYYS GGTYY NPSLK S (서열번호 39) | ARDGV LTLNK RSFDI (서열번호 31) | QLQLQESGPGLVKPKSETLSLT CTVSGGSIESGYYWWGWRQ PGKGLEWIGSIYSSGTYYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARDGVLT LNKRSFEDIWGQGTMVTVSS (서열번호 9) | VK3-20 | RASQS VSSY LA (서열번호 71) | GASSR AT (서열번호 68) | QQHTV RPPLT (서열번호 64) | EIVLTQSPATLSLSP GERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRA TGIPDRFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAV YCQQQHTVRPPLTF GGGTKVEIK (서열번호 26) |
| MAB7-IgG4 | VH4-31 | GSIESG VYYW G (서열번호 52) | SIYYS GSTYY NPSLK S (서열번호 40) | ARDGV LTLNK RSFDI (서열번호 31) | QVQLQESGPGLVKPKSETLSLT CTVSGGSIESGVYYWWGWRQ PPGKGLEWIGSIYSSGTYYNP PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL LSSVTAADTAVYYCARDGVL TLNKRSEDIWGQGTMVTVSS (서열번호 10) | VK3-20 | RASQS VSSY LA (서열번호 71) | GASSR AT (서열번호 68) | QQHTV RPPLT (서열번호 64) | EIVLTQSPATLSLSP GERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRA TGIPDRFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAV YCQQQHTVRPPLTF GGGTKVEIK |

[0689]

| | | | | | | | | | | |
|------------|--------|---------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--|--------|----------------------------|-----------------------|--------------------------|--|
| | | | | | | | | | | (서열번호 26) |
| MAB8-IgG4 | VH4-39 | GSIASG SYYWG (서열번호 53) | SIYYS GQTYY NPSLK S (서열번호 41) | ARDGV LTLNK RSFDI (서열번호 31) | QLQLQESGPGLVKPKSETLSLT CTVSGGSISLASYWWGWRQ PGKGLEWIGSIYSSGTYVNN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL LSSVTAADTAVYYCARDGVL TLNKRSEDIWGQGTMVTVSS (서열번호 11) | VK3-20 | RASQS VSSY LA (서열번호 71) | GASSR AT (서열번호 68) | QQHTV RPPLT (서열번호 64) | EIVLTQSPATLSLSP GERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRA TGIPDRFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAV YCQQQHTVRPPLTF GGGTKVEIK (서열번호 26) |
| MAB9-IgG4 | VH4-31 | GSIESG LYVWG (서열번호 54) | SIYYS GSTYY NPSLK S (서열번호 40) | ARDGV LTLNK RSFDI (서열번호 31) | QVQLQESGPGLVKPKSETLSLT CTVSGGSIESGLYYWWGWRQ PGKGLEWIGSIYSSGTYVNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARDGVL TLNKRSEDIWGQGTMVTVSS (서열번호 12) | VK3-20 | RASQS VSSY LA (서열번호 71) | GASSR AT (서열번호 68) | QQHTV RPPLT (서열번호 64) | EIVLTQSPATLSLSP GERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRA TGIPDRFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAV YCQQQHTVRPPLTF GGGTKVEIK (서열번호 26) |
| MAB10-IgG4 | VH4-31 | GSIESG LYVWG (서열번호 54) | SIYYS GSTYY NPSLK S (서열번호 40) | ARDGV LALNK RSFDI (서열번호 32) | QVQLQESGPGLVKPKSETLSLT CTVSGGSIESGLYYWWGWRQ PGKGLEWIGSIYSSGTYVNP SLKSRATISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARDGVL A LNKRSFEDIWGQGTMVTVSS (서열번호 13) | VK3-20 | RASQS VSSY LA (서열번호 71) | GASSR AT (서열번호 68) | QQHTV RPPLT (서열번호 64) | EIVLTQSPATLSLSP GERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRA TGIPDRFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAV YCQQQHTVRPPLTF GGGTKVEIK (서열번호 26) |

[0690]

| | | | | | | | | | | |
|------------|--------|---------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--|--------|----------------------------|-----------------------|--------------------------|--|
| MAB11-IgG4 | VH4-31 | GSIESG LYVWG (서열번호 54) | SIYYS GSTYY NPSLK S (서열번호 40) | ARDGV LALNK RSFDI (서열번호 32) | QVQLQESGPGLVKPKSETLSLT CTVSGGSIESGLYYWWGWRQ PGKGLEWIGSIYSSGTYVNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARDGVL A LNKRSFEDIWGQGTMVTVSS (서열번호 14) | VK3-20 | RASQS VSSY LA (서열번호 71) | GASSR AT (서열번호 68) | QQHTV RPPLT (서열번호 64) | EIVLTQSPATLSLSP GERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRA TGIPDRFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAV YCQQQHTVRPPLTF GGGTKVEIK (서열번호 26) |
| MAB12-IgG4 | VH4-31 | GSIESG LYVWG (서열번호 54) | SIYYS GSTYY NPSLK S (서열번호 40) | ARDGV LALNK RSFDI (서열번호 32) | QVQLQESGPGLVKPKSETLSLT CTASGGSIIESGLYYWWGWRQ PGKGLEWIGSIYSSGTYVNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARDGVL A LNKRSFEDIWGQGTMVTVSS (서열번호 15) | VK3-20 | RASQS VSSY LA (서열번호 71) | GASSR AT (서열번호 68) | QQHTV RPPLT (서열번호 64) | EIVLTQSPATLSLSP GERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRA TGIPDRFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAV YCQQQHTVRPPLTF GGGTKVEIK (서열번호 26) |
| MAB13-IgG4 | VH1-46 | YTFGN YYMH (서열번호 58) | IINPSL GLTSY AQKFQ G (서열번호 42) | ARGGR TTWIG AFDI (서열번호 33) | QVQLVQSGAEGVKKPGAVKV SCKASGYTFGNYYMHWRQ APGOGLEWMGHNPSLGLTSY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARGG RTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS (서열번호 16) | VK3-15 | RASQS VSSNL A (서열번호 72) | GASTR | QQYVV WPPLT (서열번호 65) | EIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSV SSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRAT GIPARFSGSGSGTDF TLTISSLQSEDFAVY YCQQQVWWPPLTF GGGTKVEIK (서열번호 27) |
| MAB14-IgG4 | VH1-46 | YTFPA YYMH (서열번호 59) | IINPSL GLTSY AQKFQ G (서열번호 42) | ARGGR TTWIG AFDI (서열번호 33) | QVQLVQSGAEGVKKPGAVKV SCKASGYTFGNYYMHWRQ APGOGLEWMGHNPSLGLTSY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARGG RTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS (서열번호 17) | VK3-15 | RASQS VSSNL A (서열번호 72) | GASTR | QQYVV WPPLT (서열번호 65) | EIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSV SSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRAT GIPARFSGSGSGTDF TLTISSLQSEDFAVY YCQQQVWWPPLTF GGGTKVEIK |

[0691]

| | | | | | | | | | | |
|------------|--------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|--------|----------------------------|-----------------------|--------------------------|---|
| | | | | (서열번호 17) | | | | (서열번호 27) | | |
| MAB15-IgG4 | VH1-46 | YTFRE YYMH (서열번호 60) | IINPSIG LTSYA RKFQG (서열번호 43) | ARGGR TTWIG AFDI (서열번호 33) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFREYYMHWVRQ APGQGLEWMGIINPSIGLTSY ARKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARGG RTTWIGAFDIWGGQTMVTVS S (서열번호 18) | VK3-15 | RASQS VSSNL A (서열번호 72) | GASTR AT (서열번호 69) | QQYVV WPPLT (서열번호 65) | EIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSV SSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRAT GIPARFSGSGSGTEF TLTISSLQSEDFAVY YCQQYVWVWPPLTF GGGTKVEIK (서열번호 27) |
| MAB16-IgG4 | VH1-46 | YTFRE YYMH (서열번호 60) | IINPSIG LTSYA RKFQG (서열번호 43) | ARGGR TTWIG ALDI (서열번호 34) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFREYYMHWVRQ APGQGLEWMGIINPSIGLTSY ARKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARGG RTTWIGALDIWGGQTMVTVS S (서열번호 19) | VK3-15 | RASQS VSSNL A (서열번호 72) | GASTR AT (서열번호 69) | QQYVV WPPLT (서열번호 65) | EIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSV SSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRAT GIPARFSGSGSGTEF TLTISSLQSEDFAVY YCQQYVWVWPPLTF GGGTKVEIK (서열번호 27) |
| MAB17-IgG4 | VH1-46 | YTFPA YYIH (서열번호 61) | IINPSL GLTSY ARKFQG (서열번호 44) | ARGGR TTWIG ALDI (서열번호 34) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFPAAVYHWWRQA PGQGLEWMGIINPSLGLTSY RKFQGRVTMTRDTSTSTVY ELSSALRSEDTAVYYCARGG RTTWIGAFDIWGGQTMVTVS S (서열번호 20) | VK3-15 | RASQS VSSNL A (서열번호 72) | GASTR AT (서열번호 69) | QQYVV WPPLT (서열번호 65) | EIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSV SSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRAT GIPARFSGSGSGTEF TLTISSLQSEDFAVY YCQQYVWVWPPLTF GGGTKVEIK (서열번호 27) |

[0692]

| | | | | | | | | | | |
|------------|--------|--------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--|--------|----------------------------|-----------------------|--------------------------|---|
| MAB18-IgG4 | VH1-46 | YTFPA YYMH (서열번호 59) | IINPSL GLTSY ARKFQG (서열번호 44) | TTWIG AFDI (서열번호 33) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFPAAVYHWWRQ APGQGLEWMGIINPSLGLTSY ARKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARGG RTTWIGALDIWGGQTMVTVS S (서열번호 21) | VK3-15 | RASQS VSSNL A (서열번호 72) | GASTR AT (서열번호 69) | QQYVV WPPLT (서열번호 65) | EIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSV SSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRAT GIPARFSGSGSGTEF TLTISSLQSEDFAVY YCQQYVWVWPPLTF GGGTKVEIK (서열번호 27) |
| MAB19-IgG4 | VH1-46 | YTFTSH YMIG (서열번호 62) | VINPS MGATS YAQKF QG (서열번호 45) | ARLHV SGSYY PAYLD Y (서열번호 35) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSHYMGWVRQ APGQGLEWMGIINPSMGATS YAQKFQGRVTMTRDTSTVY YMELSSLRSEDTAVYYCARL HVSGSYYYPAYLDYWGQGTM VTVSS (서열번호 22) | VK3-15 | RASQS VSSNL A (서열번호 72) | GASTR AT (서열번호 69) | QQYIV FPWT (서열번호 66) | EIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSV SSNLAWYQQKPGQ APRHLIYGASTRAT GIPARFSGSGSGTEF TLTISSLQSEDFAVY YCQQYIVEFPWTFGG GTKVEIK (서열번호 28) |
| MAB20-IgG4 | VH1-46 | YTFTSH YMIG (서열번호 62) | IINPSM GATSY AQKFQ G (서열번호 46) | ARLHV SGSYY PAYLD Y (서열번호 35) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSHYMGWVRQ APGQGLEWMGIINPSMGATS YAQKFQGRVTMTRDTSTVY YMELSSLRSEDTAVYYCARL HVSGSYYYPAYLDYWGQGTM VTVSS (서열번호 23) | VK3-15 | RASQS VSSNL A (서열번호 72) | GASTR AT (서열번호 69) | QQYIV FPWT (서열번호 66) | EIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSV SSNLAWYQQKPGQ APRHLIYGASTRAT GIPARFSGSGSGTEF TLTISSLQSEDFAVY YCQQYIVEFPWTFGG GTKVEIK (서열번호 28) |
| MAB21-IgG4 | VH1-46 | YTFTSH YMIG (서열번호 62) | IINPSM GATSY TQKFR G (서열번호 47) | ARLHV SGSYY PAYLD Y (서열번호 35) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSHYMGWVRQ APGQGLEWMGIINPSMGATS YTQKFQGRVTMTRDTSTVY YMELSSLRSEDTAVYYCARL HVSGSYYYPAYLDYWGQGTM VTVSS | VK3-15 | RASQS VSSNL A (서열번호 72) | GASTR AT (서열번호 69) | QQYIV FPWT (서열번호 66) | EIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSV SSNLAWYQQKPGQ APRHLIYGASTRAT GIPARFSGSGSGTEF TLTISSLQSEDFAVY YCQQYIVEFPWTFGG GTKVEIK (서열번호 28) |

[0693]

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|-----------|--|--|--|-----------|
| | | | | (서열번호 24) | | | | (서열번호 28) |
|--|--|--|--|-----------|--|--|--|-----------|

1 코티아와 카바트 넘버링 시스템 둘 다에 의해 정해지는 CDR-H1을 포함함(넘버링 시스템 둘 다의 경계를 포함).

2 카바트 넘버링 시스템에 따른.

3 IMGT 넘버링 시스템에 따른.

4 카바트 및 코티아 넘버링 시스템에 따른.

5 카바트 및 코티아 넘버링 시스템에 따른.

6 카바트, 코티아, 및 IMGT 넘버링 시스템에 따른.

[0694]

[0695] 실시예 4: 항체 특성규명

ForteBio K_D 측정: 재조합 단량체 인간, 마우스(서열번호 3), 사이노몰거스 원숭이 TIGIT에 대한 항체의 정량적 결합을 *ForteBio*(등록상표)를 이용하는 생체충 간섭측정(BLI)을 이용하여 측정하였다. 선택 항체의 친화도 측정을 전문이 참고로 포함된 일반적으로 문헌[Estep et al., Mabs, 2013, 5:270-278]에 기재한 바와 같이 수행하였다. AHQ 센서 상에 IgG 온-라인을 부하함으로써 *ForteBio* 친화도 측정을 수행하였다. 분석 완충제 중에서 30 분 동안 센서를 오프-라인으로 평형 상태로 만들고, 이어서, 기준 확립을 위해 60초 동안 온-라인을 모니터링하였다. IgG가 부하된 센서를 3분 동안 단일 농도의 항원(100nM)에 노출시켰다. 그 뒤에 그들을 오프-속도 측정을 위해 3분 동안 분석 완충제에 옮겼다. 1:1 결합 모델을 이용하여 역학을 분석하였다. 단일 농도의 인간, 사이노몰거스 원숭이 및 마우스(서열번호 3) TIGIT에 결합하는 항체에 대한 K_D 측정의 요약을 이하의 표 6에 나타낸다.

[0697]

MSD-SET K_D 측정: 단량체 재조합 인간 및 사이노몰거스 원숭이 TIGIT에 결합하는 선택 항체의 용액 평형 친화도 측정을 일반적으로 앞서 기재한 바와 같이 수행하였다. 전문이 참고로 포함된 문헌[Estep et al., 참고 참조]. 간략하게, 용액 평형 적정(solution equilibrium titrations: SET)을 10 내지 100pM에서 일정하게 유지한 항원(TIGIT 단량체)을 이용하여 PBS + 0.1% 무 IgG BSA(PBSF) 중에서 수행하고 나서, 10pM 내지 10nM에서 시작해서 Fab 또는 mAb의 3 내지 5배 연속 희석물과 함께 인큐베이션시켰다. 항체(PBS 중의 20nM)를 표준 결합 MSD-ECL 플레이트 상에 밤새 4°C에서 또는 30분 동안 실온에서 코팅시켰다. 이어서, 플레이트를 BSA에 의해 30분 동안 700rpm에서 진탕시키면서 차단시킨 후, 세척 완충제(PBSF + 0.05% 트윈(Tween) 20)로 3회 세척하였다. SET 샘플을 적용하고, 700rpm에서 진탕시키면서 150s 동안 플레이트 상에서 인큐베이션시킨 다음, 1회 세척하였다. 플레이트 상에서 포획한 항원을 PBSF 중에서 3분 동안 플레이트 상에서 인큐베이션에 의해 250ng/ml 세포태그-표지 스트렙타비딘을 이용하여 검출하였다. 플레이트를 세척 완충제로 3회 세척하고, 이어서, 계면활성제와 함께 1x 판독 완충제 T를 이용하여 MSD 섹터 이미저(Sector Imager) 2400 기기 상에서 판독하였다. 무 항원 백분율을 프리즘에서 적정된 항체의 함수로서 플로팅하고, K_D 를 추출하기 위해 이차방정식에 적합화시켰다. 전체적으로 개선하기 위해, 액체 조절 로봇을 SET 샘플 제조를 포함하는 MSD-SET 실험 내내 사용하였다.

표 6

인간, 사이노, 및 마우스(서열번호 3) TIGIT에 대한 K_D 측정

| 항체 | ForteBio K_D (M) 인간 TIGIT His | ForteBio K_D (M) 사이노 TIGIT His | ForteBio K_D (M) 마우스 TIGIT His | MSD-SET K_D (M) 인간 TIGIT His | MSD-SET K_D (M) 사이노 TIGIT His |
|-------|--|---|---|---|--|
| MAB1 | 5.24E-10 | 2.64E-09 | N.B. | 5.40E-11 | 3.20E-10 |
| MAB2 | 4.57E-10 | 1.57E-09 | N.B. | 2.50E-11 | 2.30E-10 |
| MAB3 | 3.32E-10 | 8.02E-10 | N.B. | 8.10E-12 | 3.50E-11 |
| MAB4 | 2.46E-10 | 3.69E-10 | N.B. | 5.00E-12 | 1.50E-11 |
| MAB5 | 1.96E-10 | 8.98E-10 | N.B. | 4.90E-12 | 4.60E-11 |
| MAB6 | 3.11E-09 | 1.75E-08 | N.B. | N.D | N.D |
| MAB7 | 2.54E-09 | P.F. | N.B. | N.D | N.D |
| MAB8 | 3.13E-09 | 2.58E-08 | N.B. | N.D | N.D |
| MAB9 | 2.83E-09 | 9.35E-09 | N.B. | N.D | N.D |
| MAB10 | 1.71E-09 | 6.55E-09 | P.F. | 1.10E-10 | N.D |
| MAB11 | 2.47E-09 | 8.14E-09 | N.B. | 1.50E-10 | N.D |
| MAB12 | 2.35E-09 | 6.57E-09 | P.F. | 5.60E-11 | N.D |
| MAB13 | 1.44E-09 | N.B. | N.B. | 4.00E-10 | N.D |
| MAB14 | 1.23E-09 | N.B. | N.B. | 3.80E-10 | N.D |
| MAB15 | 5.26E-10 | 7.94E-08 | N.B. | 2.10E-10 | N.D |
| MAB16 | 3.78E-10 | 7.04E-08 | N.B. | 7.00E-11 | N.D |
| MAB17 | 4.29E-10 | 1.10E-07 | N.B. | 4.10E-11 | N.D |
| MAB18 | 4.48E-10 | 7.20E-08 | N.B. | N.D | N.D |
| MAB19 | P.F. | N.B. | N.B. | N.D | N.D |
| MAB20 | P.F. | N.B. | N.B. | 3.00E-11 | N.D |
| MAB21 | P.F. | N.B. | N.B. | 8.00E-11 | N.D |

N.B.: 비-결합제 또는 약한 결합제

P.F.: 불량한 적합화(1:1 적합화 모델에 기반하여 보고 가능하지 않은 K_D 를 갖는 양호한 결합 반응)

N.D.: MSD 친화도 측정은 수행하지 않았다

[0698]

실시예 5: TIGIT 리간드의 차단 평가

[0700]

세포 표면 TIGIT 결합 분석을 이용함으로써 정량적 리간드 차단 연구를 수행하였다. 인간 TIGIT 발현 Jurkat 세포에 대한 형광 표지된 PVR-Fc 또는 PVRL2-Fc의 결합을 유세포 분석에 의해 측정하였다. PVR-Fc 또는 PVRL2-Fc 결합을 차단하고, 표 7에 나타낸 IC_{50} 값을 결정하는 각각의 항체 능력을 측정하기 위해 각각의 시험 항체의 연속 희석물을 TIGIT Jurkat 세포와 함께 인큐베이션시켰다.

표 7

항체 패널에 대한 리간드 차단 IC₅₀ 값

| 항체 | PVR IC ₅₀ (nM) | PVRL2 IC ₅₀ (nM) |
|------------|---------------------------|-----------------------------|
| MAB1-IgG4 | 2.2 | 1.4 |
| MAB2-IgG4 | 2.3 | 1.3 |
| MAB3-IgG4 | 1.6 | 1.2 |
| MAB4-IgG4 | 1.9 | 1.6 |
| MAB5-IgG4 | 1.7 | 1.4 |
| MAB6-IgG4 | 3.2 | 1.4 |
| MAB7-IgG4 | 2.6 | 2 |
| MAB8-IgG4 | 2.9 | 1.2 |
| MAB9-IgG4 | 1.9 | 1.1 |
| MAB10-IgG4 | 3.3 | 1 |
| MAB11-IgG4 | 2 | 1.2 |
| MAB12-IgG4 | 1.7 | 1.2 |
| MAB13-IgG4 | 2.1 | 1.8 |
| MAB14-IgG4 | 2.6 | 1.6 |
| MAB15-IgG4 | 2.2 | 1.1 |
| MAB16-IgG4 | 2.1 | 1.3 |
| MAB17-IgG4 | 2.6 | 1.9 |
| MAB18-IgG4 | 1.8 | 1.9 |
| MAB19-IgG4 | 6.4 | 2 |
| MAB20-IgG4 | 2.3 | 1.9 |
| MAB21-IgG4 | 1 | 0.8 |

[0701]

[0702] 실시예 6: TIGIT에 대한 항체의 친화도 및 교차 반응성을 측정하기 위한 추가적인 TIGIT 결합 분석

[0703] 결합 역학을 더 정확하게 측정하기 위해 다양한 농도의 항원을 이용하여 인간 TIGIT에 대한 항체 결합 친화도를 측정하였다. 추가적으로, 생체층 간섭측정(BLI) 및 유세포분석을 이용하여 인간, 마우스 (서열번호 3), 사이노몰거스 원숭이 TIGIT에 대한 MAB10의 정량적 결합을 측정하였다. 도 1a은 상이한 종으로부터의 TIGIT의 정렬을 나타낸다. 전체 TIGIT 단백질에 걸친 동일성 백분율을 이하의 표 8에 요약한다.

표 8

상이한 종의 TIGIT 단백질 사이의 동일성 백분율.

| | 인간 | 사이노몰거스 원숭이 | 마우스 |
|---------------|-------|---------------|-------|
| 인간 | 100 | 89.17 | 68.38 |
| 사이노몰거스 원숭이 | 89.17 | 100 | 66.67 |
| 마우스 | 68.38 | 66.67 | 100 |

[0704]

[0705] 인간, 사이노몰거스 원숭이, 및 마우스 TIGIT에 대한 항체 결합에 대한 역학 측정

[0706] 인간 TIGIT-His에 대한 항체 결합을 위한 결합 친화도 및 역학을 다양한 농도의 항원을 사용한 것을 제외하고 실시예 4에서 상기 기재한 것과 유사한 방법으로 옥텟(Octet)(등록상표)QKe 기기(ForteBio)를 이용하여 측정하였다. 추가적으로, 사이노몰거스 원숭이 및 마우스(서열번호 3) TIGIT-His에 대한 MAB10의 결합을 측정하였다. 단량체 TIGIT 단백질의 결합/해리 후에 센서 상의 항-TIGIT 항체를 포획하는 전략을 사용하여 분석에서 아비디티(avidity) 효과를 피하였다. 분석 완충제로서 1X 역학 완충제(ForteBio)를 이용하여 29°C에서 BLI 분석을 수행하였다. 항-인간 IgG Fc 포획(AHC) 바이오센서(ForteBio)을 5분에 걸쳐 분석 완충제 중에 처음 사전담지시켰다. 항-TIGIT 항체(5 μ g/ml)를 300초 동안 센서 상에서 포획하였다. 이어서, 각각의 TIGIT 단백질에 대한 결합을 측정하기 전에 기준을 확립하기 위해 120초 동안 분석 완충제에 센서를 담그었다. 이어서, 결합을 측정하기 위해 실험에 따라서 센서를 다양한 농도의 인간 TIGIT-His(12.4 내지 0.8nM 또는 6.2 내지 0.8nM, 분석 완충제 중에서 2배 희석), 사이노몰거스 원숭이 TIGIT-His(24.6 내지 1.5nM 또는 12.3 내지 1.5nM, MAB10에 대해서만 분석 완충제 중에서 2배 희석), 또는 마우스 TIGIT-His(303 내지 4.7nM, MAB10에 대해서만 분석 완충제 중에서 2

배 희석) 내에 300초 또는 600초 동안 담그었다. 실험에 따라서 600, 1200 또는 1800초 동안(마우스 TIGIT-His에 대해 600초만을 사용함) 분석 완충제 내에 센서를 담금으로써 TIGIT의 결합을 측정하였다. 모든 단계에서 교반은 1000rpm이었다.

[0707] 기준 차감, 해리 기반 단계간 보정, 1-대-1 결합 모델 및 전체적 적합(센서에 의해 연결되지 않은 R_{max})을 이용하는 옥텟(등록상표) 데이터 분석 소프트웨어 버전 8.2.0.7을 이용하여 역학 매개변수를 생성하였다. 결합 속도 상수(k_a), 해리 속도 상수(k_d) 및 평형 상수(K_D) 값을 실험을 거쳐서 개개로 평균화하였고, 인간 TIGIT에 대한 항체 결합에 대한 데이터의 요약을 표 9에 나타낸다. 단량체 인간, 사이노몰거스 원숭이 및 마우스 TIGIT(서열 번호 3)에 대한 MAB10 결합의 요약을 표 10에 나타낸다.

표 9

인간 TIGIT 결합에 대한 TIGIT 항체 다중 농도 역학

| 항체 | k_a 의 평균(1/Ms) | k_d 의 평균(1/s) | K_D 의 평균(M) | n |
|-------|------------------|-----------------|---------------|---|
| MAB2 | 3.2E+05 | 2.3E-04 | 7.1E-10 | 2 |
| MAB4 | 7.0E+05 | 6.3E-05 | 8.1E-11 | 3 |
| MAB5 | 7.7E+05 | 1.4E-04 | 1.9E-10 | 2 |
| MAB9 | 1.6E+06 | 8.5E-04 | 5.6E-10 | 2 |
| MAB10 | 2.0E+06 | 3.8E-04 | 2.4E-10 | 6 |
| MAB11 | 1.3E+06 | 3.5E-04 | 2.8E-10 | 2 |
| MAB12 | 1.5E+06 | 2.4E-04 | 1.6E-10 | 2 |
| MAB15 | 1.1E+06 | 6.6E-04 | 5.8E-10 | 2 |
| MAB16 | 4.5E+05 | 3.5E-04 | 1.1E-09 | 3 |
| MAB18 | 7.5E+05 | 5.9E-04 | 8.1E-10 | 3 |
| MAB20 | 8.9E+05 | 3.8E-04 | 4.6E-10 | 2 |
| MAB21 | 1.4E+06 | 5.0E-04 | 3.6E-10 | 2 |

[0708]

표 10

인간, 사이노몰거스 원숭이, 및 마우스의 결합에 대한 MAB10 역학 매개변수

| 종 | 평균 k_a (1/Ms) | 평균 k_d (1/s) | 평균 K_D (M) | n |
|------------|-----------------|----------------|--------------|---|
| 인간 | 2.0E+06 | 3.8E-04 | 2.4E-10 | 6 |
| 사이노몰거스 원숭이 | 7.9E+05 | 4.6E-03 | 6.2E-09 | 5 |
| 마우스 | - | - | >7.0E-07* | 3 |

* K_D 는 최소 결합(매우 낮은 결합 반응)에 기인하여 결정할 수 없었는데, 이는 임의의 결합이 기기의 민감도의 한계보다 더 불량하다는 것을 나타낸다.

[0710] TIGIT를 발현시키기 위해 조작된 세포에 대한 결합에 대한 K_D 측정

[0711] 조작된 세포주에서 세포 표면 TIGIT에 대한 MAB10 결합을 위한 K_D 를 유세포 분석을 이용하여 측정하였다. 인간 또는 사이노몰거스 원숭이 TIGIT를 안정하게 발현시키기 위해 Jurkat 세포(급성 T 세포 백혈병, ATCC(등록상표) TIB-152(상표명))를 조작하고, 마우스 TIGIT를 안정하게 발현시키기 위해 CHO-K1 세포를 조작하였다(서열번호 3). K_D 값을 표 11에 나타낸다. 세포 표면 인간 및 사이노몰거스 원숭이 TIGIT에 대한 MAB10 결합에 대한 K_D 값은 매우 유사하다.

표 11

조작된 세포 상에서 세포 표면 TIGIT에 대한 MAB10 결합에 대한 K_D 의 측정

| 세포주 | 평균 K_D (M) | n |
|-------------------------|--------------|---|
| 인간 TIGIT Jurkat | 5.1E-10 | 2 |
| 사이노몰거스 원숭이 TIGIT Jurkat | 4.0E-10 | 1 |
| 마우스 TIGIT CHO-K1 | 9.8E-9 | 1 |

[0712]

1차 세포에 대한 결합에 대한 K_D 측정

[0713] 1차 세포 상의 세포 표면 TIGIT에 대한 MAB10 결합을 위한 K_D 를 유세포 분석을 이용하여 측정하였다. 인간과 사이노몰거스 원숭이 PBMC 둘 다에 대해, CD8+ T 세포는 가장 크게 검출 가능한 TIGIT 발현을 가졌고, 따라서 이들 종에서 1차 세포에 대한 MAB10의 결합을 계산하기 위해 사용하였다. 분석 목적을 위해, CD8+ T 세포는 분자 마커: CD3+CD4-CD8+의 조합 후에 발현시킨 림프구 크기 및 입상도를 갖는 세포로서 정의하였다. 유사하게, 뮤린 Treg는 MAB10의 가장 높은 결합을 입증하였고, 따라서 이를 계산을 위해 사용하였다. 뮤린 Treg를 림프구 크기 및 입상도의 CD4+CD8-CD25+FoxP3+ 세포로서 정의하였다. K_D 값을 표 12에 나타낸다. 1차 세포 상의 세포 표면 인간 및 사이노몰거스 원숭이 TIGIT에 대한 MAB10 결합에 대한 K_D 값은 매우 유사하다.

표 12

1차 세포 상에서 세포 표면 TIGIT에 대한 MAB10 결합에 대한 K_D 의 측정

| 세포 | 평균 K_D (M) | n |
|----------------|--------------|---|
| 인간 CD8 | 1.3E-9 | 2 |
| 사이노몰거스 원숭이 CD8 | 2.8E-9 | 2 |
| 마우스 Treg | 2.5E-8 | 2 |

[0715]

인간 PVRL4에 대한 항체 결합

[0716] 인간 PVRL4 결합하는 항-TIGIT 항체의 특이성을 확인하기 위해, TIGIT와 가장 가깝게 관련된(상동성의 세포외 영역에서 29% 동일성) Ig 패밀리 구성원을 BLI에 의해 측정하였다. 도 1b는 인간 TIGIT 및 PVRL4 세포와 도메인의 정렬을 도시한 도면. 분석 완충제로서 1X 역학 완충제를 이용하여 30°C에서 BLI 분석을 수행하였다. 5분 초과 동안 분석 완충제 중에서 AHC 센서를 처음 사전답지시켰다. 항체(5 μ g/ml)를 300초 동안 센서 상에서 포획하였다. 이어서, 인간 PVRL4-His 단백질에 대한 결합을 측정하기 전에 기준을 확립하기 위해 120초 동안 분석 완충제에 센서를 담그었다. 이어서, 결합을 측정하기 위해 200초 동안 인간 PVRL4-His(분석 완충제 중에서 200nM) 내로 센서를 담그었다. 이어서, 200초 동안 분석 완충제 내로 센서를 담금으로써 PVRL4의 해리를 측정하였다. 옥텟(등록상표) 데이터 분석 소프트웨어 버전 8.2.0.7을 이용하여 결과를 분석하였다. MAB1 내지 MAB21은 PVRL4에 결합하지 않았고, 따라서 본 명세서에 개시된 MAB는 TIGIT에 고도로 특이적이라는 것을 입증한다.

[0717] 실시예 7: 항-TIGIT 항체에 의한 치료 후 인간 TIGIT 신호전달에 반응하도록 조작된 Jurkat 세포에서 IL-2의 생성

[0718] 2개의 조작된 세포주를 이용하여 TIGIT의 기능을 저해하는 항체의 능력을 시험하기 위한 분석을 개발하였다. T 세포를 발현시키는 TIGIT와 TIGIT 리간드를 발현시키는 제2 세포(PVR 및 PVRL2)의 상호작용을 모방하여, T 세포 활성화를 억제하는 TIGIT의 능력을 복제하기 위해 이 공동 배양 분석을 개발하였다. 이 상호작용은 TIGIT 발현 세포에서 T 세포 기능(예를 들어, 사이토카인 방출)의 저해를 야기한다. Jurkat 세포(급성 T 세포 백혈병)는 T 세포 수용체의 자극 시(항-CD3 및 항-CD28 작용제 항체를 이용) IL-2를 정상적으로 발현시킨다. Jurkat 세포에서 TIGIT의 발현은 PVR 및/또는 PVRL2가 존재하고, TIGIT에 결합한다면 항-CD3/CD28 작용제에 의해 유도되는 IL-2 발현을 감소시키고, 따라서 Jurkat 세포에 대한 억제성 신호를 제공하였다. 따라서, Jurkat 세포주는 인간

TIGIT를 발현시키도록 조작하였다.

[0720] 제2 세포주인 HT-1080(인간 섬유육종 세포주, ATCC(등록상표)CCL121(상표명))은 TIGIT Jurkat 세포에 대한 활성화 신호를 제공할 수 있는 구성원 테터링된 항-CD3 단일쇄 Fv(scFv) 항체를 발현시키도록 조작하였다. 활성화 신호는 또한 가용성 항-CD28 작용제 항체를 포함함으로써 향상되었다. HT-1080 세포는 고수준의 PVR 및 PVRL2를 자연적으로 발현시키고, 따라서 TIGIT Jurkat/항-CD3 HT-1080 공동-배양 분석에서 TIGIT에 대한 리간드를 제공하였다. 이 공동 배양 분석에서, TIGIT 길항제 항체는 음성 대조군 항체에 비해 IL-2의 생성을 증가시켰다. 이 분석 시스템의 검토를 도 3에 나타낸다.

[0721] 항체의 용량 범위에 따른 처리에 의해 항-TIGIT 항체의 EC₅₀을 결정하기 위해 공동 배양 분석을 사용하였다. 항-TIGIT 항체 MAB1-MAB21뿐만 아니라 햄스터 항-마우스 항체 SEC1(실시예 8 참조) 및 상업적 항-인간 항-TIGIT 항체 MBSA43(예를 들어, 이바이오사이언스(eBioscience)로부터 입수 가능, 카탈로그 번호 16-9500)에 대해 EC₅₀을 측정하였다. 처리 후 24시간에 상기 기재한 바와 같이 상청액을 채취하고 나서, IL-2 ELISA에 의해 분석하였다. 인간 TIGIT Jurkat 세포에서 실험적으로 결정한 EC₅₀ 값의 요약을 표 13에 제공한다. 표 13에서 알 수 있는 바와 같이, MAB13, MAB 14, MAB 16 및 SEC1을 제외한 모든 MAB는 상업적 항체 MBSA43보다 이 분석에서 더 양호하게 수행한다.

표 13

인간 TIGIT Jurkat 공동-배양 분석에서 평균 EC₅₀ 값

| 항체 | 평균 EC ₅₀ (nM) |
|-------------|--------------------------|
| MAB1 | 0.22 |
| MAB2 | 0.31 |
| MAB3 | 0.33 |
| MAB4 | 0.34 |
| MAB5 | 0.34 |
| MAB6 | 데이터를 입수 불가능 |
| MAB7 | 0.25 |
| MAB8 | 0.24 |
| MAB9 | 0.06 |
| MAB10 | 0.14 |
| MAB11 | 0.24 |
| MAB12 | 0.16 |
| MAB13 | 1.40 |
| MAB14 | 0.71 |
| MAB15 | 0.21 |
| MAB16 | 1.11 |
| MAB17 | 0.13 |
| MAB18 | 0.25 |
| MAB19 | 0.20 |
| MAB20 | 0.68 |
| MAB21 | 0.61 |
| SEC1(이하 참조) | 8.46 |
| MBSA43 | 0.45 |

[0722]

[0723] 추가적으로, 항-CD3 scFv HT1080 세포의 서브클로닝 단리물을 이용하여 MAB10에 의해 Jurkat 공동 배양 분석을 반복하였다. 도 4a는 MAB10 및 IgG4 대조군을 비교하는 예시적인 실험으로부터의 EC₅₀ 곡선을 나타낸다. 해당 실험을 3회 수행하였고, 평균 EC₅₀은 0.11nM이었다.

[0724] 인간 TIGIT 발현 Jurkat 세포에 대해 상기 기재한 바와 같이, 공동 배양 자극 분석을 Jurkat 세포 및 가용성 항-인간 CD28을 발현시키는 사이노몰거스 원숭이 TIGIT의 존재 하에 HT-1080 항-CD3 scFv 세포를 이용하여 설정하였다. 도 4b는 MAB10 및 IgG4 대조군을 비교하는 예시적인 실험으로부터의 EC₅₀ 곡선을 나타낸다. 도 4b에 나타내는 바와 같이, MAB10은 사이노몰거스 원숭이 TIGIT 발현 Jurkat 세포의 IL-2 생성을 유도한 반면, IgG4 아이소타입 대조군은 그렇지 않았다. 사이노몰거스 원숭이 TIGIT Jurkat/항-CD3 HT-1080 공동 배양 분석에서 MAB10

에 대한 평균 EC_{50} 은 2.87nM이 되는 것으로 결정하였다.

[0725] **실시예 8: 항-TIGIT 항체 "SEC1"의 특성규명**

[0726] 햄스터 항-TIGIT 항체 10A7을 특성규명하기 위한 추가 연구를 수행하였다(예를 들어, 미국 특허 공개 제 20090258013호에 개시됨). 항체 10A7을 이 연구에서 사용하기 위한 2가지의 상이한 방법으로 재형식화하였다. 햄스터 가변 영역 및 인간 IgG4S228P(인간 S228P 중쇄, 서열번호 73) 및 카파 불변 영역(MAB10에 대해 사용한 불변 영역, 서열번호 75)을 갖는 키메라 항체를 만들기 위해 첫 번째를 사용하였다. 햄스터 가변 영역 및 마우스 IgG2a N297A 및 카파 불변 영역(중쇄: 서열번호 77; 경쇄: 서열번호 79)을 갖는 키메라 항체를 만들기 위해 두 번째를 사용하였다. 항체의 가변 영역을 서열번호 74, 76, 78 및 80에서 제공한다. 재형식화한 10A7 항체는 본 명세서에서 "SEC1"로서 지칭한다.

[0727] **재조합 인간, 사이노몰거스 원숭이, 및 마우스 TIGIT에 대한 SEC1 결합에 대한 역학 측정**

[0728] 옥텟 QKe 기기를 이용하여 BLI를 이용하여 인간 TIGIT-His, 사이노몰거스 원숭이 TIGIT-His, 및 마우스(서열번호 3) TIGIT-His에 대한 SEC1 마우스 IgG2a N297A의 결합 친화도 및 결합 역학을 측정하였다. 센서 상의 SEC1을 포획한 다음 단량체 TIGIT 단백질을 결합/해리시키는 전략을 사용하여 분석에서 아비디티 효과를 피하였다. 분석 완충제로서 1X 역학 완충제(ForteBio)를 이용하여 29°C에서 BLI 분석을 수행하였다. 항-마우스 IgG Fc 포획(AMC) 바이오센서(ForteBio)를 5분 초과 동안 분석 완충제 중에서 처음 사전담지시켰다. SEC1 마우스 IgG2a N297A(5 μ g/ml)를 300초 동안 센서 상에서 포획하였다. 이어서, 각각의 TIGIT 단백질에 대한 결합을 측정하기 전에 기준을 확립하기 위해 120초 동안 분석 완충제에 센서를 담그었다. 이어서, 결합을 측정하기 위해 300초 동안 센서를 다양한 농도의 인간 TIGIT-His(33.8 내지 1.25nM, 분석 완충제 중에서 3배 희석), 사이노몰거스 원숭이 TIGIT-His(302.8 내지 0.42nM, 분석 완충제 중에서 3배 희석) 또는 마우스 TIGIT-His(33 내지 1.22nM, 분석 완충제 중에서 3배 희석) 내에 담그었다. 이어서, 600 초 동안 분석 완충제 내로 센서를 담금으로써 TIGIT의 해리를 측정하였다. 모든 단계에서 교반은 1000rpm이었다. 기준 차감, 해리 기반 단계간 보정, 1-대-1 결합 모델 및 전체적 적합(센서에 의해 연결되지 않은 R_{max})을 이용하는 옥텟(등록상표) 데이터 분석 소프트웨어를 이용하여 역학 매개변수 및 센서그램을 생성하였다. K_D 값을 표 14에 나타낸다.

표 14

TIGIT에 대한 결합에 대한 SEC1 IgG2a N297A 역학 매개변수

| 종 | k_a (1/Ms) | k_d (1/s) | K_D (M) |
|---------------|--------------|-------------|-----------|
| 인간 | 1.7E+06 | 7.9E-03 | 4.7E-09 |
| 사이노몰거스 원숭이 | 결합 없음 | | |
| 마우스 | 1.9E+06 | 6.0E-04 | 3.2E-10 |

[0729]

[0730] **1차 세포에 대한 결합에 대한 K_D 측정**

[0731] 1차 세포 상의 세포 표면 TIGIT에 대한 SEC1(IgG4 S228P) 결합을 위한 K_D 를 실시예 6에 기재한 바와 같이 유세포 분석을 이용하여 측정하였다. 인간과 사이노몰거스 원숭이 PBMC 둘 다에 대해, CD8+ T 세포는 가장 크게 검출 가능한 TIGIT 발현을 가졌고, 따라서 이를 종에서 1차 세포에 대한 SEC1의 결합을 계산하기 위해 사용하였다. 분석 목적을 위해, CD8+ T 세포는 문자 마커: CD3+CD4-CD8+의 조합 후에 발현시킨 림프구 크기 및 입상도를 갖는 세포로서 정의하였다. 유사하게, 뮤린 Treg는 TIGIT의 가장 높은 발현을 입증하였고, 따라서 이를 계산을 위해 사용하였다. 뮤린 Treg를 림프구 크기 및 입상도의 CD4+CD8-CD25+FoxP3+ 세포로서 정의하였다. K_D 값을 표 15에 나타낸다.

표 15

1차 세포 상에서 세포 표면 TIGIT에 대한 SEC1 결합에 대한 K_D 의 측정

| 세포 | 평균 $K_D(M)$ | n |
|----------------|-------------|---|
| 인간 CD8 | 3.6E-9 | 1 |
| 사이노몰거스 원숭이 CD8 | 결합 없음 | 1 |
| 마우스 Treg | 4.1E-10 | 2 |

[0732]

[0733] 조작된 TIGIT Jurkat/항-CD3 HT-1080 분석

[0734] SEC1은 실시예 7에 기재한 조작된 인간 TIGIT Jurkat/항-CD3 HT-1080 공동 배양 분석에서 TIGIT 기능을 길항한다. 해당 실험을 3회 수행하였고, 평균 EC_{50} 은 8.5nM이었다. 비교하면, 이 분석에서 MAB10에 대한 EC_{50} 은 0.14nM이다.

[0735] MAB10과 같이, SEC1을 리간드 차단 항체로서 기재하였고, 항체는 둘 다 조작된 TIGIT Jurkat/항-CD3 scFv HT-1080 공동 배양 분석에서 TIGIT 기능을 저해하였다.

[0736] 실시예 9: MAB10에 의한 처리 후 차선으로 자극된 인간 T 세포에서 사이토카인 생성의 증가

[0737] 건강한 공여자로부터 얻은 인간 1차 T 세포를 이용하여 MAB10이 세포의 시험관내 시스템에서 효능이 있는지의 여부를 결정하기 위한 연구를 진행하였다. 2가지 상이한 형태의 분석을 사용하였다: PBMC의 혼합물 내의 T 세포의 자극 및 PBMC로부터 단리 후 CD4+ T 세포의 자극. TIGIT는 고갈된 종양 내 CD8+ T 세포, NK 및 조절 T 세포에서 발현된다. 이 연구는 종양 내 표적 세포에 대한 대리 시스템으로서 사용하기 위한 더 용이하게 입수 가능한 TIGIT 발현 인간 1차 T 세포를 동정하고 얻기 위해 설계하였다.

[0738] CD4+ T 세포에서, TIGIT 발현은 기억 세포(CD45RO+)로 주로 제한된다. CD4+ T 세포의 차선 자극은 TIGIT - 리간드 상호작용의 저해 후 IFN- γ 의 증가된 생성을 측정함으로써 MAB10의 효능 분석을 허용한다.

[0739] 인간 1차 T 세포를 건강한 공여자로부터 얻었다. 총 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 백혈구분리반출술 제제로부터 단리시키고, 결국 CD4+ T 세포를 PBMC로부터 단리시켰다.

[0740] 피콜(Ficoll)(등록상표) 밀도 구배를 이용하여 PBMC를 정제하였다. 이어서, 제조업자의 프로토콜에 따라 음성 선택(CD4 T 세포 단리 키트, 밀테니)을 이용하여 CD4+ 세포를 정제하기 위해 PBMC를 사용하였다.

[0741] 인간 CD4+ T 세포 상에서 중요한 마커의 FACS 분석.

[0742] 60시간 동안 플레이트-결합된 항-CD3 항체($1\mu\text{g}/\text{mL}$) 및 가용성 항-CD28 항체($2\mu\text{g}/\text{mL}$)를 이용하여 CD4+ T 세포를 차선으로 자극하였다. 염색 및 FACS 분석을 위해, 비자극 및 자극 샘플로부터의 세포를 사용하였다. 염색을 위해 다음의 항체를 사용하였다: 항-TIGIT-PE-Cy7, 항-PVR-PE, 항-CD4-APC-eFluor780 및 항-CD45RA-APC, 항-CD45RO PerCP-eFluor710, 및 CD226-FITC. BD LSRIFortessa(상표명) 기기를 이용하는 유세포 분석에 의해 세포를 분석하였다.[0743] 저농도의 항-CD3 항체($0.2\mu\text{g}/\text{mL}$)의 첨가에 의해 PBMC의 차선 자극을 달성하였다. $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 항-CD3 항체 및 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ 가용성 항-CD28 항체로 사전 코팅한 96-웰 편평 바닥 플레이트 상에서 세포를 배양시킴으로써 CD4+ T 세포의 차선 자극을 달성하였다. 60시간의 배양 후에, 상청액을 수집하고, ELISA, AlphaLISA(등록상표) 또는 멀티플렉스/루미넥스(Luminex)(등록상표) 기법을 이용하여 사이토카인 정량화를 위해 냉동시켰다. MAB10 첨가 효과를 비특이적 대조군 IgG4 항체의 첨가와 비교하였다.[0744] 정제된 CD4+ T 세포를 비자극인 채로 두거나 또는 플레이트-결합 항-CD3 항체($1\mu\text{g}/\text{mL}$) 및 가용성 항-CD28 항체($2\mu\text{g}/\text{mL}$)를 이용하여 60시간 동안 자극하였다. 비자극 세포(도 5a)와 자극 세포(도 5b) 둘 다에 대해 FACS 분석을 수행하였다. 집단 백분율 및 평균 형광 강도(MFI)를 계산하였다. 활성화 전 및 후에 세포 마커 TIGIT, PVR 및 CD226의 발현 분석은 PVR과 CD226 양성 세포 둘 다의 백분율이 활성화 시 증가된다는 것을 나타내었다. TIGIT에 대해, TIGIT 양성 세포의 백분율만이 이들 활성화 조건에 의해 보통으로 증가되었지만, MFI 값은 양성 세포 집단에서 TIGIT 발현의 명확한 상향조절을 나타내었다. FACS 분석은 또한 TIGIT 발현이 주로 기억 세포

(CD45RO+)로 제한되었다는 것을 확인하였다. 미경험 및 기억 T 세포를 분화시키기 위해 CD45RA(미경험 T 세포 마커) 및 CD45RO(활성화된 또는 기억 T 세포 마커) 마커에 대해 대표적인 공여자로부터의 CD4+ T 세포를 염색하였다. 각각의 이를 집단 내에서 TIGIT의 발현 수준을 분석하였다(도 5c 참조).

[0745] 건강한 공여자로부터 얻은 정제된 PBMC를 상이한 농도의 MAB 또는 대조군 IgG4 항체의 존재 하에 가용성 항-CD3 항체($0.2\mu\text{g}/\text{mL}$)를 이용하여 60시간 동안 자극하였다. 세포 배양물 상청액을 수집하고 나서, 전염증 사이토카인의 생성을 측정하기 위해 사용하였다. 도 6a 내지 도 6k에 도시한 2명의 인간 공여자로부터의 샘플 분석은 각각의 MAB에 의한 처리가 상향조절 IFN- γ 를 유도한다는 것을 나타낸다. 이어서, MAB10을 사용하여 종양 피사 인자 알파(TNF, 도 6l), 림포토신 알파 (LT- α , 도 6m), 및 인터페론 감마(IFN- γ , 도 6n)를 포함하는 공여자 1로부터의 PBMC에서 몇몇 전염증 사이토카인의 생성을 유도한다. IFN- γ 에 대한 EC₅₀의 그래프 분석을 도 6o에 나타낸다. 공여자 2로부터의 PBMC는 도 7a(IFN- γ), 도 7b(TNF), 도 7c(IL-6), 도 7d(GM-CSF) 및 도 7e(LT- α)에 나타낸 바와 같이 유도한 MAB10 및 사이토카인을 이용하여 유사하게 처리하였다. IFN- γ , TNF 및 LT- α 신호에서 증가의 50%를 유도하는 데 필요한 MAB10의 농도를 결정함으로써 시험한 2명의 공여자에서 이 분석에서의 MAB10에 대한 EC₅₀ 값을 대략 16nM로서 평균화하였다. 2명의 공여자에 대한 TNF 데이터의 요약(도 6)을 표 16에 나타낸다.

표 16

2명의 공여자로부터의 데이터 요약(분석한 TNF)

| 공여자 | EC ₁₀ (nM) | EC ₅₀ (nM) | EC ₉₀ (nM) |
|-----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 | 5.02 | 12.60 | 31.59 |
| 2 | 18.86 | 20.60 | 22.49 |
| 평균 | 11.94 | 16.60 | 27.04 |

[0746]

[0747] 상이한 농도의 대조군 IgG4 항체 또는 MAB10의 하에서 플레이트-결합된 항-CD3 항체($1\mu\text{g}/\text{mL}$) 및 가용성 항-CD28 항체($2\mu\text{g}/\text{mL}$)를 이용하여 60시간 동안 3명의 상이한 건강한 공여자로부터의 정제된 CD4+ T 세포를 자극하였다. 세포 배양물 상청액을 수집하고 나서, IFN- γ 생성수준을 측정하기 위해 사용하였다.

[0748]

이들 차선으로 자극된 CD4+ T 세포에서, MAB10 첨가는 모두 3명의 공여자에서 용량 의존적 방식으로 IFN- γ 의 상향조절을 초래하였는데, 이는 MAB10의 항-TIGIT 길항 작용을 입증한다(도 8a(공여자 1), 도 8b(공여자 2) 및 도 8c(공여자 3) 참조). MAB10(검정색 막대) 또는 IgG4 아이소타입 대조군(밝은 회색 막대) 중 하나로 처리한 세포 내 IFN- γ 생성을 각각의 도면의 좌측 패널에 나타낸다. IFN- γ 신호의 50% 증가를 유도하는 데 필요한 MAB10의 농도를 결정함으로써 이 분석에서 MAB10에 대한 평균 EC₅₀ 평균값을 1.02nM로서 계산하였다(각각의 도 8a 내지 도 8c의 우측 패널에서 플롯팅). 데이터를 표 17에 요약한다.

표 17

3명의 공여자에 대한 데이터 요약

| 공여자 | EC ₁₀ (nM) | EC ₅₀ (nM) | EC ₉₀ (nM) |
|-----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 | 0.37 | 1.00 | 2.72 |
| 2 | 0.85 | 0.94 | 1.04 |
| 3 | 1.05 | 1.12 | 1.19 |
| 평균 | 0.75 | 1.02 | 1.65 |

[0749]

[0750] 상기 기재한 바와 같이, 차선으로 자극된 인간 T 세포에 대한 MAB10의 첨가는 TIGIT 기능을 길항하고, 비특이적 대조군 IgG4 항체와 비교할 때 전염증 사이토카인(예를 들어, IFN- γ 및 TNF)의 상향조절을 유도한다. 이 효과는 단리된 CD4+ T 세포 분석에 대해 1nM의 추정된 EC₅₀와 용량-의존적이다. 이들 데이터는 정상 1차 인간 T 세포에서 MAB10의 시험관내 효능을 입증한다.

[0751] 실시예 10: PD-1/TIGIT 조합 생체분석에서 MAB10의 특성규명

- [0752] PD-1은 활성화된 T 세포 및 B 세포 상에서 발현된 면역 저해 수용체이며, 종양 항원 및 자가항원에 대한 면역 반응을 조절함에 있어서 중요한 역할을 한다. 인접한 세포 상에서 PD-1의 그의 리간드(PD-L1 또는 PD-L2) 중 하나에 의한 맞물림은 T-세포 수용체(TCR) 신호전달 및 TCR-매개 증식, 전사 활성화 및 사이토카인 생성을 저해한다. PD-1/PD-L1 상호작용을 차단하도록 설계된 치료 항체 및 Fc 융합 단백질은 다양한 암의 치료에 대한 임상 시험에서 유망한 결과를 나타낸다.
- [0753] PD-1/TIGIT 조합 생체분석(프로메가(Promega))는 조합에서 PD-1/PD-L1 및 TIGIT/CD155 상호작용을 차단하도록 설계된 항체 및 다른 생체물질의 잠재력 및 안정성을 측정하기 위해 사용될 수 있는 작용-기반 분석의 생물학적으로 적절한 메커니즘이다. 상기 분석은 2가지의 유전자 조작된 세포주로 이루어진다: PD-1/TIGIT 효과기 세포(인간 PD-1, TIGIT, 및 루시퍼라제 리포터를 안정하게 발현시키는 Jurkat T-세포임) 및 PD-L1/CD155 APC/CHO-K1 세포(항원-독립적 방식으로 동족 TCR을 활성화시키도록 설계된 인간 PD-L1, 인간 CD155, 및 세포 표면 단백질(이 경우에, TIGIT)을 안정하게 발현시키는 CHO-K1 세포임).
- [0754] 2가지 세포 유형을 공동배양할 때, PD-1/PD-L1과 TIGIT/CD155 상호작용은 TCR 신호전달 및 루시퍼라제 활성을 저해한다. PD-1와 그의 리간드(예를 들어, PD-L1)의 상호작용을 차단하는 제2 항체와 조합하여 TIGIT에 결합하고 리간드 결합을 차단하는(예를 들어, CD155) 항체, 예를 들어, 본 명세서에 개시되거나 당업계에 공지된 ABP의 첨가는 저해 신호를 방출하고, TCR 신호전달 및 NFAT-매개 루시퍼라제 활성을 초래한다.
- [0755] 도 9a는 1:1 비의 MAB10 및 펜브롤리주맙(항-PD-1 항체)을 사용한 분석 결과를 나타낸다. 각각의 항체에 대한 농도는 25, 10, 4, 1.6, 0.64, 0.256, 0.1024, 0.04096 및 0.016384 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었다. 비표적화된 IgG4를 대조군으로서 사용하였다. 도면에 나타내는 바와 같이, MAB10과 펜브롤리주맙의 조합물(EC₅₀ 5.06nM) 만이 Jurkat 세포에서 루시퍼라제 활성을 유도하는 데 충분하게 결합을 차단시켰다. IgG4 대조군 단독 또는 IgG4 + MAB10 조합 중 어떤 것도 루시퍼라제 활성을 유도하지 않았다.
- [0756] 이어서, 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 고정 용량의 펜브롤리주맙(및 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 고정 용량의 IgG4 대조군) 및 다양한 용량의 MAB10(50, 20, 8, 3.2, 1.28, 0.512, 0.2048, 0.08192 및 0.032768 $\mu\text{g}/\text{mL}$)을 이용하여 분석을 반복하였다. 도 9b에 나타내는 바와 같이, 고정된 용량의 펜브롤리주맙은 루시퍼라제 유도의 낮은 활성화 수준을 초래하였지만, 펜브롤리주맙과 MAB10의 조합은 EC₅₀ 0.78nM로 루시퍼라제 유도 시 훨씬 더 효과적이었다. 도 9a에서와 같이, IgG4 대조군 단독 또는 IgG4 + MAB10 조합 중 어떤 것도 루시퍼라제 활성을 유도하지 않았다.
- [0757] **실시예 11: CMV+ T-세포와 MAB10 및 펜브롤리주맙의 조합 요법**
- [0758] 럼프증식 분석을 사용하여 거대세포바이러스 양성(CMV+) T-세포에서 T-세포 반응에 대해 시험하였다. CMV 항원 반응성에 대해 선별한 개개 공여자로부터의 PBMC를 아스타르트 바이올로직스사(Astarte Biologics)(워싱턴주 보겔에 소재)로부터 구입하였다. CMV-감염 세포로부터의 세포 용해물을 아스타르트 바이올로직스사로부터 구입하였다. PBMC를 플레이팅하고 나서, 샘플에서 CMV+ T-세포를 자극하는 세포 용해물의 첨가에 의해 항원-특이적 자극을 수행한다. MAB10, IgG4 대조군 및/또는 항-PD-1 항체 펜브롤리주맙을 첨가하였다. 세포를 5일 동안 배양시키고, 상청액을 수집하고 나서, 효과기 사이토카인 TNF의 생성에 대해 분석하였다. IL-2, IFN- γ , 퍼포린 및 그랜자임-B를 포함하는 다른 효과기 분자에 대한 세포내 사이토카인 염색을 수행하여 추가 데이터를 수집하였다.
- [0759] 단일 공여자(공여자 1)로부터의 세포를 자극하고 나서, 상기 기재한 바와 같이 배양시켰다. 도 10에 나타낸 바와 같이, CD4+ 세포 상에서 개폐함으로써, MAB10(검정색 막대)과 함께 인큐베이션은 IgG4 대조군(백색 막대)과 함께 인큐베이션시킨 세포보다 더 큰 정도로 TNF(도 10a), IL-2 (도 10b) 및 IFN- γ (도 10c)를 포함하는 세포내 염색에 의해 측정하여 용량 의존적 방식으로 효과기 사이토카인의 생성을 증가시켰다. MAB10과 함께 인큐베이션은 또한 도 10d에 나타낸 바와 같이 항원-특이적 활성화된 CD4+ T-세포의 비율을 증가시키는데, 이때 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 IgG4 대조군 또는 MAB10으로 처리한 세포를 CD3의 발현(성숙 T-세포의 마커) 및 TNF 및 IL-2의 발현에 의한 FACS에 의해 분석하였다.
- [0760] CD8+ 세포 상에서 개폐함으로써 유사한 결과를 얻었다. 도 11에 나타낸 바와 같이, 개폐된 CD8+ 세포 상에서, MAB10(검정색 막대)과 함께 인큐베이션은 IgG4 대조군(백색 막대)과 함께 인큐베이션시킨 세포에 비해 TNF (도 11a), 퍼포린 (도 11b), 및 그랜자임 B(도 11c)을 포함하는 용량 의존적 방식의 효과기 사이토카인 생성을 증가시킨다. 퍼포린 및 그랜자임 B는 활성화된 세포독성 T-림프구의 마커이다. 도 11d에 나타낸 바와 같이 MAB10과 함께 인큐베이션은 또한 항원-특이적 활성화된 CD8+ T-세포의 비율을 증가시킨다. 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 IgG4 대조군 또는 MAB10으로 처리한 세포를 CD3의 발현 및 퍼포린 및 그랜자임 B의 발현에 의한 FACS에 의해 분석하였다.

- [0761] MAB10에 의한 차단이 CMV-특이적 CD8+ T-세포 반응을 증폭시킨다는 것을 나타내는 유사한 세트의 실험에서 동일한 공여자로부터의 세포를 사용하였다. 다양한 농도의 MAB10(검정색 막대) 또는 IgG4 대조군(백색 막대)과 함께 세포를 인큐베이션시켰고, 이중 양성 집단 퍼포린 + 그랜자임 B+(도 12a) 또는 IFN-γ + TNF+(도 12c)의 이중 양성 집단의 백분율을 분석하였다. 도 12b (퍼포린 + 그랜자임 B+ 분석) 및 도 12d(IFN-γ + TNF+ 분석)은 20 μ g/ml의 대조군 항체(좌측 패널) 또는 20 μ g/ml의 MAB10(우측 패널)로 처리한 세포를 비교하는 이중 양성 세포의 비율을 도시한 도면. MAB10으로 처리한 세포는 대조군 처리한 세포에 비해 효과기 사이토카인의 훨씬 더 큰 생성을 나타내었다.
- [0762] 상기 기재한 것과 동일한 공여자를 이용하여 MAB10 및 PD-1 항체 펨브롤리주맙의 조합 효과를 시험하였다. 세포를 상기 기재한 바와 같은 CMV 용해물로 자극하고 나서, 2 μ g/ml 펨브롤리주맙 또는 대조군 IgG4, 및 10, 20 또는 40 μ g/ml 대조군 항체 또는 MAB10으로 처리하고, 상청액 중의 TNF의 생성을 측정하였다. 도 13에 나타낸 바와 같이, 세포의 4개 그룹을 시험하고 나서, IgG4 대조군(흰색 막대, 가장 좌측의 그룹), 일정한 양의 IgG4 대조군 및 MAB10의 적정(진한 회색 막대, 좌측으로부터 두 번째 그룹), 일정한 양의 펨브롤리주맙 및 IgG4 대조군의 적정(밝은 회색 막대, 우측으로부터 두 번째 그룹), 또는 일정한 양의 펨브롤리주맙 및 MAB10의 적정(검정색 막대, 우측편 그룹)으로 처리하였다. 펨브롤리주맙과 MAB10의 조합은 단일 제제에 의해 관찰한 효과 초과로 TNF의 생성을 증가시켰다.
- [0763] 상기 기재한 분석을 이용하여 3명의 상이한 공여자에서 조합을 다시 시험하였다. 세포를 CMV 용해물로 자극하고 나서, 20 μ g/ml의 MAB10 또는 20 μ g/ml의 대조군 IgG4 항체 및 펨브롤리주맙의 적정으로 처리하고, TNF의 생성을 측정하였다. 도 14a(공여자 1), 도 14b(공여자 2) 및 도 14c(공여자 3)에 나타낸 바와 같이, MAB10(검정색 막대) 단독의 또는 증가하는 농도의 펨브롤리주맙과 조합한 첨가는 대조군 항체 + 펨브롤리주맙 그룹(백색 막대)에 비한 TNF의 더 큰 생성을 초래한다. 추가적으로, 펨브롤리주맙과 조합한 MAB10(검정색 막대)는 또한 MAB10 단독에 비해 증가된 활성화를 야기하였다. 스튜던트 T 검정 분석을 이용하여 MAB10 단독과 MAB10+펨브롤리주맙 그룹 사이의 통계학적 차이를 계산하였다(*=p<0.05, **=p<0.01, ***=p<0.005, ****=p<0.001).
- [0764] 종합하면, 실시예에 제시한 데이터는 항원-특이적 소환 분석에서 단일 제제로서 MAB10의 분명한, 용량-의존적 효과를 입증한다. 추가로, 데이터는 다수의 공여자에서 MAB10과 펨브롤리주맙을 조합할 때 증가된 효능을 나타내는데, 이는 조합 요법으로서 본 명세서에 개시된 ABP 및 PD-1 저해제 또는 PD-L1 저해제의 값을 나타낸다.
- [0765] 참고문헌에 의한 포함
- [0766] 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 비특허 간행물의 전체 개시내용은 그들의 전문이 모든 목적을 위하여 각각 참고로 포함된다.
- [0767] 기타 실시형태
- [0768] 상기 제시한 개시내용은 독립적 효용을 갖는 다수의 별개의 발명을 포함할 수 있다. 각각의 이를 발명이 그의 바람직한 형태(들)로 개시되었지만, 본 명세서에 개시 및 도시된 바와 같은 특정 실시형태는 제한적 의미로 고려되어서는 안 되는데, 수많은 변형이 가능하기 때문이다. 본 발명의 대상은 본 명세서에 개시된 다양한 요소, 특징, 기능 및/또는 특성의 모든 신규한 그리고 불분명한 조합 및 하위조합을 포함한다. 다음의 청구범위는 특히 신규하고 불분명한 것으로 간주된 특정 조합 및 하위조합을 언급한다. 특징, 기능, 요소 및/또는 특성의 다른 조합 및 하위조합에서 구현되는 발명은 본 출원에서, 본 출원으로부터 우선권을 주장하는 출원에서, 또는 관련된 출원에서 청구될 수 있다. 상이한 발명에 관한 것이든 또는 동일한 발명에 관한 것이든, 본래의 청구범위에 비해 범주가 더 넓든, 더 좁든, 동일하든 이러한 청구범위는 또한 본 개시내용의 발명의 대상 내에 포함되는 것으로 간주한다.

부록 A: 서열 참고표

| 서열 번호 | 분자 | 영역 | 서열 |
|----------|---------------|----|---|
| 1 | hTIGIT | | MRWCLLIWAQGLRQAPLASGMMTGTIETTGNSA EKGGSIILQCHLSSTAQVTQVNWEQQDQLLAICN ADLGWHISPSFKDRVAPGPGLGLTLQSLTVNDTGE YFCIYHTYPDGTYTGRIFLEVLESSVAEHGARFQIPL LGAMAATLVVICTAVIVVVVALTRKKKALRIHSVEG DLRRKSAGQEEWSPSAPSPPGSCVQAEAAPAGLC EQRGEDCAELHDYFNVLSYRSLGNCSFFTETG |
| 2 | cTIGIT | | MRWCLFLIWAQGLRQAPLASGMMTGTIETTGNSA KKGGSVILQCHLSSTAQVTQVNWEQQDQLLAIR NAELGWHIYPAFKDRVAPGPGLGLTLQSLTMNDT GEYFCYHTYPDGTYTGRIFLEVLESSVAEHSARFQ IPLLGAMAMMLVVICIAVIVVVVLARKKSLRIHSV ESGLQRKSTGQEEQIPSAPSPPGSCVQAEAAPAGLC EQQQGDDCAELHDYFNVLSYRSLGSCSFFTETG |
| 3 | mTIGIT | | MHGWLWVWVQGLIQAFLATGATACTIDTKRNIS AEEGGSVILQCHFSSDTAEVTQVDWKQQDQLLAIY SVDLGWVHASVFSDRVVPGPGLGLTFQSLTMNDTG EYFCYHTYPGGIYKGRIFLKVQESSVAQFQTAPL GTMAAVLGLICLMVTGTVLARKKSIRMHISIESGL GRTEAEPQEWNLRSLSPPGSPVQTQTA AEGPCGEQ AEDDYADPQEYFNVLSYRSLESFIAVSKTG |
| 4 | MAB1- IgG4 | VH | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITSSSSYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRTVIS DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGS WAFDPWGQGTLTVSS |
| 5 | MAB2- IgG4 | VH | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSKYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRTVIS DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGS WAFDPWGQGTLTVSS |
| 6 | MAB3- IgG4 | VH | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHY GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRTVIS DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGS WAFDPWGQGTLTVSS |
| 7 | MAB4- IgG4 | VH | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHY GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRTVIS DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGS WAFDPWGQGTLTVSS |
| 8 | MAB5- IgG4 | VH | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHY GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRTVIS DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGS WAFDPWGQGTLTVSS |
| 9 | MAB6- IgG4 | VH | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIESGSYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRTVIS DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLT KRSFDIWGQGTMVTVSS |
| 10 | MAB7- IgG4 | VH | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGVYY WGWRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRTVIS SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLT KRSFDIWGQGTMVTVSS |

[0769]

| | | | |
|----|------------|----|---|
| 11 | MAB8-IgG4 | VH | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIASGSYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGTYYNPSLKSRTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVTLN KRSFDIWGQQGTMVTVSS |
| 12 | MAB9-IgG4 | VH | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVTLN KRSFDIWGQQGTMVTVSS |
| 13 | MAB10-IgG4 | VH | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVTLN KRSFDIWGQQGTMVTVSS |
| 14 | MAB11-IgG4 | VH | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVTLN KRSFDIWGQQGTMVTVSS |
| 15 | MAB12-IgG4 | VH | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTASGGIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVTLN KRSFDIWGQQGTMVTVSS |
| 16 | MAB13-IgG4 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGNYYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRV MTRDTSTSTVYMELOSSLRSEDTAVYYCARGGRTT WIGAFDIWGQQGTMVTVSS |
| 17 | MAB14-IgG4 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRV MTRDTSTSTVYMELOSSLRSEDTAVYYCARGGRTT WIGAFDIWGQQGTMVTVSS |
| 18 | MAB15-IgG4 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELOSSLRSEDTAVYYCARGGRTT WIGAFDIWGQQGTMVTVSS |
| 19 | MAB16-IgG4 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELOSSLRSEDTAVYYCARGGRTT WIGALDIWGQQGTMVTVSS |
| 20 | MAB17-IgG4 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYIH WVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELOSSLRSEDTAVYYCARGGRTT WIGALDIWGQQGTMVTVSS |
| 21 | MAB18-IgG4 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRV MTRDTSTSTVYMELOSSLRSEDTAVYYCARGGRTT WIGAFDIWGQQGTMVTVSS |
| 22 | MAB19-IgG4 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYM GWVRQAPGQGLEWMGVINPSMGATSYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMELOSSLRSEDTAVYYCARLHVS GSYYPAYLDYWQGQGTMVTVSS |
| 23 | MAB20-IgG4 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYM GWVRQAPGQGLEWVGIINPSMGATSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMELOSSLRSEDTAVYYCARLHVSG SYYPAYLDYWQGQGTMVTVSS |

| | | | |
|----|------------|----|--|
| 24 | MAB21-IgG4 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYM GWVRQAPGQGLEWMGIINPSMGATSYTQKFRGRV TMTRDSTSTVYMEMLRSEDTAVYYCARLHVSG SYYPAYLDYWQQGTMVTVSS |
| 25 | MAB1-IgG4 | VL | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDF LTISLEPEDFAVYYCQQQHFNLPFGGGT KVEIK |
| 25 | MAB2-IgG4 | VL | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDF LTISLEPEDFAVYYCQQQHFNLPFGGGT KVEIK |
| 25 | MAB3-IgG4 | VL | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDF LTISLEPEDFAVYYCQQQHFNLPFGGGT KVEIK |
| 25 | MAB4-IgG4 | VL | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDF LTISLEPEDFAVYYCQQQHFNLPFGGGT KVEIK |
| 25 | MAB5-IgG4 | VL | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDF LTISLEPEDFAVYYCQQQHFNLPFGGGT KVEIK |
| 26 | MAB6-IgG4 | VL | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQQH TVPPLTFGGGT KVEIK |
| 26 | MAB7-IgG4 | VL | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQQH TVPPLTFGGGT KVEIK |
| 26 | MAB8-IgG4 | VL | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQQH TVPPLTFGGGT KVEIK |
| 26 | MAB9-IgG4 | VL | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQQH TVPPLTFGGGT KVEIK |
| 26 | MAB10-IgG4 | VL | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQQH TVPPLTFGGGT KVEIK |
| 26 | MAB11-IgG4 | VL | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQQH TVPPLTFGGGT KVEIK |
| 26 | MAB12-IgG4 | VL | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQQH TVPPLTFGGGT KVEIK |
| 27 | MAB13-IgG4 | VL | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLA WYQQKPGQAPRLLIYGA STRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISLQSEDFAVYYCQQYVV WPLTFGGGT KVEIK |
| 27 | MAB14-IgG4 | VL | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLA WYQQKPGQAPRLLIYGA STRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISLQSEDFAVYYCQQYVV WPLTFGGGT KVEIK |

| | | | |
|----|------------|---------|--|
| 27 | MAB15-IgG4 | VL | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYVWPPLTFGGGTKVEIK |
| 27 | MAB16-IgG4 | VL | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYVWPPLTFGGGTKVEIK |
| 27 | MAB17-IgG4 | VL | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYVWPPLTFGGGTKVEIK |
| 27 | MAB18-IgG4 | VL | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYVWPPLTFGGGTKVEIK |
| 28 | MAB19-IgG4 | VL | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK |
| 28 | MAB20-IgG4 | VL | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK |
| 28 | MAB21-IgG4 | VL | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK |
| 29 | MAB1-IgG4 | H3-IMGT | ARDANYYGSAWAFDP |
| 29 | MAB2-IgG4 | H3-IMGT | ARDANYYGSAWAFDP |
| 29 | MAB3-IgG4 | H3-IMGT | ARDANYYGSAWAFDP |
| 30 | MAB4-IgG4 | H3-IMGT | ARDANYYGGAWAFDP |
| 29 | MAB5-IgG4 | H3-IMGT | ARDANYYGSAWAFDP |
| 31 | MAB6-IgG4 | H3-IMGT | ARDGVLTLNKRSFDI |
| 31 | MAB7-IgG4 | H3-IMGT | ARDGVLTLNKRSFDI |
| 31 | MAB8-IgG4 | H3-IMGT | ARDGVLTLNKRSFDI |
| 31 | MAB9-IgG4 | H3-IMGT | ARDGVLTLNKRSFDI |
| 32 | MAB10-IgG4 | H3-IMGT | ARDGVLALNKRSFDI |
| 32 | MAB11-IgG4 | H3-IMGT | ARDGVLALNKRSFDI |
| 32 | MAB12-IgG4 | H3-IMGT | ARDGVLALNKRSFDI |
| 33 | MAB13-IgG4 | H3-IMGT | ARGGRTTWIGAFDI |
| 33 | MAB14-IgG4 | H3-IMGT | ARGGRTTWIGAFDI |
| 33 | MAB15-IgG4 | H3-IMGT | ARGGRTTWIGAFDI |
| 34 | MAB16-IgG4 | H3-IMGT | ARGGRTTWIGALDI |

| | | | |
|----|------------|---------|-------------------|
| 34 | MAB17-IgG4 | H3-IMGT | ARGGRTTWIGALDI |
| 33 | MAB18-IgG4 | H3-IMGT | ARGGRTTWIGAFDI |
| 35 | MAB19-IgG4 | H3-IMGT | ARLHVSGSYYPAYLDY |
| 35 | MAB20-IgG4 | H3-IMGT | ARLHVSGSYYPAYLDY |
| 35 | MAB21-IgG4 | H3-IMGT | ARLHVSGSYYPAYLDY |
| 36 | MAB1-IgG4 | H2-캬바트 | SIYYSGATFYNPSLKS |
| 37 | MAB2-IgG4 | H2-캬바트 | SIYYSGSTFYNPSLKS |
| 37 | MAB3-IgG4 | H2-캬바트 | SIYYSGSTFYNPSLKS |
| 37 | MAB4-IgG4 | H2-캬바트 | SIYYSGSTFYNPSLKS |
| 38 | MAB5-IgG4 | H2-캬바트 | SIYYSGSTFYNPSLKG |
| 39 | MAB6-IgG4 | H2-캬바트 | SIYYSGGTYYNPSLKS |
| 40 | MAB7-IgG4 | H2-캬바트 | SIYYSGSTYYNPSLKS |
| 41 | MAB8-IgG4 | H2-캬바트 | SIYYSGQTYYNPSLKS |
| 40 | MAB9-IgG4 | H2-캬바트 | SIYYSGSTYYNPSLKS |
| 40 | MAB10-IgG4 | H2-캬바트 | SIYYSGSTYYNPSLKS |
| 40 | MAB11-IgG4 | H2-캬바트 | SIYYSGSTYYNPSLKS |
| 40 | MAB12-IgG4 | H2-캬바트 | SIYYSGSTYYNPSLKS |
| 42 | MAB13-IgG4 | H2-캬바트 | IINPSLGLTSYAQKFQG |
| 42 | MAB14-IgG4 | H2-캬바트 | IINPSLGLTSYAQKFQG |
| 43 | MAB15-IgG4 | H2-캬바트 | IINPSIGLTSYARKFQG |
| 43 | MAB16-IgG4 | H2-캬바트 | IINPSIGLTSYARKFQG |
| 44 | MAB17-IgG4 | H2-캬바트 | IINPSLGLTSYARKFQG |
| 44 | MAB18-IgG4 | H2-캬바트 | IINPSLGLTSYARKFQG |
| 45 | MAB19-IgG4 | H2-캬바트 | VINPSMGATSYAQKFQG |
| 46 | MAB20-IgG4 | H2-캬바트 | IINPSMGATSYAQKFQG |
| 47 | MAB21-IgG4 | H2-캬바트 | IINPSMGATSYTQKFRG |

[0773]

| | | | |
|----|------------|---|---|
| 48 | MAB1-IgG4 | H1-코티아 + 카바트 | GSITSSYYWG |
| 49 | MAB2-IgG4 | H1-코티아 + 카바트 | GSISSSKYYWG |
| 50 | MAB3-IgG4 | H1-코티아 + 카바트 | GSISSTSHYWG |
| 50 | MAB4-IgG4 | H1-코티아 + 카바트 | GSISSTSHYWG |
| 50 | MAB5-IgG4 | H1-코티아 + 카바트 | GSISSTSHYWG |
| 51 | MAB6-IgG4 | H1-코티아 + 카바트 | GSIESGSYYWG |
| 52 | MAB7-IgG4 | H1-코티아 + 카바트 | GSIESGVYYWG |
| 53 | MAB8-IgG4 | H1-코티아 + 카바트 | GSIASGSYYWG |
| 54 | MAB9-IgG4 | H1-코티아 + 카바트 | GSIESGLYYWG |
| 54 | MAB10-IgG4 | H1-코티아 + 카바트 | GSIESGLYYWG |
| 54 | MAB11-IgG4 | H1-코티아 + 카바트 | GSIESGLYYWG |
| 54 | MAB12-IgG4 | H1-코티아 + 카바트 | GSIESGLYYWG |
| 55 | IgG4 | 불변, S228P 힌지 안정화 | ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVVTVP PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK |
| 56 | IgG4 | 불변 S228P, N297A, C 말단의 Lys 결실됨 | ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVVTVP PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLG |
| 57 | IgG1 | 불변 (G1m(3) 알로타이프) | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVVTVP PSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAA |

| | | | |
|----|----------------|--------------------------|--|
| | | | LPAPIEKTIKAKGQPQREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK |
| 58 | MAB13- IgG4 | H1-코티아 + 카바트 | YTFGNYYMH |
| 59 | MAB14- IgG4 | H1-코티아 + 카바트 | YTFPAYYMH |
| 60 | MAB15- IgG4 | H1-코티아 + 카바트 | YTFREYYMH |
| 60 | MAB16- IgG4 | H1-코티아 + 카바트 | YTFREYYMH |
| 61 | MAB17- IgG4 | H1-코티아 + 카바트 | YTFPAYYIH |
| 59 | MAB18- IgG4 | H1-코티아 + 카바트 | YTFPAYYMH |
| 62 | MAB19- IgG4 | H1-코티아 + 카바트 | YTFTSHYMG |
| 62 | MAB20- IgG4 | H1-코티아 + 카바트 | YTFTSHYMG |
| 62 | MAB21- IgG4 | H1-코티아 + 카바트 | YTFTSHYMG |
| 63 | MAB1- IgG4 | L3 - 코티아/카바트 /IMGT | QQHFNLP |
| 63 | MAB2- IgG4 | L3 - 코티아/카바트 /IMGT | QQHFNLP |
| 63 | MAB3- IgG4 | L3 - 코티아/카바트 /IMGT | QQHFNLP |
| 63 | MAB4- IgG4 | L3 - 코티아/카바트 /IMGT | QQHFNLP |
| 63 | MAB5- IgG4 | L3 - 코티아/카바트 /IMGT | QQHFNLP |
| 64 | MAB6- IgG4 | L3 - 코티아/카바트 /IMGT | QQHTVRPPLT |
| 64 | MAB7- IgG4 | L3 - 코티아/카바트 /IMGT | QQHTVRPPLT |
| 64 | MAB8- IgG4 | L3 - 코티아/카바트 /IMGT | QQHTVRPPLT |
| 64 | MAB9- IgG4 | L3 - 코티아/카바트 /IMGT | QQHTVRPPLT |

[0775]

| | | | |
|----|------------|--------------------|------------|
| 64 | MAB10-IgG4 | L3 - 코티아/카바트 /IMGT | QQHTVRPPLT |
| 64 | MAB11-IgG4 | L3 - 코티아/카바트 /IMGT | QQHTVRPPLT |
| 64 | MAB12-IgG4 | L3 - 코티아/카바트 /IMGT | QQHTVRPPLT |
| 65 | MAB13-IgG4 | L3 - 코티아/카바트 /IMGT | QQYVVWPPLT |
| 65 | MAB14-IgG4 | L3 - 코티아/카바트 /IMGT | QQYVVWPPLT |
| 65 | MAB15-IgG4 | L3 - 코티아/카바트 /IMGT | QQYVVWPPLT |
| 65 | MAB16-IgG4 | L3 - 코티아/카바트 /IMGT | QQYVVWPPLT |
| 65 | MAB17-IgG4 | L3 - 코티아/카바트 /IMGT | QQYVVWPPLT |
| 65 | MAB18-IgG4 | L3 - 코티아/카바트 /IMGT | QQYVVWPPLT |
| 66 | MAB19-IgG4 | L3 - 코티아/카바트 /IMGT | QQYIVFPWT |
| 66 | MAB20-IgG4 | L3 - 코티아/카바트 /IMGT | QQYIVFPWT |
| 66 | MAB21-IgG4 | L3 - 코티아/카바트 /IMGT | QQYIVFPWT |
| 67 | MAB1-IgG4 | L2 - 코티아/카바트 | DASNRAT |
| 67 | MAB2-IgG4 | L2 - 코티아/카바트 | DASNRAT |
| 67 | MAB3-IgG4 | L2 - 코티아/카바트 | DASNRAT |
| 67 | MAB4-IgG4 | L2 - 코티아/카바트 | DASNRAT |
| 67 | MAB5-IgG4 | L2 - 코티아/카바트 | DASNRAT |
| 68 | MAB6-IgG4 | L2 - 코티아/카바트 | GASSRAT |
| 68 | MAB7-IgG4 | L2 - 코티아/카바트 | GASSRAT |

[0776]

| | | | |
|----|----------------|-----------------|--------------|
| 68 | MAB8- IgG4 | L2 - 코티아/카바트 | GASSRAT |
| 68 | MAB9- IgG4 | L2 - 코티아/카바트 | GASSRAT |
| 68 | MAB10- IgG4 | L2 - 코티아/카바트 | GASSRAT |
| 68 | MAB11- IgG4 | L2 - 코티아/카바트 | GASSRAT |
| 68 | MAB12- IgG4 | L2 - 코티아/카바트 | GASSRAT |
| 69 | MAB13- IgG4 | L2 - 코티아/카바트 | GASTRAT |
| 69 | MAB14- IgG4 | L2 - 코티아/카바트 | GASTRAT |
| 69 | MAB15- IgG4 | L2 - 코티아/카바트 | GASTRAT |
| 69 | MAB16- IgG4 | L2 - 코티아/카바트 | GASTRAT |
| 69 | MAB17- IgG4 | L2 - 코티아/카바트 | GASTRAT |
| 69 | MAB18- IgG4 | L2 - 코티아/카바트 | GASTRAT |
| 69 | MAB19- IgG4 | L2 - 코티아/카바트 | GASTRAT |
| 69 | MAB20- IgG4 | L2 - 코티아/카바트 | GASTRAT |
| 69 | MAB21- IgG4 | L2 - 코티아/카바트 | GASTRAT |
| 70 | MAB1- IgG4 | L1 - 코티아/카바트 | RASQSVSSYLA |
| 70 | MAB2- IgG4 | L1 - 코티아/카바트 | RASQSVSSYLA |
| 70 | MAB3- IgG4 | L1 - 코티아/카바트 | RASQSVSSYLA |
| 70 | MAB4- IgG4 | L1 - 코티아/카바트 | RASQSVSSYLA |
| 70 | MAB5- IgG4 | L1 - 코티아/카바트 | RASQSVSSYLA |
| 71 | MAB6- IgG4 | L1 - 코티아/카바트 | RASQSVSSSYLA |
| 71 | MAB7- IgG4 | L1 - 코티아/카바트 | RASQSVSSSYLA |
| 71 | MAB8- IgG4 | L1 - 코티아/카바트 | RASQSVSSSYLA |
| 71 | MAB9- IgG4 | L1 - 코티아/카바트 | RASQSVSSSYLA |
| 71 | MAB10- IgG4 | L1 - 코티아/카바트 | RASQSVSSSYLA |

[0777]

| | | | |
|----|------------|---------------------|---|
| 71 | MAB11-IgG4 | L1 - 코티아/카바트 | RASQSVSSSYLA |
| 71 | MAB12-IgG4 | L1 - 코티아/카바트 | RASQSVSSSYLA |
| 72 | MAB13-IgG4 | L1 - 코티아/카바트 | RASQSVSSNLA |
| 72 | MAB14-IgG4 | L1 - 코티아/카바트 | RASQSVSSNLA |
| 72 | MAB15-IgG4 | L1 - 코티아/카바트 | RASQSVSSNLA |
| 72 | MAB16-IgG4 | L1 - 코티아/카바트 | RASQSVSSNLA |
| 72 | MAB17-IgG4 | L1 - 코티아/카바트 | RASQSVSSNLA |
| 72 | MAB18-IgG4 | L1 - 코티아/카바트 | RASQSVSSNLA |
| 72 | MAB19-IgG4 | L1 - 코티아/카바트 | RASQSVSSNLA |
| 72 | MAB20-IgG4 | L1 - 코티아/카바트 | RASQSVSSNLA |
| 72 | MAB21-IgG4 | L1 - 코티아/카바트 | RASQSVSSNLA |
| 73 | SEC1 | 인간 IgG4 S228P 증쇄 | EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCAESGFTFSSFTMH WVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADA VRGRFTI SRDNAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHN TFDSWGQGTLTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSES TAALGCLVKD YFPEPVTVWSWNSGALTSGVHTFP AV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPCPA PEFLLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDV S QEDPEVQFNWYV DGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPVYTL P PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| 74 | SEC1 | 증쇄 가변 영역 | EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCAESGFTFSSFTMH WVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADA VRGRFTI SRDNAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHN TFDSWGQGTLTVSS |
| 75 | SEC1 | SEC1 인간 카파쇄 | DIVMTQSPSSLAVSPGEKVMTCKSSQLYYSGVK ENLLAWYQQKPGQSPKLIYIYASIRFTGVPDRFTGS GSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGGINNPLTFGD GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC |
| 76 | SEC1 | 경쇄 가변 영역 | DIVMTQSPSSLAVSPGEKVMTCKSSQLYYSGVK ENLLAWYQQKPGQSPKLIYIYASIRFTGVPDRFTGS GSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGGINNPLTFGD GTKLEIK |

| | | | |
|----|------|-----------------------|---|
| 77 | SEC1 | 마우스 IgG2a N297A 중쇄 | EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCAESGFTFSSFTMH WVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTI SRDNAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHN TFDSWGQGTLTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDFTTG SSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSGVHTFPBV LQSDLYTLSSSVTTSSTWPSQSITCNVAHPASSTK VDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFFPKI KDVLMLISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNV EVHTAQQTQTHREDYASTLRVVSALPIQHQDWMSG KEFKCKVNNKDLAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLP PPEEEMTKKQVTLTCMVTDMPEDIYVEWTNNKG TELNYKNTTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVER NSYSCSVVHEGLHNHHTKSFSRTPGK |
| 74 | SEC1 | 중쇄 가변 영역 | EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCAESGFTFSSFTMH WVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTI SRDNAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHN TFDSWGQGTLTVSS |
| 78 | SEC1 | 마우스 카파쇄 | DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVK ENLLAWYQQKPGQSPKLLIYYASIRFTGVPDRFTGS GSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGGINNPLTFGD GTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLN NFYPKDINVWKWIDGSERQNGVVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLSKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVK SFNRNEC |
| 76 | SEC1 | 경쇄 가변 영역 | DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVK ENLLAWYQQKPGQSPKLLIYYASIRFTGVPDRFTGS GSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGGINNPLTFGD GTKLEIK |
| 79 | MAB1 | 전장 IgG4 S228P | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITSSYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATFYNPSLKSRTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYGS AWAFDPWGQGTLTVSSASTKGPSVFLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVNDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPEENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| 80 | MAB1 | 전장 IgG1 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITSSYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATFYNPSLKSRTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYGS AWAFDPWGQGTLTVSSASTKGPSVFLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW |

| | | | |
|----|------|------------------|---|
| | | | ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 81 | MAB1 | 전장 카파 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRAATGIPARFSGSGSGTDF LTISLLEPEDFAVYYCQQHFNLPFGGGTKEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 82 | MAB2 | 전장 IgG4 S228P | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSKYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRTVIS DTSKNQFSKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGS A WAFDPWGQGTIVTSSASTKGPSVFP LAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPP PKDTLMISRTPETCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPVY LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK |
| 83 | MAB2 | 전장 IgG1 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSKYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRTVIS DTSKNQFSKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGS A WAFDPWGQGTIVTSSASTKGPSVFP LAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLF PPPKDITLISRTPETCVVVDVSHEDPEVFKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QQGVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK |
| 81 | MAB2 | 전장 카파 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRAATGIPARFSGSGSGTDF LTISLLEPEDFAVYYCQQHFNLPFGGGTKEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 84 | MAB3 | 전장 IgG4 S228P | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSHY WGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRTVIS DTSKNQFSKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGS A WAFDPWGQGTIVTSSASTKGPSVFP LAPCSRSTS |

| | | | |
|----|------|------------------|---|
| | | | ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSLGKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPVYTT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLGK |
| 85 | MAB3 | 전장 IgG1 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYGSTFYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGA WAFDPWGQGTIVTSSASTKGPSVFLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSLGKTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPPKDITLISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNQGPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QQGNVSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPGK |
| 81 | MAB3 | 전장 카파 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRTATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLPEDFAVYYCQQHFNLPFTGGGTKEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCNNFYPREAK VQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSTLT LSKADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 86 | MAB4 | 전장 IgG4 S228P | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYGSTFYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGA WAFDPWGQGTIVTSSASTKGPSVFLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSLGKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPVYTT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLGK |
| 87 | MAB4 | 전장 IgG1 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYGSTFYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGA WAFDPWGQGTIVTSSASTKGPSVFLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSLGKTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPPKDITLISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE |

| | | | |
|----|------|------------------|---|
| | | | SNQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGVFCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 81 | MAB4 | 전장 카파 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLPEDFAVYYCQQHFNLPFGGGTKEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESTEQDSKDSTYSLSSLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC |
| 88 | MAB5 | 전장 IgG4 S228P | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHY WGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKGRT VDTSKNQFSKLSSVTAADTA VY YGS AWAFDPWGQGTLTVSSA STKGPSVPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVWS NGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGT T CNVDHKP SNTKVDKRVES KYGPPCP CAPEFLGGPSVFLFPP PKD TLM ISRT PEV TCV V DVS QED PEV QFN WY DG VE VH NA KT K P R EE Q F N S T Y R V V S L T V L H Q LNG KEY K C K V S N K A L P A I E K T I S K A G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C V M H E A L H N H Y T Q K S L S L G K |
| 89 | MAB5 | 전장 IgG1 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHY WGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKGRT VDTSKNQFSKLSSVTAADTA VY YGS AWAFDPWGQGTLTVSSA STKGPSVPLAPSSK SG TA AL G C L V K D Y F P E P V T V W N S G A L T S G V H T F PA VL Q S S G L Y S L S S V T V P S S L G T Q T Y I C N V N H K P S NT K V D K R V E P K S C D K T H T C P C P A E L L G G P S V F L F P K P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S I E K T I S K A G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C V M H E A L H N H Y T Q K S L S L G K |
| 81 | MAB5 | 전장 카파 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLPEDFAVYYCQQHFNLPFGGGTKEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESTEQDSKDSTYSLSSLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC |
| 90 | MAB6 | 전장 IgG4 S228P | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIESGSYY WGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGGTYYNPSLKSRT VDTSKNQFSKLSSVTAADTA VY YGS AWAFDPWGQGTLTVSSA STKGPSVPLAPCSRSTS EST A AL G C L V K D Y F P E P V T V W N S G A L T S G V H T F PA VL Q S S G L Y S L S S V T V P S S L G T K T Y T C N V D H K P S NT K V D K R V E P K S C D K T H T C P C P A E L L G G P S V F L F P K P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S I E K T I S K A G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C V M H E A L H N H Y T Q K S L S L G K |

| | | | |
|----|------|------------------|--|
| 91 | MAB6 | 전장 IgG1 | QLQLQESGPGLVKPSETSLTCTVSGGSIESGSYYW WGWRQPPGKGLEWIGSIYYSGGTYYNPSLKSRTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVTLN KRSFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSVVTVPSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVLF PPPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 92 | MAB6 | 전장 카파 | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFRN GEC |
| 93 | MAB7 | 전장 IgG4 S228P | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGVYY WGWRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVTLN KRSFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTS ESTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSVVTVPSSLGTQTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMSRTPEVTCVVVDVQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| 94 | MAB7 | 전장 IgG1 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGVYY WGWRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVTLN KRSFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSVVTVPSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVLF PPPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 92 | MAB7 | 전장 카파 | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFRN GEC |

| | | | |
|----|------|---------------|---|
| 95 | MAB8 | 전장 IgG4 S228P | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIASGSYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGQTYYNPSLKSRTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVTLN KRSFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSLGTQTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVHEALHNHTQKSLSLSLGK |
| 96 | MAB8 | 전장 IgG1 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIASGSYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGQTYYNPSLKSRTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVTLN KRSFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDEPKFNWY VDGVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL WLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QQGNVFSCSVHEALHNHTQKSLSLSPGK |
| 92 | MAB8 | 전장 카파 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTLTISRLEPEDFAVYYCQQQHTVRPPLTFGGGTKEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL S STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC |
| 97 | MAB9 | 전장 IgG4 S228P | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVTLN KRSFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSLGTQTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVHEALHNHTQKSLSLSLGK |
| 98 | MAB9 | 전장 IgG1 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVTLN KRSFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFLGGPSVFLF |

| | | | |
|-----|-------|------------------|---|
| | | | PPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREGQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 92 | MAB9 | 전장 카파 | EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPR EAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL STLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC |
| 99 | MAB10 | 전장 IgG4 S228P | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRA VDTSKNQFSKLSSVTAADTA VYYCARDGV LALN KRSFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPV TWSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSVV TVPSS LGT KTY TCNV DHKPS NTKVDKRVE PKSCDK KHTC PPCP PAPE FLGG PSV FLF PPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEV QFN WY VD GVEVHNAKTKPREEQFN STYRV VSVL TVL HQDW NG KEY KCK VSN KGL PSS IEKT I S K AK GQP REP QVY LPP SQE EMT KNQ VSL TCL VK GF YPS DI AVE WE SNG QPEN NYK TPP VLD SDG FFLY SRL TV DK SR WQEG NV FSC SV MHE ALHN HYT QK SL SL LGK |
| 100 | MAB10 | 전장 IgG1 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRA VDTSKNQFSKLSSVTAADTA VYYCARDGV LALN KRSFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPV TWSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSVV TVPSS LGT QTY ICNV NHKPS NTKVDKRVE PKSCDK KHTC PPCP PAPE FLGG PSV FLF PPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEV KFN WY VD GVEVHNAKTKPREEQY N STY RV VSVL TVL HQD WL NG KEY KCK VSN KAL P A I E K T I S K AK GQP REP QVY LPP SQE EMT KNQ VSL TCL VK GF YPS DI AVE WE SNG QPEN NYK TPP VLD SDG FFLY SRL TV DK SR WQEG NV FSC SV MHE ALHN HYT QK SL SL LGK |
| 92 | MAB10 | 전장 카파 | EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPR EAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL STLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC |
| 101 | MAB11 | 전장 IgG4 S228P | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRT VDTSKNQFSKLSSVTAADTA VYYCARDGV LALN KRSFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPV TWSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSVV TVPSS LGT KTY TCNV DHKPS NTKVDKRVE PKSCDK KHTC PPCP PAPE FLGG PSV FLF PPK |

| | | | |
|-----|-------|------------------|--|
| | | | PKDTLMISRPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPVY LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| 102 | MAB11 | 전장 IgG1 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLAN KRSFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 92 | MAB11 | 전장 카파 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLKADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC |
| 103 | MAB12 | 전장 IgG4 S228P | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTASGGIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLAN KRSFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSLGTQTYICNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPVY LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| 104 | MAB12 | 전장 IgG1 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTASGGIESGLYYW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLAN KRSFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |

| | | | |
|-----|-------|------------------|--|
| 92 | MAB12 | 전장 카파 | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYGAASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPLTFGGGTKEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC |
| 105 | MAB13 | 전장 IgG4 S228P | QVQLVQSGAEVKKPGAVKVSKASGYTFGNYYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRV TMTRDTSTVYMEMLSSRLSEDATAVYYCARGGRTT WIGAFDIWGGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| 106 | MAB13 | 전장 IgG1 | QVQLVQSGAEVKKPGAVKVSKASGYTFGNYYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRV TMTRDTSTVYMEMLSSRLSEDATAVYYCARGGRTT WIGAFDIWGGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQQGNVFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 107 | MAB13 | 전장 카파 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISLQSEDFAVYYCQQYVWPPLTGGGTKEI RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC |
| 108 | MAB14 | 전장 IgG4 S228P | QVQLVQSGAEVKKPGAVKVSKASGYTFPAYYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRV TMTRDTSTVYMEMLSSRLSEDATAVYYCARGGRTT WIGAFDIWGGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |

[0787]

| | | | |
|-----|-------|------------------|--|
| 109 | MAB14 | 전장 IgG1 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRV TMRDTSTSTVYMEPLLSEDTAVYYCARGGRTT WIGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSCHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAAKTKPREEQYNSTYRVVSVLVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 107 | MAB14 | 전장 카파 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISLQSEDFAVYYCQQYVVWPLTFGGGTKEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TTLTSKADYEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC |
| 110 | MAB15 | 전장 IgG4 S228P | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVT MTRDTSTSTVYMEPLLSEDTAVYYCARGGRTT WIGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSVVTPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAAKTKPREEQFNSTYRVVSVLVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPSSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| 111 | MAB15 | 전장 IgG1 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVT MTRDTSTSTVYMEPLLSEDTAVYYCARGGRTT WIGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSCHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAAKTKPREEQYNSTYRVVSVLVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 107 | MAB15 | 전장 카파 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISLQSEDFAVYYCQQYVVWPLTFGGGTKEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TTLTSKADYEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC |

| | | | |
|-----|-------|---------------|--|
| 112 | MAB16 | 전장 IgG4 S228P | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELOSSLRSEDTAVYYCARGGRTT WIGALDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| 113 | MAB16 | 전장 IgG1 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELOSSLRSEDTAVYYCARGGRTT WIGALDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGHTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSCHEDPEVKFNW YVDGVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 107 | MAB16 | 전장 카파 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVYYCQQYVWPPLTGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC |
| 114 | MAB17 | 전장 IgG4 S228P | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYIH WVRQAPGQGLEWMGIINPSGLTSYARKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELOSSLRSEDTAVYYCARGGRTT WIGALDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| 115 | MAB17 | 전장 IgG1 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYIH WVRQAPGQGLEWMGIINPSGLTSYARKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELOSSLRSEDTAVYYCARGGRTT WIGALDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGHTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL |

| | | | |
|-----|-------|------------------|---|
| | | | FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 107 | MAB17 | 전장 카파 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISLQSEDFAVYYCQQYVWPPLTFGGGTKEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRC EC |
| 116 | MAB18 | 전장 IgG4 S228P | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRV TMTRDSTSTVYMEMLSSRSEDTAVYYCARGGRTT WIGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVNDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYV DGVEVHNAAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPSSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVVDKSRWQE GNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSGK |
| 117 | MAB18 | 전장 IgG1 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRV TMTRDSTSTVYMEMLSSRSEDTAVYYCARGGRTT WIGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVVDKSR WQQGVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSGK |
| 107 | MAB18 | 전장 카파 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISLQSEDFAVYYCQQYVWPPLTFGGGTKEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRC EC |
| 118 | MAB19 | 전장 IgG4 S228P | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSHYM GWVRQAPGQGLEWMGVINPSMGATSYAQKFQGR VTMTRDSTSTVYMEMLSSRSEDTAVYYCARLHVS GSYYPAYLDYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSWNSGALT GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPS |

| | | | |
|-----|-------|------------------|---|
| | | | VFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| 119 | MAB19 | 전장 IgG1 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYM GWVRQAPGQGLEWVGINPSMGATSYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMEMLSSRSEDTAVYYCARLHVS SYYPAYLDYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGG PSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTV VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK KSRWQQGNVFSVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 120 | MAB19 | 전장 카파 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTGGGTKEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 121 | MAB20 | 전장 IgG4 S228P | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYM GWVRQAPGQGLEWVGINPSMGATSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMEMLSSRSEDTAVYYCARLHVS SYYPAYLDYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV HKPSNTKVDKRVESKYGPCCPAPEFLGGPSVFL FPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK |
| 122 | MAB20 | 전장 IgG1 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYM GWVRQAPGQGLEWVGINPSMGATSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMEMLSSRSEDTAVYYCARLHVS SYYPAYLDYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPS VFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 120 | MAB20 | 전장 카파 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT |

| | | | |
|--|-------|--------------------------------------|--|
| | | | LTISSLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 123 | MAB21 | 전장 IgG4 S228P | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYM GWVRQAPGQGLEWMGIINPSMGATSYTQKFRGRV TMTDRDTSTSTVYMEMLRSEDTAVYYCARLHVSG SYYPAYLDYWGQGTMVTVSSASTKGPSVPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSLGTKTTCNVD HKPSNTKVDKRVESKGPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSVQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLPGK |
| 124 | MAB21 | 전장 IgG1 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYM GWVRQAPGQGLEWMGIINPSMGATSYTQKFRGRV TMTDRDTSTSTVYMEMLRSEDTAVYYCARLHVSG SYYPAYLDYWGQGTMVTVSSASTKGPSVPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVESKGPPCPAPEFLGGPS VFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLPGK |
| 120 | MAB21 | 전장 카파 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSNNLAWY QQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 125 | IgG1 | 불변 (G1m(17,1) 알로타이프, N297A) | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEP VTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV CVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREE QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLPGK |
| 126 | 카파 | 불변 | RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS TTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC |
| 127 | 링커 | | GGGGS |
| 128 ... 137 - 본 개시내용의 다른 부분 및 본 명세서와 함께 제출된 서열목록의 전자 형식을 참조. | | | |

| | | | |
|-----|---------|--|--|
| 138 | mTIGIT2 | | MHGWLWVWVQGLIQAFLATAIGATAGTIDTKR NISAEEGGSVILQCHFSSDTAEVTQVDWKQQDQLL AIYSDLGWHVASVFSDRVVPGPSLGLTFQSLTMN DTGEYFCTYHTYPGGIYKGRIFLKVQESSDDRNGL AQFQTAPLGGTMAAVLGLICLMTGVTVLARKDK SIRMHIESGLGRTEAEPQEWNLRSLSPPGSPVQTQ TAPAGPCGEQAEDDYADPQEYFNVLSYRSLESFIA VSKTG |
|-----|---------|--|--|

[0792]

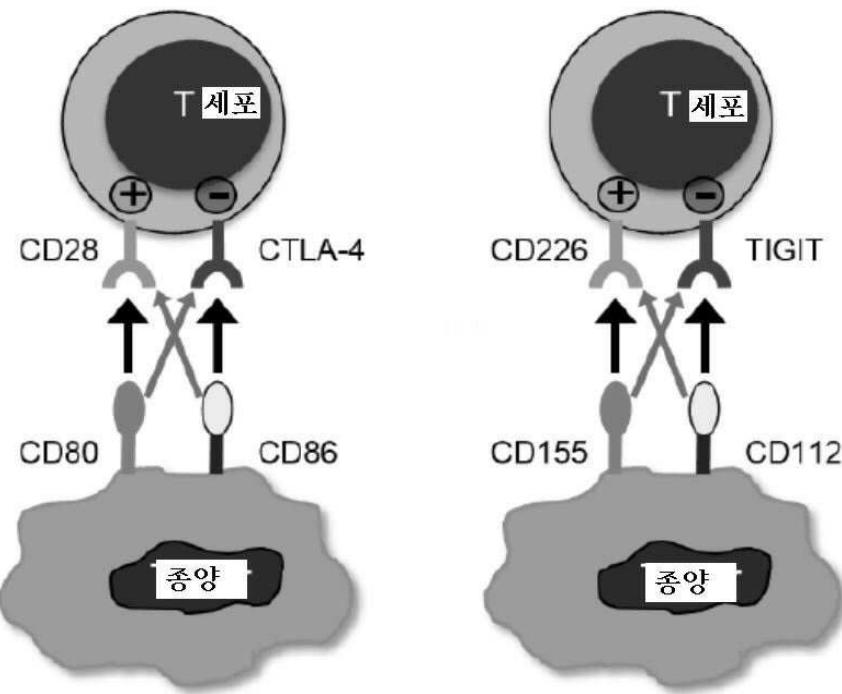
[0793]

도면

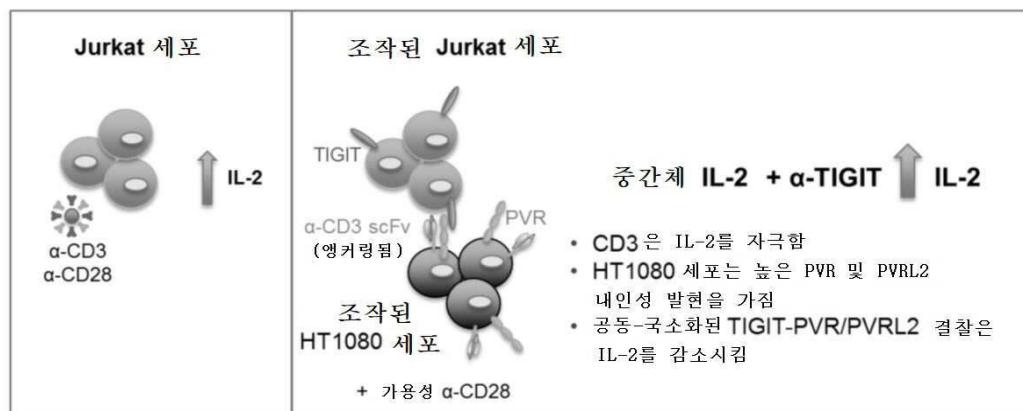
도면1a

도면1b

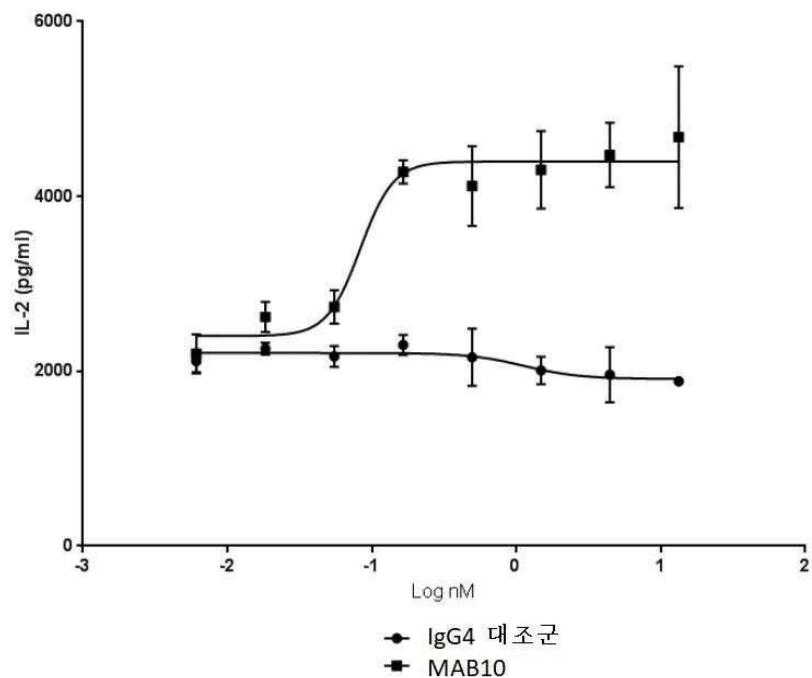
도면2



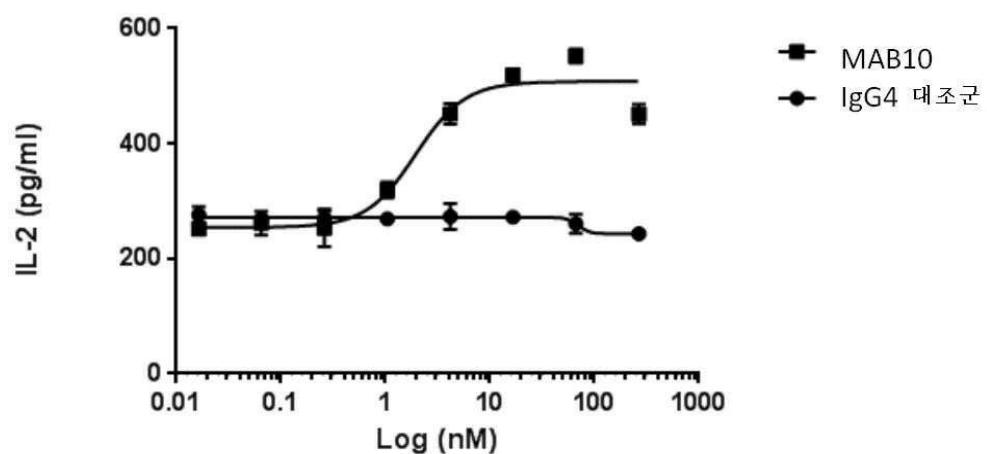
도면3



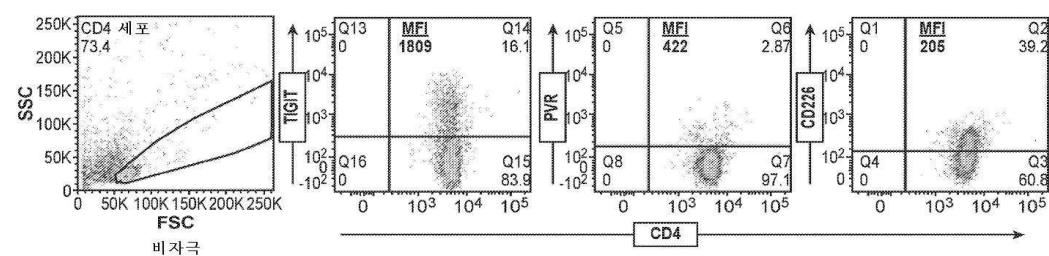
도면4a



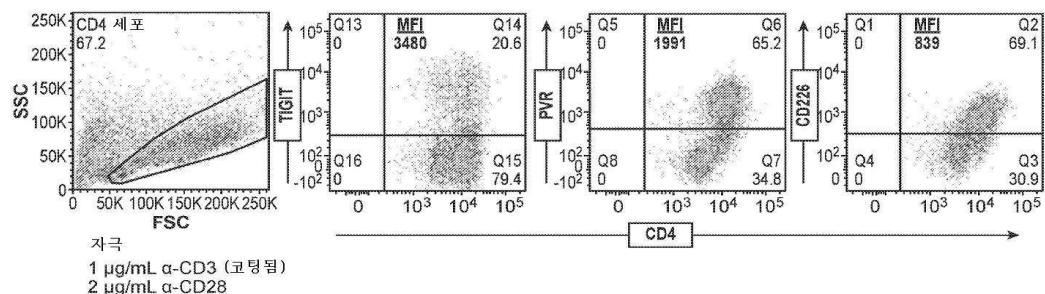
도면4b



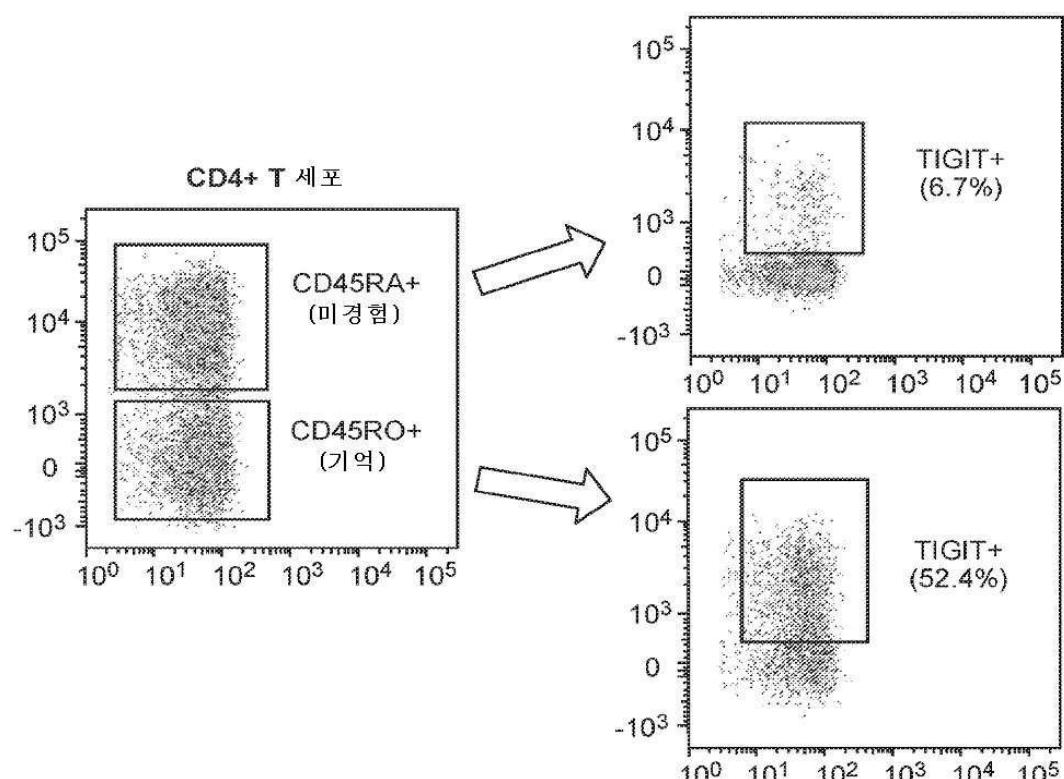
도면5a



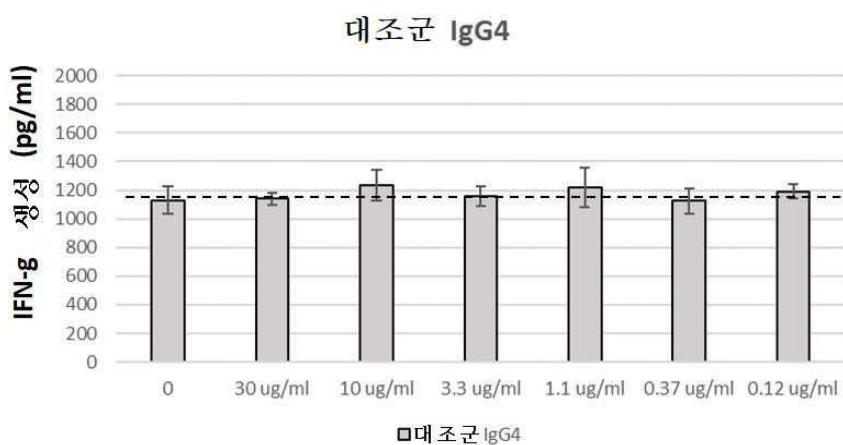
도면5b



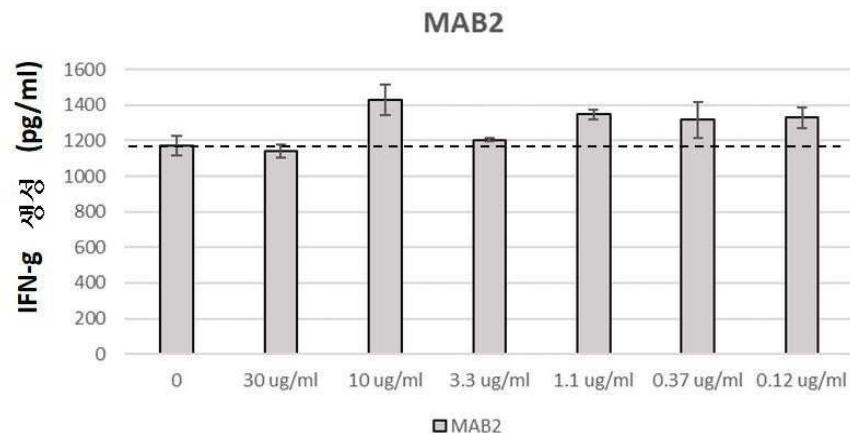
도면5c



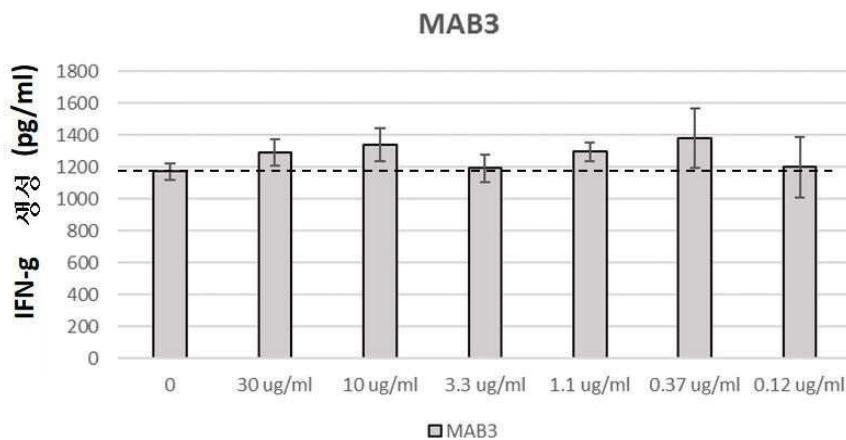
도면6a



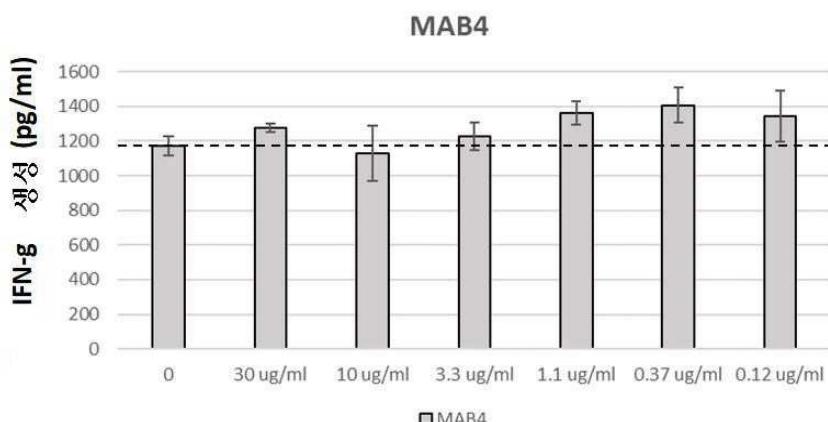
도면6b



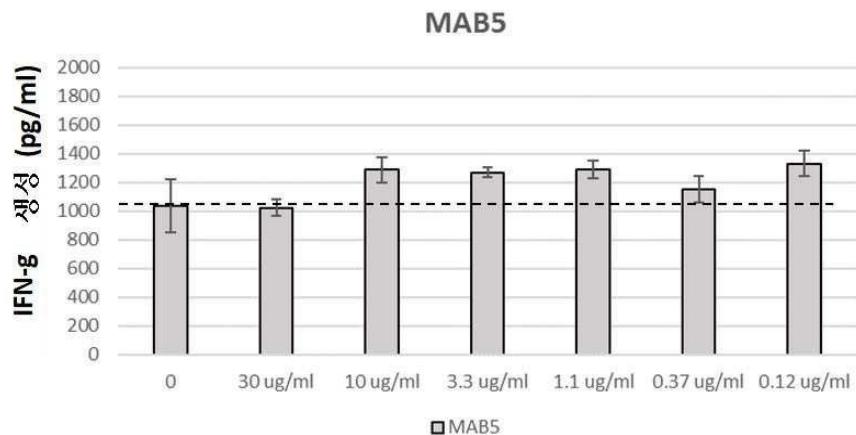
도면6c



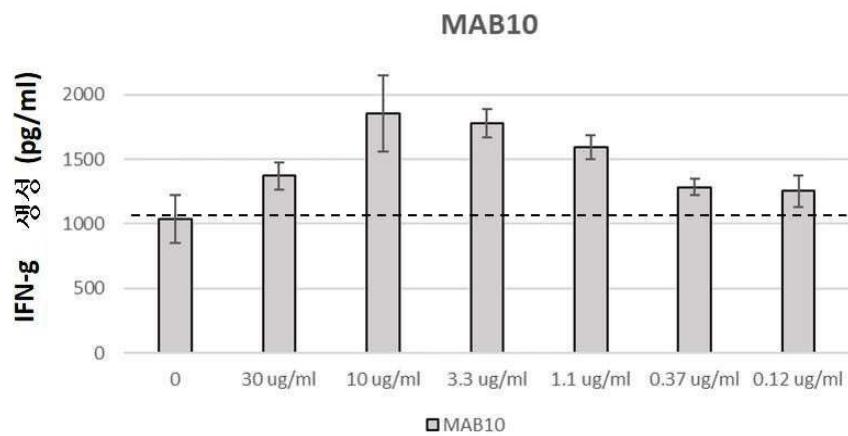
도면6d



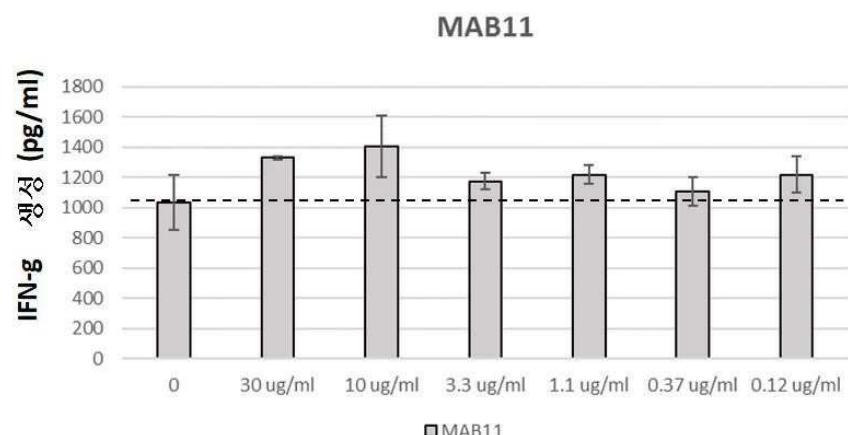
도면6e



도면6f

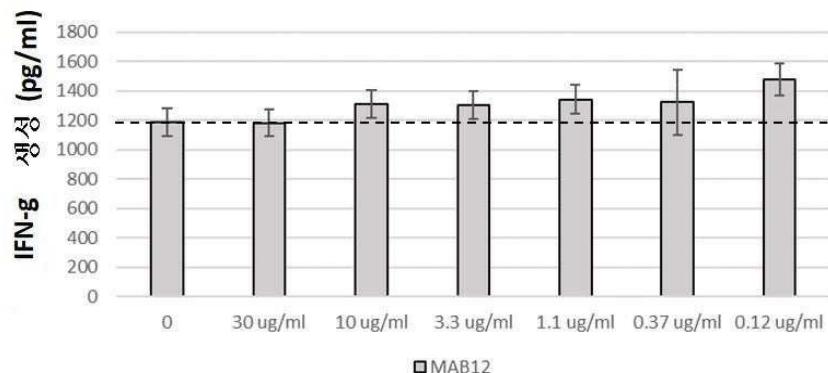


도면6g



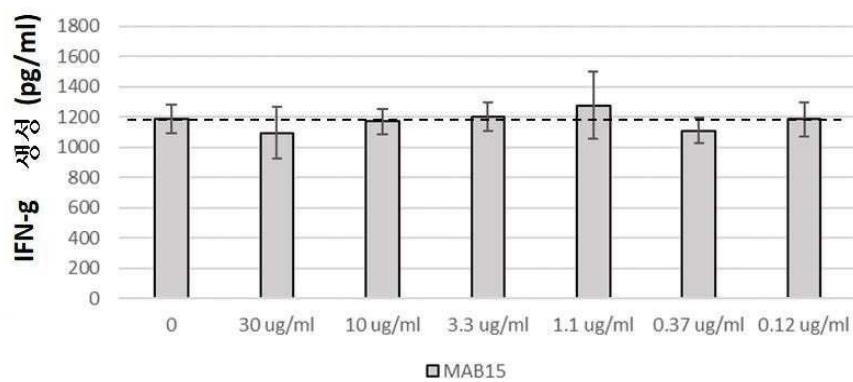
도면6h

MAB12



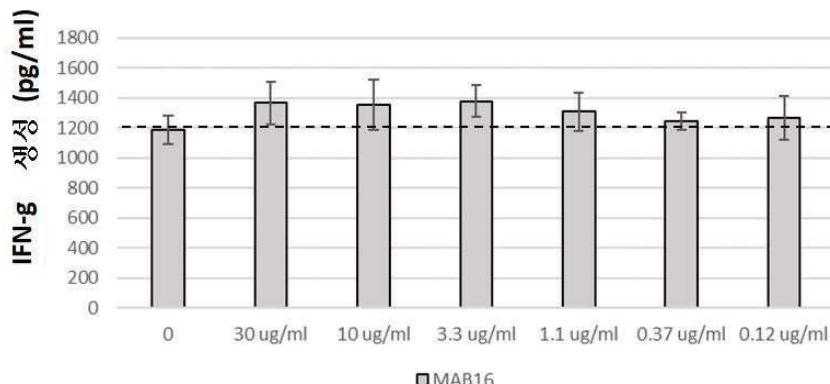
도면6i

MAB15

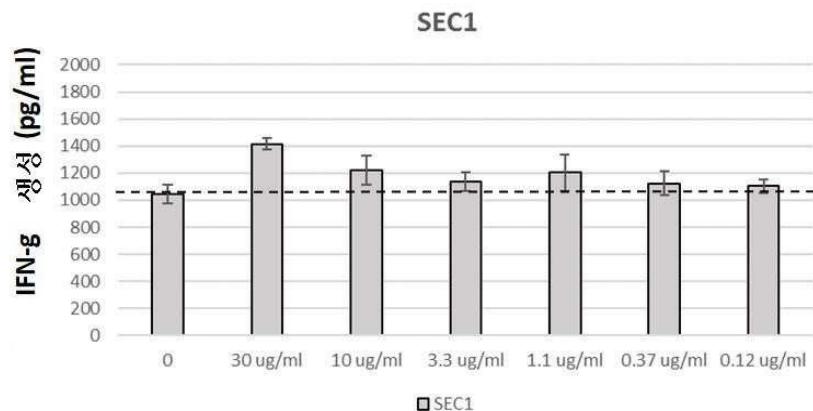


도면6j

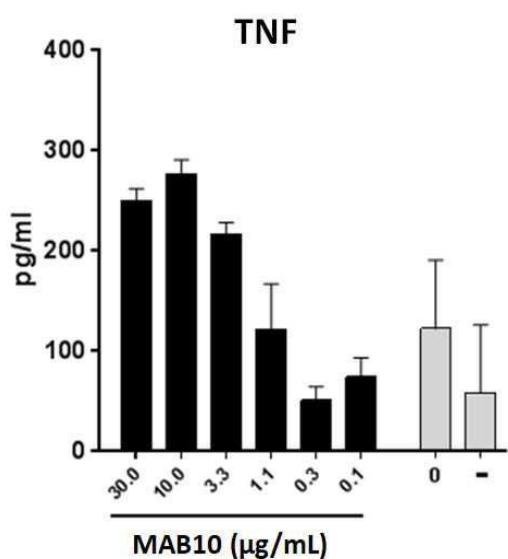
MAB16



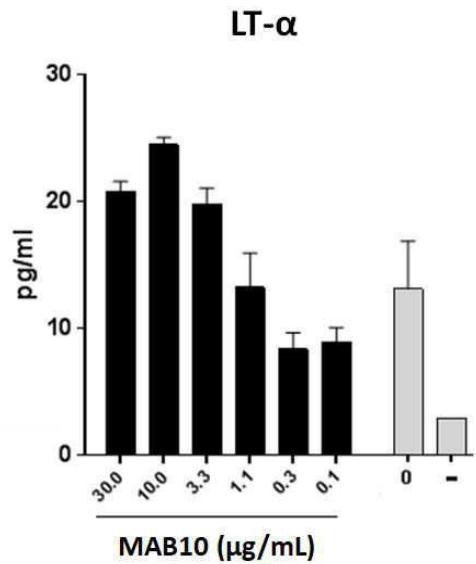
도면6k



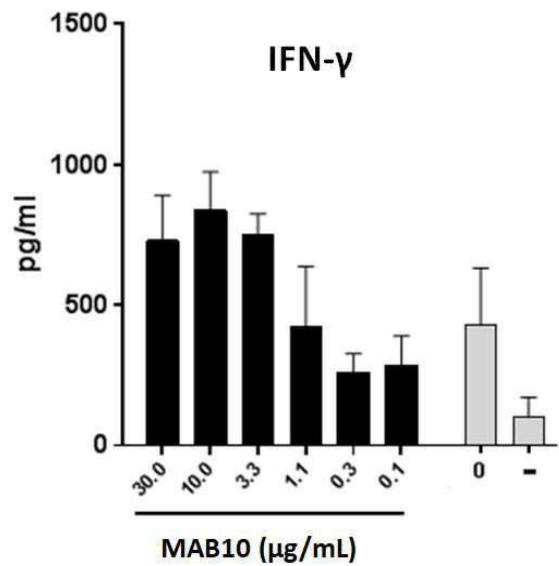
도면6l



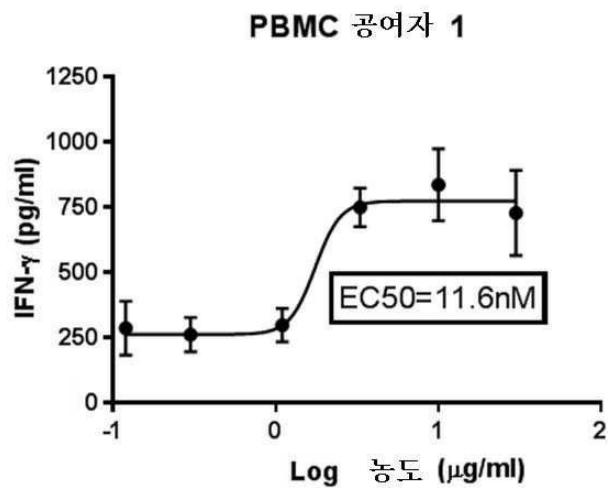
도면6m



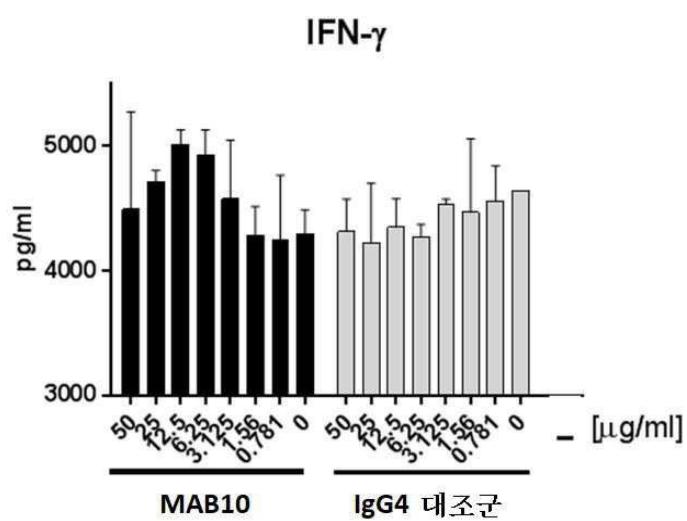
도면6n



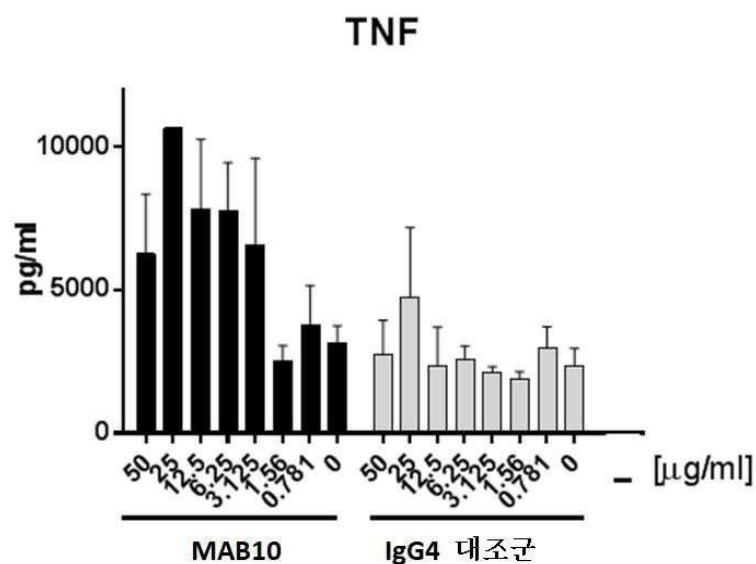
도면6o



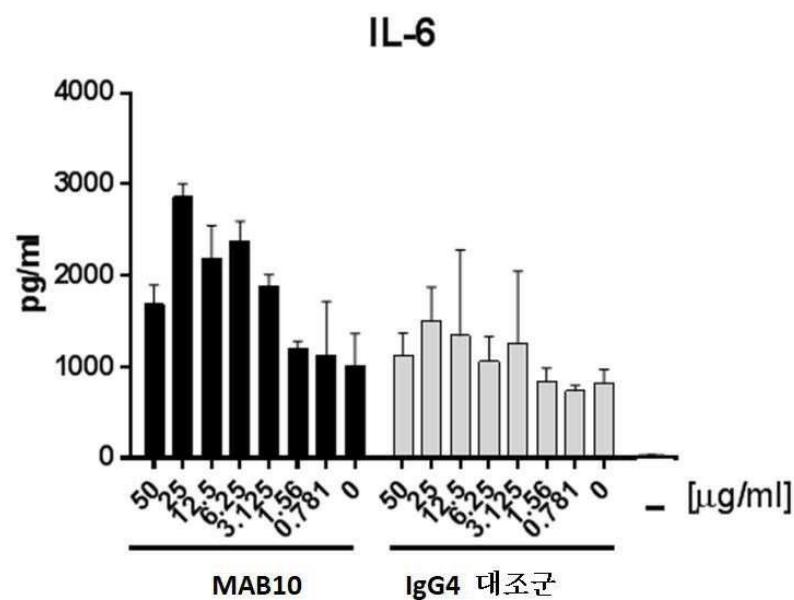
도면7a



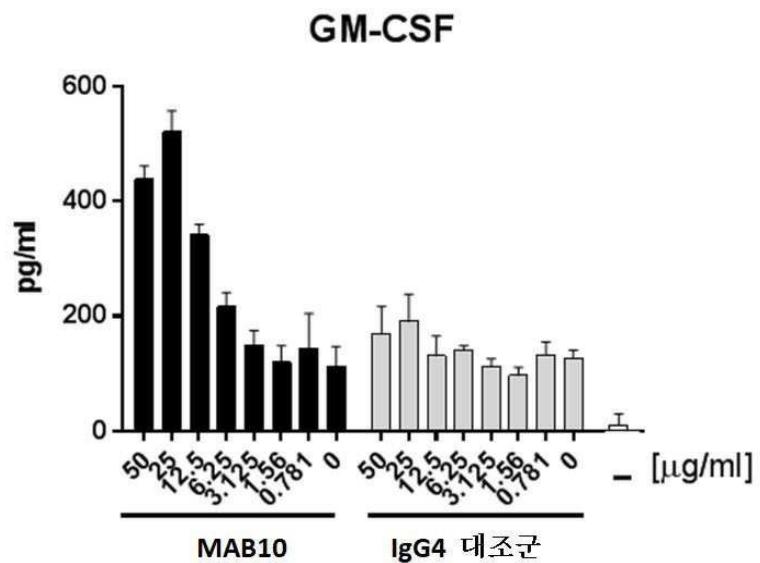
도면7b



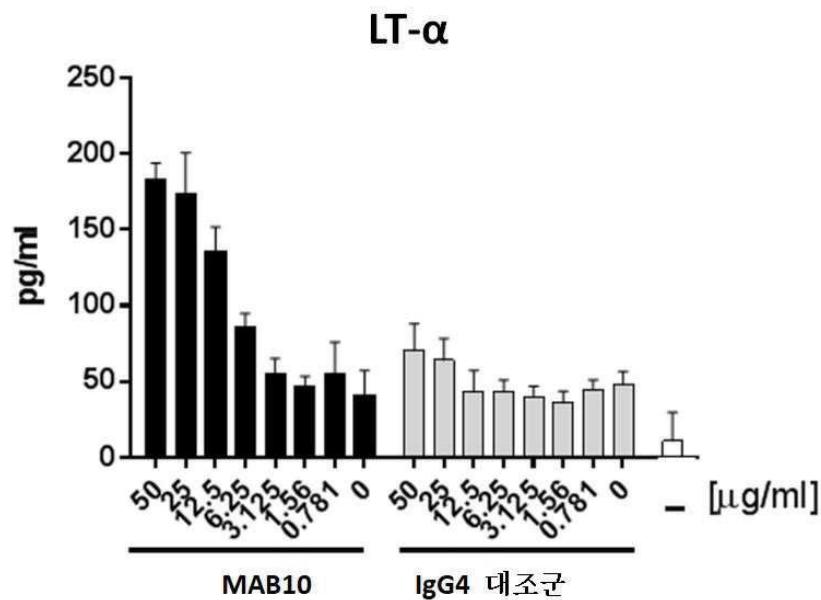
도면7c



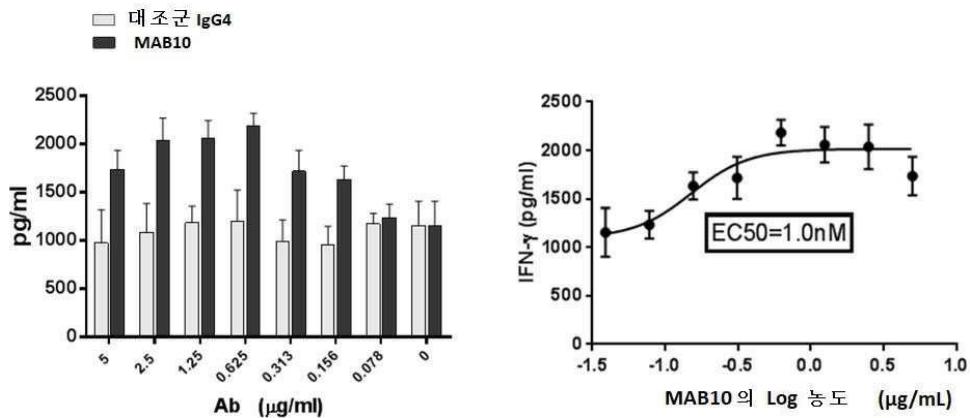
도면7d



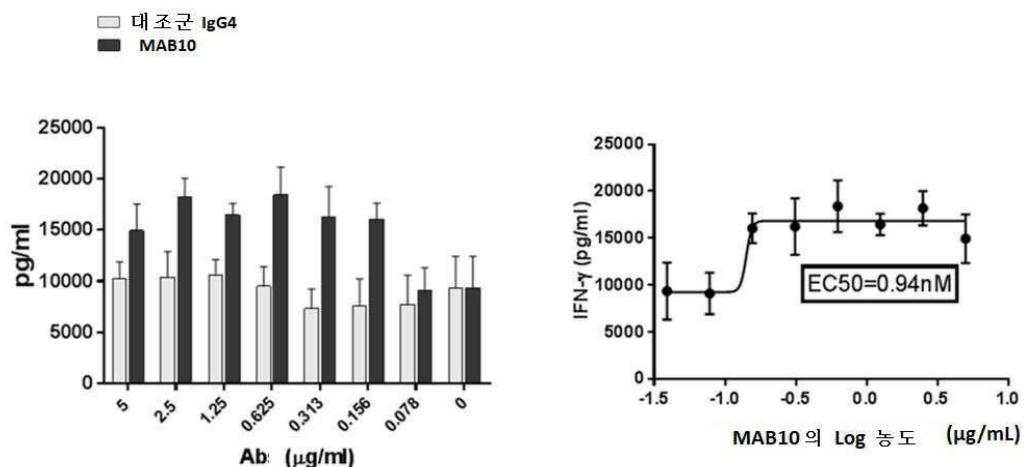
도면7e



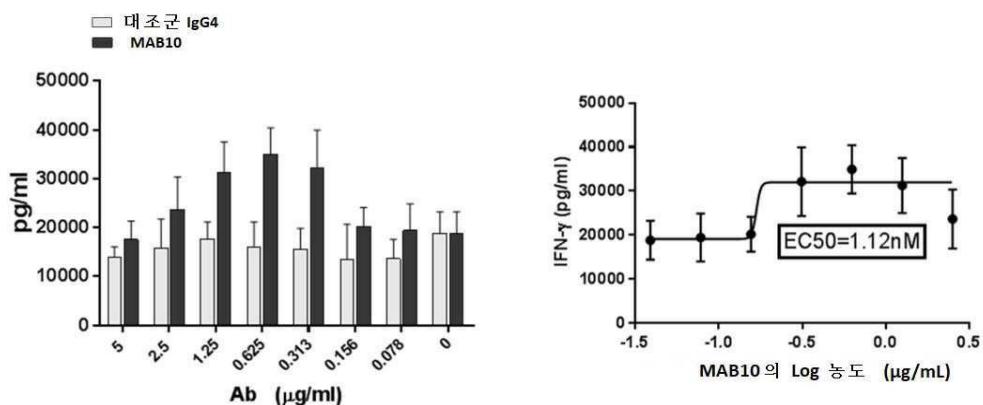
도면8a



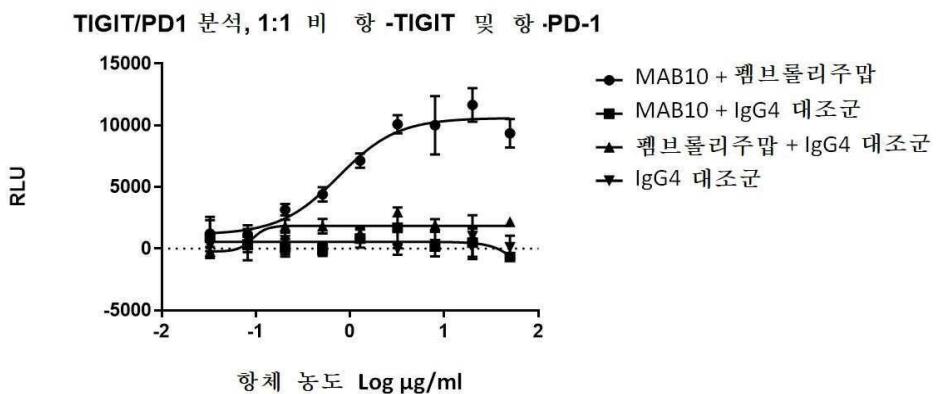
도면8b



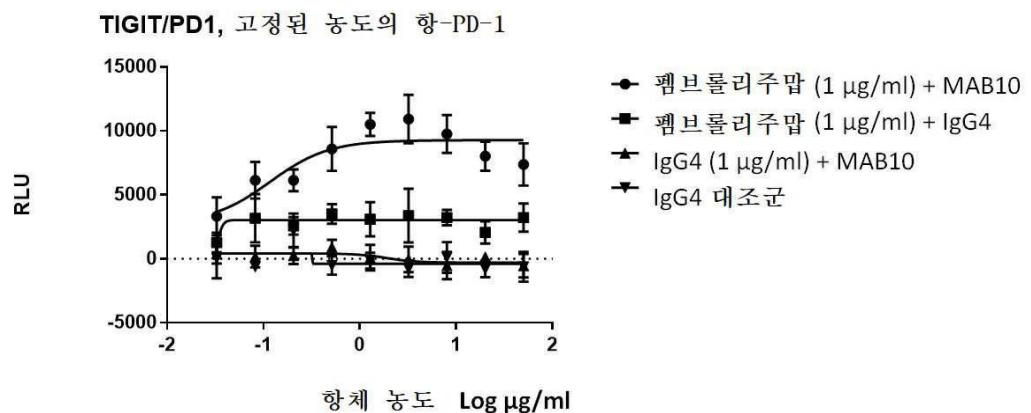
도면8c



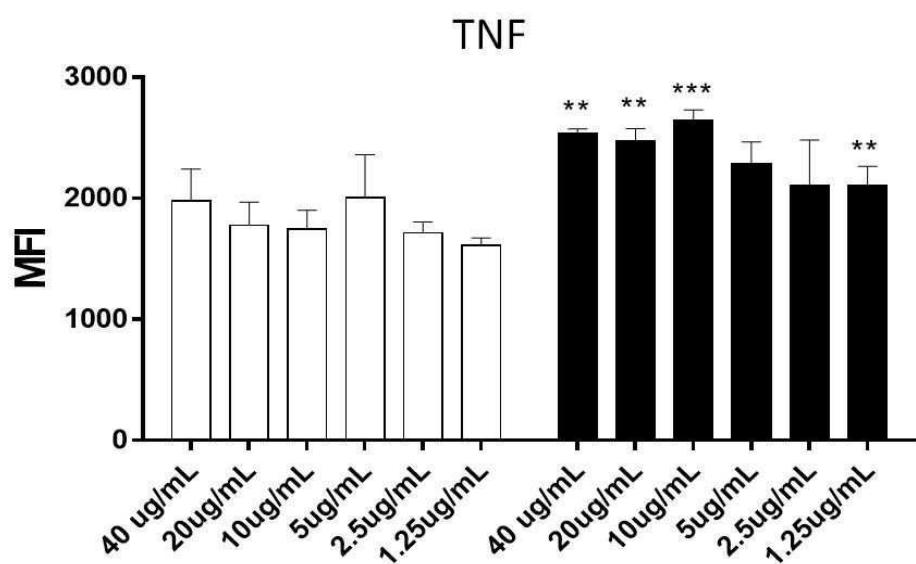
도면9a



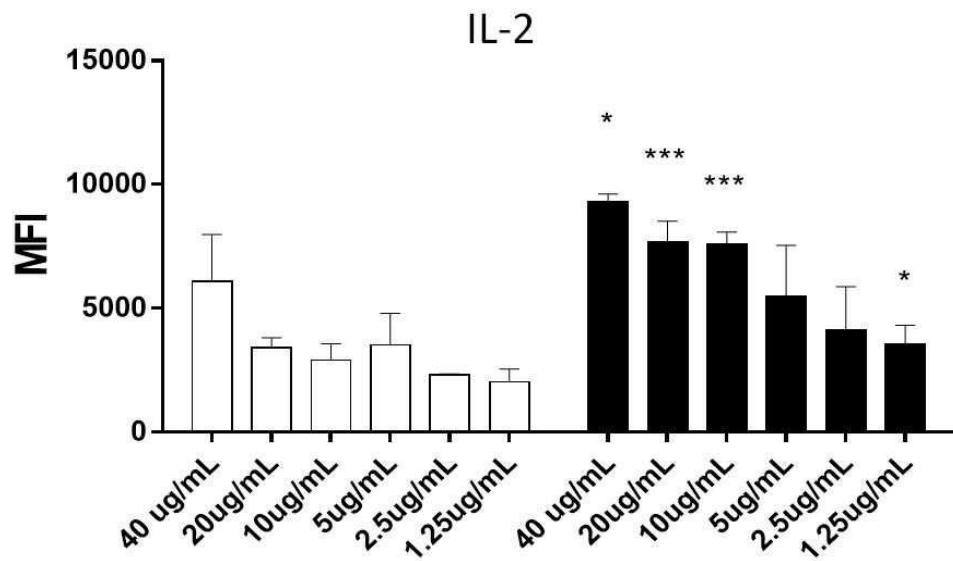
도면9b



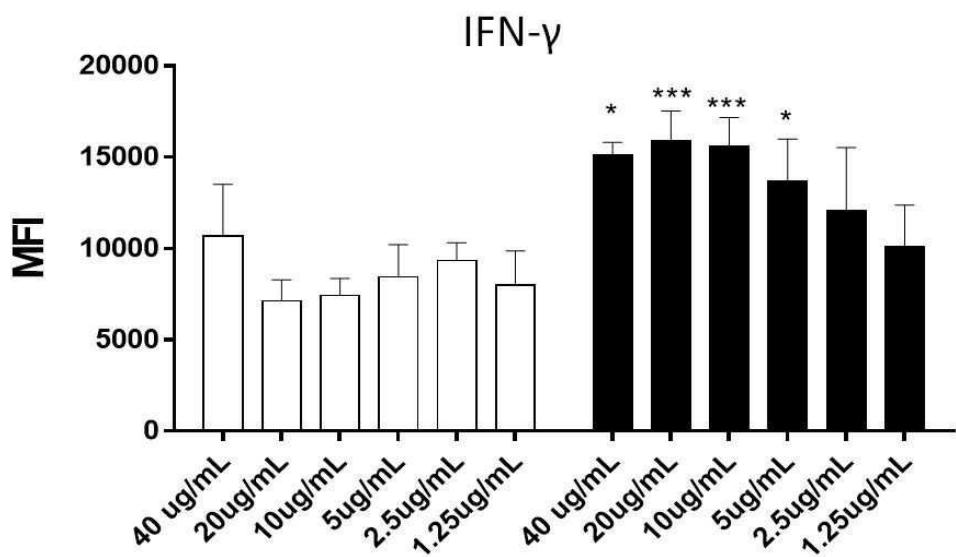
도면10a



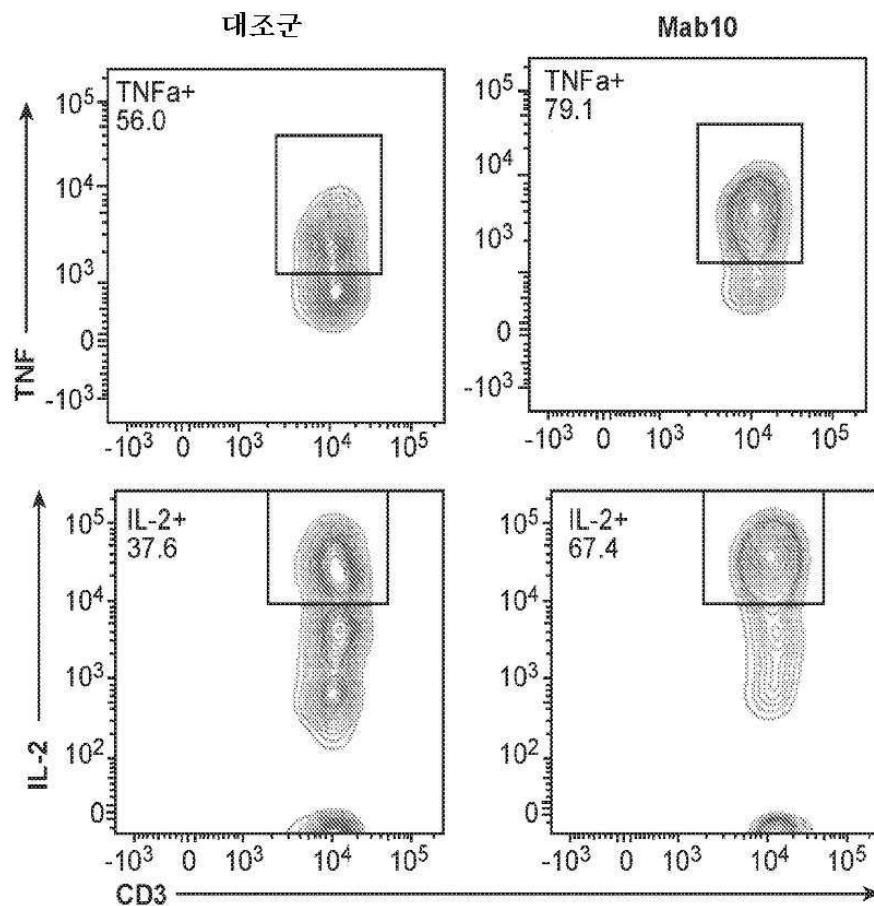
도면10b



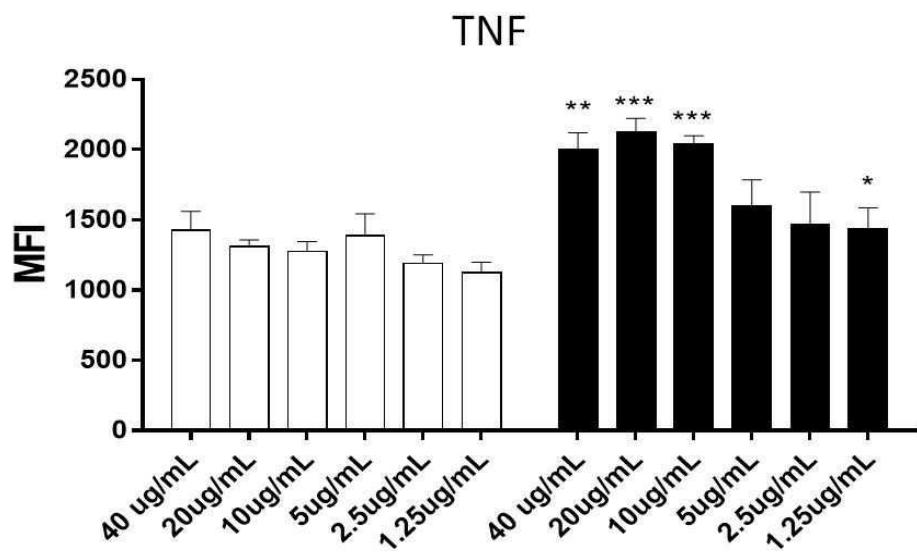
도면10c



도면10d

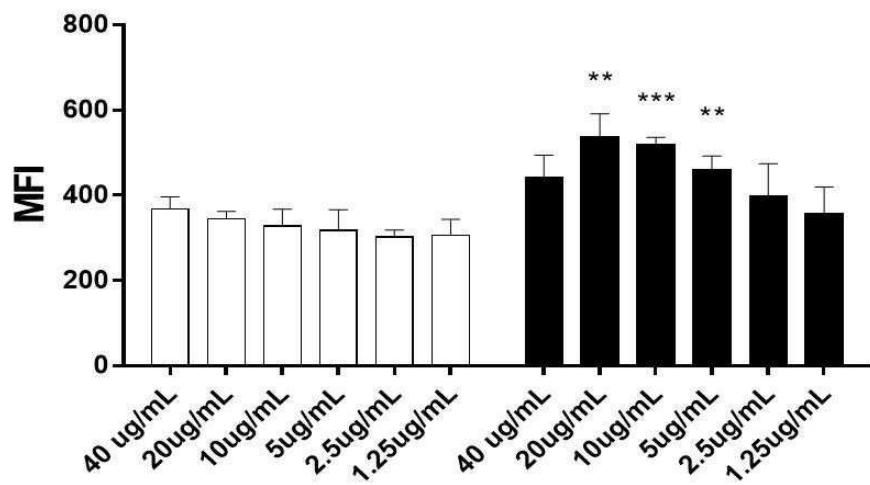


도면11a



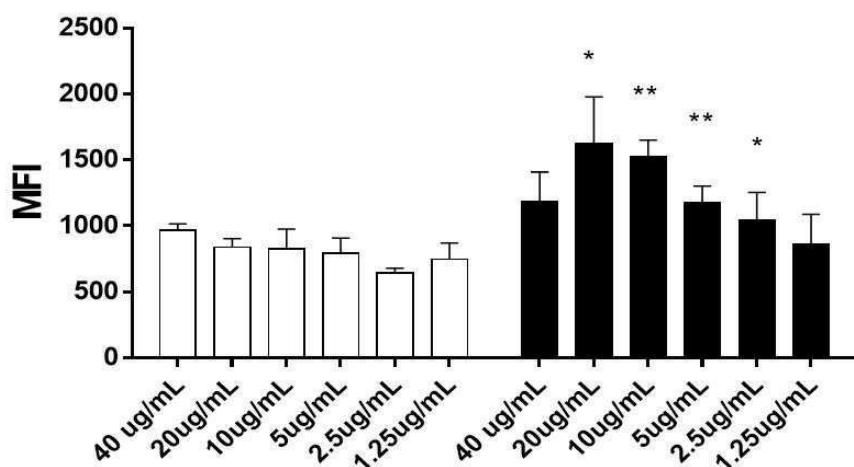
도면11b

퍼포린

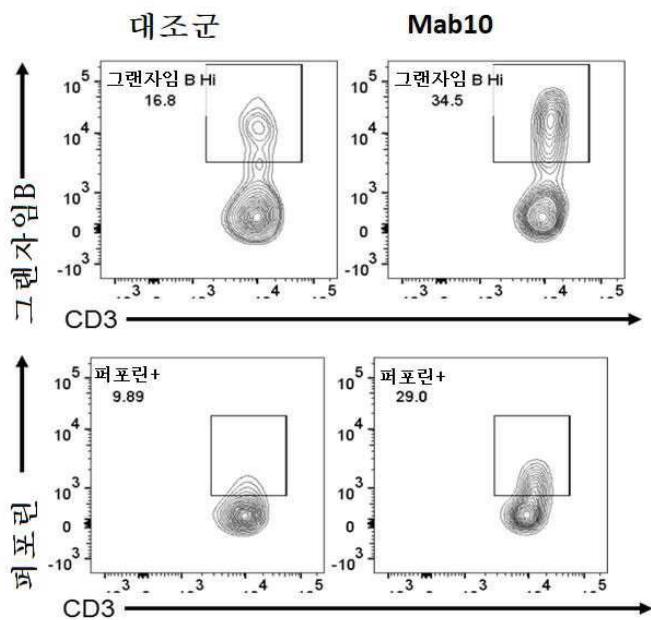


도면11c

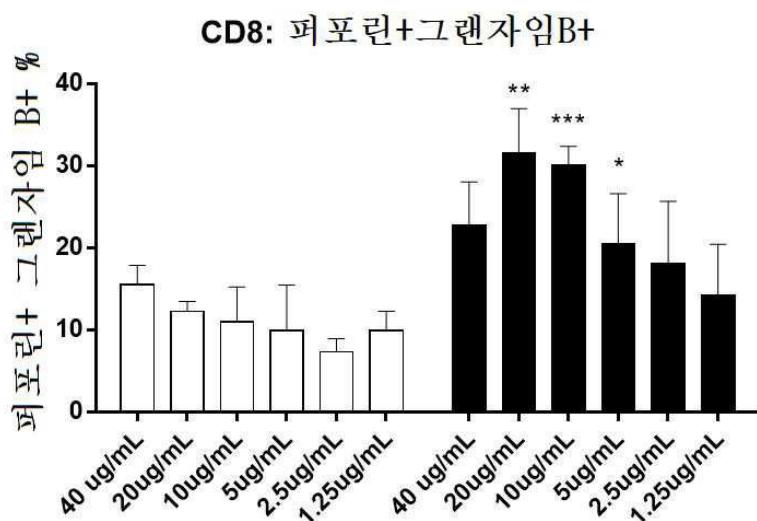
그랜자임B



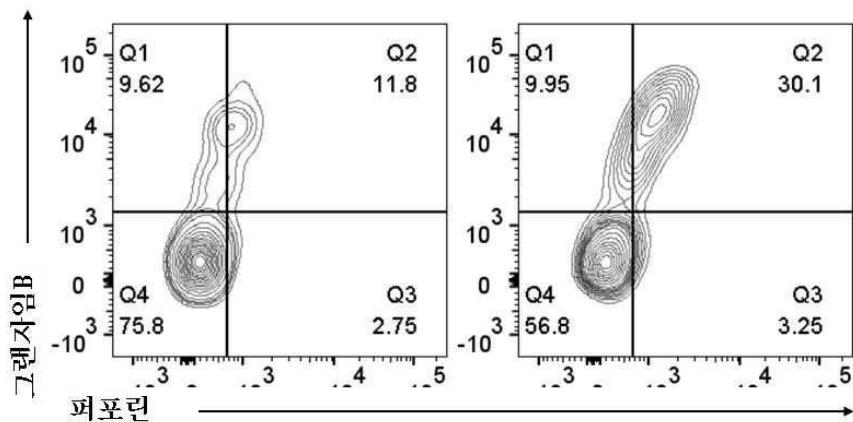
도면11d



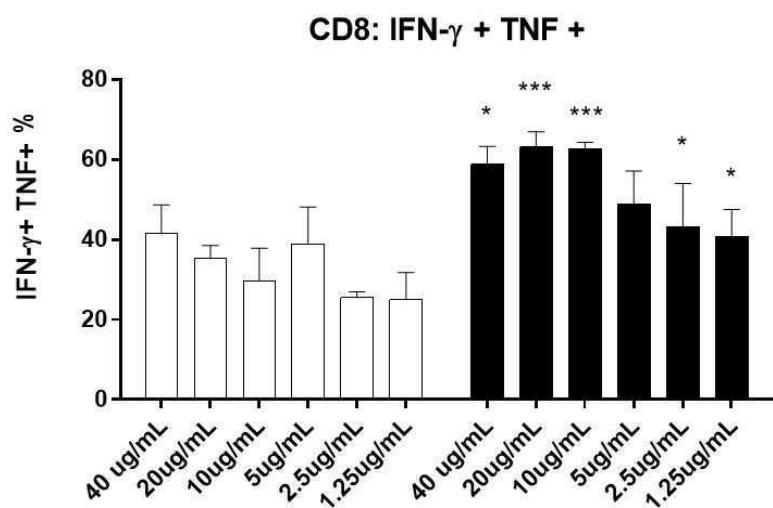
도면12a



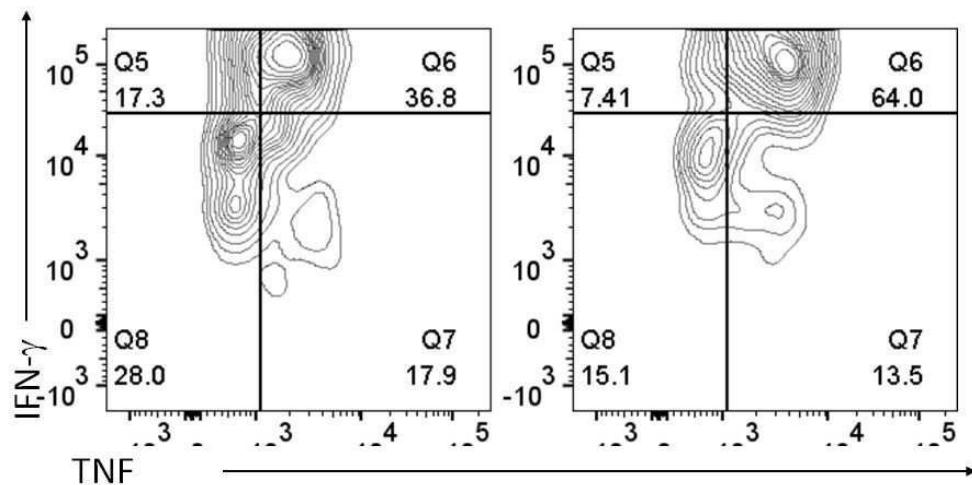
도면12b



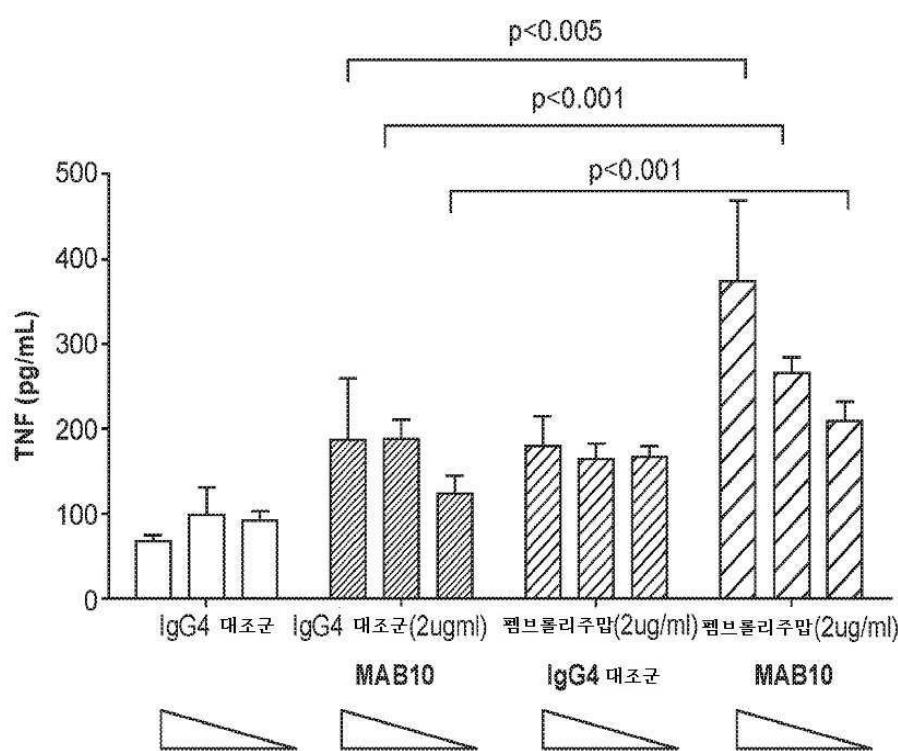
도면12c



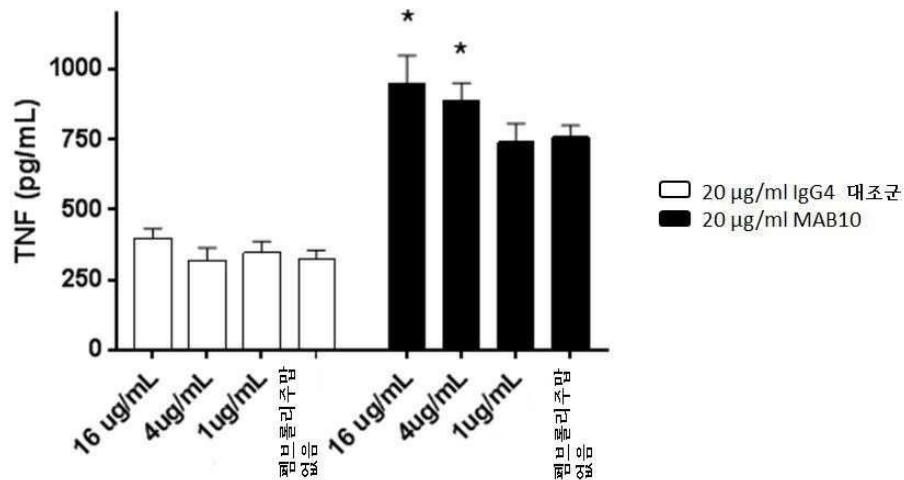
도면12d



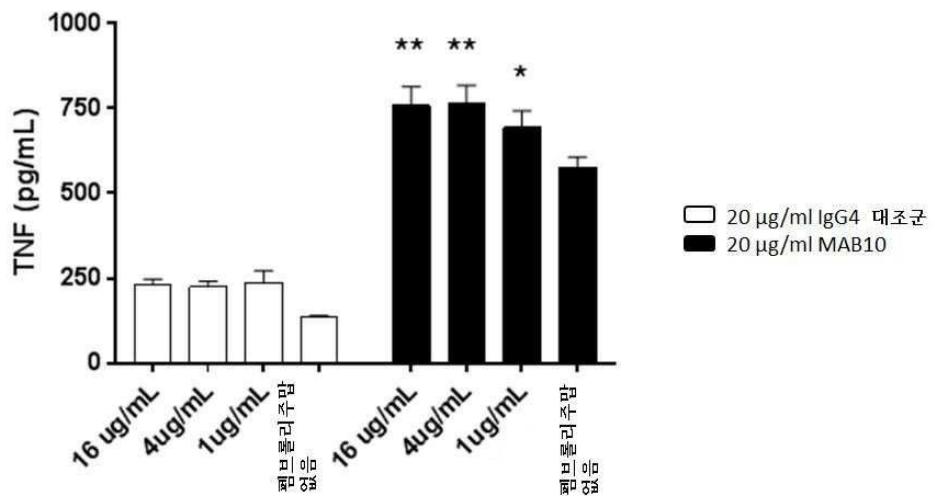
도면13



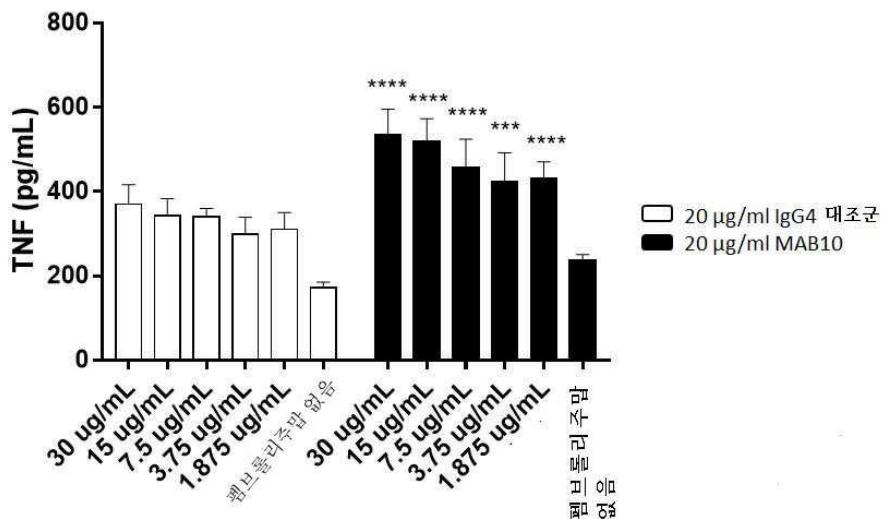
도면14a



도면14b



도면14c



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> POTENZA THERAPEUTICS, INC.

<120> ANTI-TIGIT ANTIGEN-BINDING PROTEINS AND METHODS OF USE THEREOF

<130> WO/2017/059095

<140> PCT/US2016/054484

<141> 2016-09-29

<150> US 62/235,990

<151> 2015-10-01

<160> 138

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 244

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(244)

<223> hTIGIT

<400> 1

Met Arg Trp Cys Leu Leu Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala

1 5 10 15

Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn

20 25 30

Ile Ser Ala Glu Lys Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser

35 40 45

Ser Thr Thr Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln

50 55 60

Leu Leu Ala Ile Cys Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

| | | |
|---|-----|-----|
| 100 | 105 | 110 |
| Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu | | |
| 115 | 120 | 125 |
| Ser Ser Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly | | |

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 130 | 135 | 140 | |
| Ala Met Ala Ala Thr Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val | | | |
| 145 | 150 | 155 | 160 |
| Val Ala Leu Thr Arg Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu | | | |
| 165 | 170 | 175 | |
| Gly Asp Leu Arg Arg Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser | | | |
| 180 | 185 | 190 | |
| Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala | | | |

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 195 | 200 | 205 | |
| Gly Leu Cys Gly Glu Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp | | | |
| 210 | 215 | 220 | |
| Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe | | | |
| 225 | 230 | 235 | 240 |
| Thr Glu Thr Gly | | | |

<210> 2
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Macaca fascicularis
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(245)
 <223> cTIGIT
 <400> 2

Met Arg Trp Cys Leu Phe Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala

| | | | |
|---|----|----|----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn | | | |
| 20 | 25 | 30 | |
| Ile Ser Ala Lys Lys Gly Gly Ser Val Ile Leu Gln Cys His Leu Ser | | | |

| | | |
|---|-----|-----|
| 35 | 40 | 45 |
| Ser Thr Met Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln His Asp His | | |
| 50 | 55 | 60 |
| Ser Leu Leu Ala Ile Arg Asn Ala Glu Leu Gly Trp His Ile Tyr Pro | | |
| | | |
| 65 | 70 | 75 |
| Ala Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu | | |
| 85 | 90 | 95 |
| Gln Ser Leu Thr Met Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Thr Tyr His | | |
| 100 | 105 | 110 |
| Thr Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Arg Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu | | |
| 115 | 120 | 125 |
| Glu Ser Ser Val Ala Glu His Ser Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu | | |
| | | |
| 130 | 135 | 140 |
| Gly Ala Met Ala Met Met Leu Val Val Ile Cys Ile Ala Val Ile Val | | |
| 145 | 150 | 155 |
| Val Val Val Leu Ala Arg Lys Lys Lys Ser Leu Arg Ile His Ser Val | | |
| 165 | 170 | 175 |
| Glu Ser Gly Leu Gln Arg Lys Ser Thr Gly Gln Glu Glu Gln Ile Pro | | |
| 180 | 185 | 190 |
| Ser Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro | | |
| | | |
| 195 | 200 | 205 |
| Ala Gly Leu Cys Gly Glu Gln Gln Gly Asp Asp Cys Ala Glu Leu His | | |
| 210 | 215 | 220 |
| Asp Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Ser Cys Ser Phe | | |
| 225 | 230 | 235 |
| Phe Thr Glu Thr Gly | | |
| 245 | | |
| <210> 3 | | |
| <211> 241 | | |
| <212> PRT | | |
| <213> Mus musculus | | |
| <220><221> misc_feature | | |

<222> (1)..(241)

<223> mTIGIT

<400> 3

Met His Gly Trp Leu Leu Leu Val Trp Val Gln Gly Leu Ile Gln Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Ile Ser Ala Glu Glu Gly Ser Val Ile Leu Gln Cys His Phe

35 40 45

Ser Ser Asp Thr Ala Glu Val Thr Gln Val Asp Trp Lys Gln Gln Asp

50 55 60

Gln Leu Leu Ala Ile Tyr Ser Val Asp Leu Gly Trp His Val Ala Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Gln Ser Leu Thr Met Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Thr Tyr His

100 105 110

Thr Tyr Pro Gly Gly Ile Tyr Lys Gly Arg Ile Phe Leu Lys Val Gln

115 120 125

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

130 135 140

Ala Ala Val Leu Gly Leu Ile Cys Leu Met Val Thr Gly Val Thr Val

145 150 155 160

Leu Ala Arg Lys Lys Ser Ile Arg Met His Ser Ile Glu Ser Gly Leu

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Gly Glu Gln Ala Glu Asp Asp Tyr Ala Asp Pro Gln Glu Tyr Phe Asn

210 215 220

Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Glu Ser Phe Ile Ala Val Ser Lys Thr
 225 230 235 240
 Gly

<210> 4
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB1-IgG4; VH

<400> 4

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

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

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

<210> 5
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic - MAB2-IgG4; VH

<400> 5

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 6

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB3-IgG4; VH

<400> 6

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 7

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB4-IgG4; VH

<400> 7

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 8

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB5-IgG4; VH

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 9

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB6-IgG4; VH

<400> 9

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 10

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB7-IgG4; VH

<400> 10

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ser Ile Glu Ser Gly

20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 11

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB8-IgG4; VH

<400> 11

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 12

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB9-IgG4; VH

<400> 12

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 13

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB10-IgG4; VH

<400> 13

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 14

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB11-IgG4; VH

<400> 14

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 15

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB12-IgG4; VH

<400> 15

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 16

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB13-IgG4; VH

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly

100 105 110
 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 17
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic - MAB14-IgG4; VH
 <400> 17
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Ala Tyr
 20 25 30

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

 Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 18
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic - MAB15-IgG4; VH
 <400> 18
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 19

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB16-IgG4; VH

<400> 19

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 20

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB17-IgG4; VH

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 21

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB18-IgG4; VH

<400> 21

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

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

<210> 22

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB19-IgG4; VH

<400> 22

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

| | | | |
|---|-----|-----|----|
| 65 | 70 | 75 | 80 |
| Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys | | | |
| 85 | 90 | 95 | |
| Ala Arg Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr | | | |
| 100 | 105 | 110 | |
| Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser | | | |
| 115 | 120 | | |

<210> 23

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB20-IgG4; VH

<400> 23

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

| | | |
|-----|-----|--|
| 115 | 120 | |
|-----|-----|--|

<210> 24

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB21-IgG4; VH

<400> 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 25

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4,

MAB5-IgG4; VL

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Phe Asn Leu Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 26

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4,

MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; VL

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Thr Val Arg Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 27

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB16-IgG4, MAB17-IgG4, MAB18-IgG4; VL

<400> 27

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Val Val Trp Pro Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 28

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; VL

<400> 28

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

<210> 29

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB5-IgG4; H3-IMGT

<400> 29

Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 30

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB4-IgG4; H3-IMGT

<400> 30

Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Gly Ala Trp Ala Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 31

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4; H3-IMGT

<400> 31

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

1 5 10 15

<210> 32

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; H3-IMGT

<400> 32

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

1 5 10 15

<210> 33

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB18-IgG4;
H3-IMGT

<400> 33

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 34

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB16-IgG4, MAB17-IgG4; H3-IMGT

<400> 34

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile

1 5 10

<210> 35

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; H3-IMGT

<400> 35

Ala Arg Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 36

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB1-IgG4; H2-Kabat

<400> 36

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

1 5 10 15

<210> 37

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4; H2-Kabat

<400> 37

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

1 5 10 15

<210> 38

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB5-IgG4; H2-Kabat

<400> 38

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

1 5 10 15

<210> 39

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB6-IgG4; H2-Kabat

<400> 39

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

1 5 10 15

<210> 40

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB7-IgG4, MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4,
MAB12-IgG4; H2-Kabat

<400> 40

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

1 5 10 15

<210> 41

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB8-IgG4; H2-Kabat

<400> 41

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

1 5 10 15

<210> 42

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4; H2-Kabat

<400> 42

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

1 5 10 15

Gly

<210> 43

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB15-IgG4, MAB16-IgG4; H2-Kabat

<400> 43

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

1 5 10 15

Gly

<210> 44

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB17-IgG4, MAB18-IgG4; H2-Kabat

<400> 44

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

1

5

10

15

Gly

<210> 45

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB19-IgG4; H2-Kabat

<400> 45

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

1

5

10

15

Gly

<210> 46

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB20-IgG4; H2-Kabat

<400> 46

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

1

5

10

15

Gly

<210> 47

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB21-IgG4; H2-Kabat

<400> 47

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

1 5 10 15

Gly

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB1-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 48

Gly Ser Ile Thr Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB2-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 49

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Lys Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 50

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB3-IgG4, MAB4-IgG4, MAB5-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 50

Gly Ser Ile Ser Ser Thr Ser His Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 51

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB6-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 51

Gly Ser Ile Glu Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 52

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB7-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 52

Gly Ser Ile Glu Ser Gly Val Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB8-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 53

Gly Ser Ile Ala Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 54

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4;

H1-Chothia + Kabat

<400> 54

Gly Ser Ile Glu Ser Gly Leu Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 55

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - IgG4; Constant, S228P hinge stabilizing

<400> 55

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 56

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - IgG4; Constant S228P, N297A, C terminal Lys deleted

<400> 56

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

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

275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly

325

<210> 57

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - IgG1; Constant (G1m(3) allotype)

<400> 57

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 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg 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> 58
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic - MAB13-IgG4; H1-Chothia + Kabat
 <400> 58
 Tyr Thr Phe Gly Asn Tyr Tyr Met His
 1 5
 <210> 59
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic - MAB14-IgG4, MAB18-IgG4; H1-Chothia + Kabat
 <400> 59
 Tyr Thr Phe Pro Ala Tyr Tyr Met His
 1 5
 <210> 60

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB15-IgG4, MAB16-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 60

Tyr Thr Phe Arg Glu Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 61

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB17-IgG4; H1-Chothia + Kabat

<400> 61

Tyr Thr Phe Pro Ala Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 62

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; H1-Chothia +

Kabat

<400> 62

Tyr Thr Phe Thr Ser His Tyr Met Gly

1 5

<210> 63

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4,

MAB5-IgG4; L3 - Chothia/Kabat/IMGT

<400> 63

Gln Gln His Phe Asn Leu Pro Thr

1 5

<210> 64

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4,

MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; L3 - Chothia/Kabat/IMGT

<400> 64

Gln Gln His Thr Val Arg Pro Pro Leu Thr

1 5 10

<210> 65

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB16-IgG4,

MAB17-IgG4, MAB18-IgG4; L3 - Chothia/Kabat/IMGT

<400> 65

Gln Gln Tyr Val Val Trp Pro Pro Leu Thr

1 5 10

<210> 66

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; L3 -

Chothia/Kabat/IMGT

<400> 66

Gln Gln Tyr Ile Val Phe Pro Trp Thr

1 5

<210> 67

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4,

MAB5-IgG4; L2 - Chothia/Kabat

<400> 67

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 68

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4,
MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; L2 - Chothia/Kabat

<400> 68

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB16-IgG4,
MAB17-IgG4, MAB18-IgG4, MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; L2 -
Chothia/Kabat

<400> 69

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 70

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4; L1 -
Chothia/Kabat

<400> 70

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 71

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4, MAB9-IgG4,
MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; L1 - Chothia/Kabat

<400> 71

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4, MAB16-IgG4,

MAB17-IgG4, MAB18-IgG4, MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; L1 -
Chothia/Kabat

<400> 72

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 73

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - SEC1; Human IgG4 S228P Heavy Chain

<400> 73

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Pro Leu Gly His Asn Thr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 74

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(119)

<223> SEC1; Heavy Chain Variable Region

<400> 74

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Pro Leu Gly His Asn Thr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 75

<211> 220

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(220)

<223> SEC1 Human Kappa Chain

<400> 75

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115

120

125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130

135

140

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

145 150 155 160

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

165

170

175

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

180

185

190

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

195

200

205

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

210

215

220

<210> 76

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(113)

<223> SEC1; Light Chain Variable Region

<400> 76

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

1

5

10

15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Tyr Ser

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

Ile Thr Ser Val Gln Ala Glu Asp Met Gly Gln Tyr Phe Cys Gln Gln
 85 90 95
 Gly Ile Asn Asn Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 77

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - SEC1; Mouse IgG2a N297A Heavy Chain

<400> 77

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Phe Ile Arg Ser Gly Ser Gly Ile Val Phe Tyr Ala Asp Ala Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Pro Leu Gly His Asn Thr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser
 180 185 190
 Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser
 195 200 205

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

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

 Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val
 340 345 350
 Leu Pro Pro Pro Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr
 355 360 365
 Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr
 370 375 380
 Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu
 385 390 395 400

 Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys

405 410 415

Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu

420 425 430

Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 78

<211> 220

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(220)

<223> SEC1; Mouse Kappa Chain

<400> 78

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 130 | 135 | 140 | |
| Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu | | | |
| 145 | 150 | 155 | 160 |
| Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp | | | |
| 165 | 170 | 175 | |
| Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr | | | |
| 180 | 185 | 190 | |
| Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr | | | |
| 195 | 200 | 205 | |
| Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys | | | |
| 210 | 215 | 220 | |
| <210> 79 | | | |
| <211> 450 | | | |
| <212> PRT | | | |
| <213> Artificial Sequence | | | |
| <220><223> Synthetic - MAB1; Full length IgG4 S228P | | | |
| <400> 79 | | | |
| Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu | | | |
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ser Ser | | | |
| 20 | 25 | 30 | |
| Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Leu Glu | | | |
| 35 | 40 | 45 | |
| Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Pro Ser | | | |
| 50 | 55 | 60 | |
| Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe | | | |
| 65 | 70 | 75 | 80 |
| Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr | | | |
| 85 | 90 | 95 | |
| Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro | | | |
| 100 | 105 | 110 | |
| Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly | | | |

| | | |
|---|-----|-----|
| 115 | 120 | 125 |
| Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser | | |
| 130 | 135 | 140 |
| Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val | | |
| | | |
| 145 | 150 | 155 |
| Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe | | |
| 165 | 170 | 175 |
| Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val | | |
| 180 | 185 | 190 |
| Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val | | |
| 195 | 200 | 205 |
| Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys | | |
| | | |
| 210 | 215 | 220 |
| Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly | | |
| 225 | 230 | 235 |
| 240 | | |
| Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile | | |
| 245 | 250 | 255 |
| Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu | | |
| 260 | 265 | 270 |
| Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His | | |
| | | |
| 275 | 280 | 285 |
| Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg | | |
| 290 | 295 | 300 |
| Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys | | |
| 305 | 310 | 315 |
| 320 | | |
| Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu | | |
| 325 | 330 | 335 |
| Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr | | |
| | | |
| 340 | 345 | 350 |
| Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu | | |
| 355 | 360 | 365 |

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 80

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB1; Full length IgG1

<400> 80

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

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

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

| | | | |
|--|-----|-----|-----|
| 355 | 360 | 365 | |
| Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala | | | |
| 370 | 375 | 380 | |
| Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr | | | |
| | | | |
| 385 | 390 | 395 | 400 |
| Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu | | | |
| 405 | 410 | 415 | |
| Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser | | | |
| 420 | 425 | 430 | |
| Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser | | | |
| 435 | 440 | 445 | |
| Leu Ser Pro Gly Lys | | | |
| 450 | | | |
| <210 | | | |
| > 81 | | | |
| <211> 213 | | | |
| <212> PRT | | | |
| <213> Artificial Sequence | | | |
| <220><223> Synthetic - MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5; Full length Kappa | | | |
| <400> 81 | | | |
| Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly | | | |
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr | | | |
| 20 | 25 | 30 | |
| Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile | | | |
| 35 | 40 | 45 | |
| | | | |
| Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly | | | |
| 50 | 55 | 60 | |
| Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro | | | |
| 65 | 70 | 75 | 80 |
| Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Phe Asn Leu Pro Thr | | | |
| 85 | 90 | 95 | |
| Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro | | | |

100 105 110

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

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175

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

180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 82

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB2; Full length IgG4 S228P

<400> 82

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

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

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

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 83

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB2; Full length IgG1

<400> 83

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
 210 215 220
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255

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

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

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

| | | |
|-----|-----|-----|
| 325 | 330 | 335 |
|-----|-----|-----|

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

| | | |
|-----|-----|-----|
| 340 | 345 | 350 |
|-----|-----|-----|

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

| | | |
|-----|-----|-----|
| 355 | 360 | 365 |
|-----|-----|-----|

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

| | | |
|-----|-----|-----|
| 370 | 375 | 380 |
|-----|-----|-----|

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

| | | | |
|-----|-----|-----|-----|
| 385 | 390 | 395 | 400 |
|-----|-----|-----|-----|

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

| | | |
|-----|-----|-----|
| 405 | 410 | 415 |
|-----|-----|-----|

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

| | | |
|-----|-----|-----|
| 420 | 425 | 430 |
|-----|-----|-----|

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

| | | |
|-----|-----|-----|
| 435 | 440 | 445 |
|-----|-----|-----|

Leu Ser Pro Gly Lys

| |
|-----|
| 450 |
|-----|

<210> 84

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB3; Full length IgG4 S228P

<400> 84

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

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

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

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

Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

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

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

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

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

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

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 290 | 295 | 300 | |
| Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys | | | |
| 305 | 310 | 315 | 320 |
| Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu | | | |
| 325 | 330 | 335 | |
| Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr | | | |
| 340 | 345 | 350 | |
| Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu | | | |
| 355 | 360 | 365 | |
| Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp | | | |
| 370 | 375 | 380 | |
| Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val | | | |
| 385 | 390 | 395 | 400 |
| Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp | | | |
| 405 | 410 | 415 | |
| Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His | | | |
| 420 | 425 | 430 | |
| Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu | | | |
| 435 | 440 | 445 | |
| Gly Lys | | | |
| 450 | | | |
| <210> 85 | | | |
| <211> 453 | | | |
| <212> PRT | | | |
| <213> Artificial Sequence | | | |
| <220><223> Synthetic - MAB3; Full length IgG1 | | | |
| <400> 85 | | | |
| Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu | | | |
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Thr | | | |
| 20 | 25 | 30 | |

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

 Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
 210 215 220

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

275

280

285

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

290

295

300

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

305 310 315 320

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

325

330

335

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

340

345

350

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

355

360

365

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

370

375

380

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

385 390 395 400

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

405

410

415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420

425

430

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

435

440

445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 86

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB4; Full length IgG4 S228P

<400> 86

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

1

5

10

15

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

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

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

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 87

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB4; Full length IgG1

<400> 87

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Gly Ala Trp Ala Phe Asp Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

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

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 88

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB5; Full length IgG4 S228P

<400> 88

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| | | |
|-----|-----|-----|
| 325 | 330 | 335 |
|-----|-----|-----|

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

| | | |
|-----|-----|-----|
| 340 | 345 | 350 |
|-----|-----|-----|

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

| | | |
|-----|-----|-----|
| 355 | 360 | 365 |
|-----|-----|-----|

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

| | | |
|-----|-----|-----|
| 370 | 375 | 380 |
|-----|-----|-----|

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

| | | | |
|-----|-----|-----|-----|
| 385 | 390 | 395 | 400 |
|-----|-----|-----|-----|

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

| | | |
|-----|-----|-----|
| 405 | 410 | 415 |
|-----|-----|-----|

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

| | | |
|-----|-----|-----|
| 420 | 425 | 430 |
|-----|-----|-----|

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

| | | |
|-----|-----|-----|
| 435 | 440 | 445 |
|-----|-----|-----|

Gly Lys

| |
|-----|
| 450 |
|-----|

<210> 89

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB5; Full length IgG1

<400> 89

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

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

| | | |
|---|-----|-----|
| 210 | 215 | 220 |
| Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu | | |
| 225 | 230 | 235 |
| Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr | | |
| 245 | 250 | 255 |
| Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val | | |
| 260 | 265 | 270 |
| Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val | | |
| 275 | 280 | 285 |
| Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser | | |
| 290 | 295 | 300 |
| Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu | | |
| 305 | 310 | 315 |
| Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala | | |
| 325 | 330 | 335 |
| Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro | | |
| 340 | 345 | 350 |
| Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln | | |
| 355 | 360 | 365 |
| Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala | | |
| 370 | 375 | 380 |
| Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr | | |
| 385 | 390 | 395 |
| Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu | | |
| 405 | 410 | 415 |
| Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser | | |
| 420 | 425 | 430 |
| Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser | | |
| 435 | 440 | 445 |
| Leu Ser Pro Gly Lys | | |
| 450 | | |

<210> 90

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB6; Full length IgG4 S228P

<400> 90

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 91

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB6; Full length IgG1

<400> 91

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

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

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

435

440

445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 92

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12; Full

length Kappa

<400> 92

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Thr Val Arg Pro

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg

130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn

145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 93

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB7; Full length IgG4 S228P

<400> 93

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

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

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

Gly Lys

450
 <210> 94
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic - MAB7; Full length IgG1
 <400> 94

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

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

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

 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300

 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 325 330 335
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 355 360 365

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

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 370 | 375 | 380 | |
| Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr | | | |
| 385 | 390 | 395 | 400 |
| Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu | | | |
| 405 | 410 | 415 | |
| Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser | | | |
| 420 | 425 | 430 | |
| | | | |
| Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser | | | |
| 435 | 440 | 445 | |
| Leu Ser Pro Gly Lys | | | |
| 450 | | | |
| <210> 95 | | | |
| <211> 450 | | | |
| <212> PRT | | | |
| <213> Artificial Sequence | | | |
| <220><223> Synthetic - MAB8; Full length IgG4 S228P | | | |
| <400> 95 | | | |
| Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu | | | |
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ala Ser Gly | | | |
| 20 | 25 | 30 | |
| | | | |
| Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Leu Glu | | | |
| 35 | 40 | 45 | |
| Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gln Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser | | | |
| 50 | 55 | 60 | |
| Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe | | | |
| 65 | 70 | 75 | 80 |
| Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr | | | |
| 85 | 90 | 95 | |
| | | | |
| Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile | | | |
| 100 | 105 | 110 | |
| Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly | | | |

| | | |
|---|-----|-----|
| 115 | 120 | 125 |
| Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser | | |
| 130 | 135 | 140 |
| Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val | | |
| 145 | 150 | 155 |
| 160 | | |
| | | |
| Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe | | |
| 165 | 170 | 175 |
| Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val | | |
| 180 | 185 | 190 |
| Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val | | |
| 195 | 200 | 205 |
| Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys | | |
| 210 | 215 | 220 |
| | | |
| Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly | | |
| 225 | 230 | 235 |
| 240 | | |
| Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile | | |
| 245 | 250 | 255 |
| Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu | | |
| 260 | 265 | 270 |
| Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His | | |
| 275 | 280 | 285 |
| | | |
| Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg | | |
| 290 | 295 | 300 |
| Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys | | |
| 305 | 310 | 315 |
| 320 | | |
| Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu | | |
| 325 | 330 | 335 |
| Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr | | |
| 340 | 345 | 350 |
| | | |
| Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu | | |
| 355 | 360 | 365 |

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 96

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB8; Full length IgG1

<400> 96

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

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

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

| | | |
|---|-----|-----|
| 355 | 360 | 365 |
| Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala | | |
| 370 | 375 | 380 |
| Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr | | |
| 385 | 390 | 395 |
| 395 | | |
| 400 | | |
| | | |
| Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu | | |
| 405 | 410 | 415 |
| Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser | | |
| 420 | 425 | 430 |
| Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser | | |
| 435 | 440 | 445 |
| Leu Ser Pro Gly Lys | | |
| 450 | | |
| <210> 97 | | |
| <211> 450 | | |
| <212> PRT | | |
| <213> Artificial Sequence | | |
| <220> | | |
| ><223> Synthetic - MAB9; Full length IgG4 S228P | | |
| <400> 97 | | |
| Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln | | |
| 1 | 5 | 10 |
| 15 | | |
| Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly | | |
| 20 | 25 | 30 |
| | | |
| Leu Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu | | |
| 35 | 40 | 45 |
| | | |
| Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser | | |
| | | |
| 50 | 55 | 60 |
| | | |
| Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe | | |
| 65 | 70 | 75 |
| 80 | | |
| | | |
| Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr | | |
| 85 | 90 | 95 |
| | | |
| Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile | | |

| | | |
|---|-----|-----|
| 100 | 105 | 110 |
| Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly | | |
| | | |
| 115 | 120 | 125 |
| Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser | | |
| 130 | 135 | 140 |
| Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val | | |
| 145 | 150 | 155 |
| Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe | | |
| 165 | 170 | 175 |
| Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val | | |
| | | |
| 180 | 185 | 190 |
| Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val | | |
| 195 | 200 | 205 |
| Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys | | |
| 210 | 215 | 220 |
| Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly | | |
| 225 | 230 | 235 |
| 240 | | |
| Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile | | |
| | | |
| 245 | 250 | 255 |
| Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu | | |
| 260 | 265 | 270 |
| Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His | | |
| 275 | 280 | 285 |
| Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg | | |
| 290 | 295 | 300 |
| Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys | | |
| | | |
| 305 | 310 | 315 |
| 320 | | |
| Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu | | |
| 325 | 330 | 335 |
| Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr | | |
| 340 | 345 | 350 |

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 98

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB9; Full length IgG1

<400> 98

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

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

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 99

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB10; Full length IgG4 S228P

<400> 99

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

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

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

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 100

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB10; Full length IgG1

<400> 100

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
 210 215 220
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255

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

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

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

| | | |
|-----|-----|-----|
| 325 | 330 | 335 |
|-----|-----|-----|

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

| | | |
|-----|-----|-----|
| 340 | 345 | 350 |
|-----|-----|-----|

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

| | | |
|-----|-----|-----|
| 355 | 360 | 365 |
|-----|-----|-----|

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

| | | |
|-----|-----|-----|
| 370 | 375 | 380 |
|-----|-----|-----|

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

| | | | |
|-----|-----|-----|-----|
| 385 | 390 | 395 | 400 |
|-----|-----|-----|-----|

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

| | | |
|-----|-----|-----|
| 405 | 410 | 415 |
|-----|-----|-----|

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

| | | |
|-----|-----|-----|
| 420 | 425 | 430 |
|-----|-----|-----|

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

| | | |
|-----|-----|-----|
| 435 | 440 | 445 |
|-----|-----|-----|

Leu Ser Pro Gly Lys

| |
|-----|
| 450 |
|-----|

<210> 101

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB11; Full length IgG4 S228P

<400> 101

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

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly

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

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

| | | |
|---|-----|-----|
| 290 | 295 | 300 |
| Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys | | |
| 305 | 310 | 315 |
| Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu | | |
| 325 | 330 | 335 |
| Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr | | |
| 340 | 345 | 350 |
| Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu | | |
| 355 | 360 | 365 |
| Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp | | |
| 370 | 375 | 380 |
| Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val | | |
| 385 | 390 | 395 |
| Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp | | |
| 405 | 410 | 415 |
| Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His | | |
| 420 | 425 | 430 |
| Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu | | |
| 435 | 440 | 445 |
| Gly Lys | | |
| 450 | | |
| <210> 102 | | |
| <211> 453 | | |
| <212> PRT | | |
| <213> Artificial Sequence | | |
| <220><223> Synthetic - MAB11; Full length IgG1 | | |
| <400> 102 | | |
| Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln | | |
| 1 | 5 | 10 |
| Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly | | |
| 20 | 25 | 30 |
| Leu Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu | | |

| | | |
|---|-----|-----|
| 35 | 40 | 45 |
| Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser | | |
| 50 | 55 | 60 |
| Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe | | |
| 65 | 70 | 75 |
| Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr | | |
| | | |
| 85 | 90 | 95 |
| Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile | | |
| 100 | 105 | 110 |
| Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly | | |
| 115 | 120 | 125 |
| Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly | | |
| 130 | 135 | 140 |
| Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val | | |
| | | |
| 145 | 150 | 155 |
| Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe | | |
| 165 | 170 | 175 |
| Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val | | |
| 180 | 185 | 190 |
| Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val | | |
| 195 | 200 | 205 |
| Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys | | |
| | | |
| 210 | 215 | 220 |
| Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu | | |
| 225 | 230 | 235 |
| Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr | | |
| 245 | 250 | 255 |
| Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val | | |
| 260 | 265 | 270 |
| Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val | | |
| | | |
| 275 | 280 | 285 |

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 103

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB12; Full length IgG4 S228P

<400> 103

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 275 | 280 | 285 | |
| Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg | | | |
| 290 | 295 | 300 | |
| Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys | | | |
| 305 | 310 | 315 | 320 |
| Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu | | | |
| 325 | 330 | 335 | |
| Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr | | | |
| 340 | 345 | 350 | |
| Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu | | | |
| 355 | 360 | 365 | |
| Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp | | | |
| 370 | 375 | 380 | |
| Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val | | | |
| 385 | 390 | 395 | 400 |
| Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp | | | |
| 405 | 410 | 415 | |
| Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His | | | |
| 420 | 425 | 430 | |
| Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu | | | |
| 435 | 440 | 445 | |
| Gly Lys | | | |
| 450 | | | |
| <210> 104 | | | |
| <211> 453 | | | |
| <212> PRT | | | |
| <213> Artificial Sequence | | | |
| <220><223> Synthetic - MAB12; Full length IgG1 | | | |
| <400> 104 | | | |
| Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln | | | |
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly | | | |

| | | |
|---|-----|-----|
| 20 | 25 | 30 |
| Leu Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Leu Glu | | |
| 35 | 40 | 45 |
| Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser | | |
| 50 | 55 | 60 |
| Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe | | |
| 65 | 70 | 75 |
| Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr | | |
| 85 | 90 | 95 |
| Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile | | |
| 100 | 105 | 110 |
| Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly | | |
| 115 | 120 | 125 |
| Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly | | |
| 130 | 135 | 140 |
| Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val | | |
| 145 | 150 | 155 |
| Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe | | |
| 165 | 170 | 175 |
| Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val | | |
| 180 | 185 | 190 |
| Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val | | |
| 195 | 200 | 205 |
| Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys | | |
| 210 | 215 | 220 |
| Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu | | |
| 225 | 230 | 235 |
| Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr | | |
| 245 | 250 | 255 |
| Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val | | |
| 260 | 265 | 270 |

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 105

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB13; Full length IgG4 S228P

<400> 105

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

| | | |
|---|-----|-----|
| 260 | 265 | 270 |
| Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala | | |
| | | |
| 275 | 280 | 285 |
| Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val | | |
| 290 | 295 | 300 |
| Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr | | |
| 305 | 310 | 315 |
| 320 | | |
| Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr | | |
| 325 | 330 | 335 |
| Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu | | |
| | | |
| 340 | 345 | 350 |
| Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys | | |
| 355 | 360 | 365 |
| Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser | | |
| 370 | 375 | 380 |
| Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp | | |
| 385 | 390 | 395 |
| 400 | | |
| Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser | | |
| | | |
| 405 | 410 | 415 |
| Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala | | |
| 420 | 425 | 430 |
| Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys | | |
| 435 | 440 | 445 |
| <210> 106 | | |
| <211> 451 | | |
| <212> PRT | | |
| <213> Artificial Sequence | | |
| <220><223> Synthetic - MAB13; Full length IgG1 | | |
| <400> 106 | | |
| Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala | | |

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Gly Asn Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

| | | |
|---|-----|-----|
| 260 | 265 | 270 |
| Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val | | |
| 275 | 280 | 285 |
| His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr | | |
| 290 | 295 | 300 |
| Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly | | |
| 305 | 310 | 315 |
| Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile | | |
| 325 330 335 | | |
| Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val | | |
| 340 | 345 | 350 |
| Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser | | |
| 355 | 360 | 365 |
| Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu | | |
| 370 | 375 | 380 |
| Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro | | |
| 385 | 390 | 395 |
| 400 | | |
| Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val | | |
| 405 | 410 | 415 |
| Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met | | |
| 420 | 425 | 430 |
| His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser | | |
| 435 | 440 | 445 |
| Pro Gly Lys | | |
| 450 | | |
| <210> 107 | | |
| <211> 215 | | |

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18; Full length

Kappa

<400> 107

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Val Val Trp Pro Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

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

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 108

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB14; Full length IgG4 S228P

<400> 108

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

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Ala Tyr | | | |
| 20 | 25 | 30 | |
| Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met | | | |
| 35 | 40 | 45 | |
| Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe | | | |
| 50 | 55 | 60 | |
| Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr | | | |
| 65 | 70 | 75 | 80 |
| Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys | | | |
| 85 | 90 | 95 | |
| Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly | | | |
| 100 | 105 | 110 | |
| Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser | | | |
| 115 | 120 | 125 | |
| Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala | | | |
| 130 | 135 | 140 | |
| Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val | | | |
| 145 | 150 | 155 | 160 |
| Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala | | | |
| 165 | 170 | 175 | |
| Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val | | | |
| 180 | 185 | 190 | |
| Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His | | | |
| 195 | 200 | 205 | |
| Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly | | | |
| 210 | 215 | 220 | |
| Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser | | | |

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 225 | 230 | 235 | 240 |
| Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg | | | |
| 245 | 250 | 255 | |
| Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro | | | |
| 260 | 265 | 270 | |
| Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala | | | |
| 275 | 280 | 285 | |
| Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val | | | |
| 290 | 295 | 300 | |
| Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr | | | |
| 305 | 310 | 315 | 320 |
| Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr | | | |
| 325 | 330 | 335 | |
| Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu | | | |
| 340 | 345 | 350 | |
| Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys | | | |
| 355 | 360 | 365 | |
| Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser | | | |
| 370 | 375 | 380 | |
| Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp | | | |
| 385 | 390 | 395 | 400 |
| Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser | | | |
| 405 | 410 | 415 | |
| Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala | | | |
| 420 | 425 | 430 | |
| Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys | | | |
| 435 | 440 | 445 | |
| <210> 109 | | | |
| <211> 451 | | | |
| <212> PRT | | | |
| <213> Artificial Sequence | | | |

<220><223> Synthetic - MAB14; Full length IgG1

<400> 109

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

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

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

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

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 110

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB15; Full length IgG4 S228P

<400> 110

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 111

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB15; Full length IgG1

<400> 111

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

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

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450
 <210> 112
 <211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB16; Full length IgG4 S228P

<400> 112

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 210 | 215 | 220 | |
| Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser | | | |
| 225 | 230 | 235 | 240 |
| Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg | | | |
| 245 | 250 | 255 | |
| Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro | | | |
| | | | |
| 260 | 265 | 270 | |
| Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala | | | |
| 275 | 280 | 285 | |
| Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val | | | |
| 290 | 295 | 300 | |
| Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Glu Tyr | | | |
| 305 | 310 | 315 | 320 |
| Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr | | | |
| | | | |
| 325 | 330 | 335 | |
| Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu | | | |
| 340 | 345 | 350 | |
| Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys | | | |
| 355 | 360 | 365 | |
| Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser | | | |
| 370 | 375 | 380 | |
| Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp | | | |
| | | | |
| 385 | 390 | 395 | 400 |
| Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser | | | |
| 405 | 410 | 415 | |
| Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala | | | |
| 420 | 425 | 430 | |
| Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys | | | |
| 435 | 440 | 445 | |
| <210> 113 | | | |
| <211> 451 | | | |
| <212> PRT | | | |

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB16; Full length IgG1

<400> 113

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

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

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450
 <210> 114

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB17; Full length IgG4 S228P

<400> 114

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

| | | |
|---|-----|-----|
| 210 | 215 | 220 |
| Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser | | |
| 225 | 230 | 235 |
| Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg | | |
| 245 | 250 | 255 |
| Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro | | |
| 260 | 265 | 270 |
| Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala | | |
| 275 | 280 | 285 |
| Lys Thr Lys Pro Arg Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val | | |
| 290 | 295 | 300 |
| Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr | | |
| 305 | 310 | 315 |
| Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr | | |
| 325 | 330 | 335 |
| Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu | | |
| 340 | 345 | 350 |
| Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys | | |
| 355 | 360 | 365 |
| Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser | | |
| 370 | 375 | 380 |
| Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp | | |
| 385 | 390 | 395 |
| Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser | | |
| 405 | 410 | 415 |
| Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala | | |
| 420 | 425 | 430 |
| Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys | | |
| 435 | 440 | 445 |
| <210> 115 | | |
| <211> 451 | | |

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB17; Full length IgG1

<400> 115

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

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

| | | |
|---|-----|-----|
| 210 | 215 | 220 |
| Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly | | |
| 225 | 230 | 235 |
| Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met | | |
| 245 | 250 | 255 |
| Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His | | |
| 260 | 265 | 270 |
| Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val | | |
| 275 | 280 | 285 |
| His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr | | |
| 290 | 295 | 300 |
| Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly | | |
| 305 | 310 | 315 |
| 320 | | |
| Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile | | |
| 325 | 330 | 335 |
| Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val | | |
| 340 | 345 | 350 |
| Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser | | |
| 355 | 360 | 365 |
| Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu | | |
| 370 | 375 | 380 |
| Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro | | |
| 385 | 390 | 395 |
| 400 | | |
| Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val | | |
| 405 | 410 | 415 |
| Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met | | |
| 420 | 425 | 430 |
| His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser | | |
| 435 | 440 | 445 |
| Pro Gly Lys | | |
| 450 | | |
| <210> 116 | | |

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB18; Full length IgG4 S228P

<400> 116

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

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Ala Tyr | | | |
| 20 | 25 | 30 | |
| Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met | | | |
| 35 | 40 | 45 | |
| Gly Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg Lys Phe | | | |
| 50 | 55 | 60 | |
| Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr | | | |
| 65 | 70 | 75 | 80 |
| Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys | | | |
| 85 | 90 | 95 | |
| Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly | | | |
| 100 | 105 | 110 | |
| Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser | | | |
| 115 | 120 | 125 | |
| Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala | | | |
| 130 | 135 | 140 | |
| Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val | | | |
| 145 | 150 | 155 | 160 |
| Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala | | | |
| 165 | 170 | 175 | |
| Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val | | | |
| 180 | 185 | 190 | |
| Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His | | | |
| 195 | 200 | 205 | |

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445
 <210> 117
 <211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB18; Full length IgG1

<400> 117

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

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

| | | |
|---|-----|-----|
| 210 | 215 | 220 |
| Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly | | |
| 225 | 230 | 235 |
| Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met | | |
| | | |
| 245 | 250 | 255 |
| Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His | | |
| 260 | 265 | 270 |
| Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val | | |
| 275 | 280 | 285 |
| His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr | | |
| 290 | 295 | 300 |
| Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly | | |
| | | |
| 305 | 310 | 315 |
| Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile | | |
| 325 | 330 | 335 |
| Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val | | |
| 340 | 345 | 350 |
| Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser | | |
| 355 | 360 | 365 |
| Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu | | |
| | | |
| 370 | 375 | 380 |
| Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro | | |
| 385 | 390 | 395 |
| Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val | | |
| 405 | 410 | 415 |
| Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met | | |
| 420 | 425 | 430 |
| His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser | | |
| | | |
| 435 | 440 | 445 |
| Pro Gly Lys | | |
| 450 | | |

<210> 118

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB19; Full length IgG4 S228P

<400> 118

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 119

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB19; Full length IgG1

<400> 119

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

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

20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195

200

205

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

210

215

220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

225 230 235 240

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

245

250

255

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

260

265

270

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

275

280

285

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

290

295

300

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

305 310 315 320

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

325

330

335

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

340

345

350

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

355

360

365

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

370

375

380

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

385 390 395 400

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

405

410

415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420

425

430

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

435

440

445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 120

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB19, MAB20, MAB21; Full length Kappa

<400>

> 120

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Val Phe Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 121

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB20; Full length IgG4 S228P

<400> 121

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 122

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB20; Full length IgG1

<400> 122

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 145 | 150 | 155 | 160 |
| Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe | | | |
| 165 | 170 | 175 | |
| Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val | | | |
| 180 | 185 | 190 | |
| Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val | | | |
| 195 | 200 | 205 | |
| Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys | | | |
| 210 | 215 | 220 | |
| Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu | | | |
| 225 | 230 | 235 | 240 |
| Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr | | | |
| 245 | 250 | 255 | |
| Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val | | | |
| 260 | 265 | 270 | |
| Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val | | | |
| 275 | 280 | 285 | |
| Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser | | | |
| 290 | 295 | 300 | |
| Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu | | | |
| 305 | 310 | 315 | 320 |
| Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala | | | |
| 325 | 330 | 335 | |
| Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro | | | |
| 340 | 345 | 350 | |
| Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln | | | |
| 355 | 360 | 365 | |
| Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala | | | |
| 370 | 375 | 380 | |
| Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr | | | |
| 385 | 390 | 395 | 400 |

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445
 Leu Ser Pro Gly Lys
 450

<210

> 123

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB21; Full length IgG4 S228P

<400> 123

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

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

 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

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

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 385 | 390 | 395 | 400 |
| Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp | | | |
| 405 | 410 | 415 | |
| Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His | | | |
| 420 | 425 | 430 | |

| | | | |
|---|-----|-----|--|
| Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu | | | |
| 435 | 440 | 445 | |
| Gly Lys | | | |
| 450 | | | |

<210> 124

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - MAB21; Full length IgG1

<400> 124

| | | | |
|---|----|----|----|
| Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala | | | |
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His | | | |
| 20 | 25 | 30 | |

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

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

| | | | |
|---|----|----|----|
| Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr | | | |
| 65 | 70 | 75 | 80 |

| | | | |
|---|----|----|--|
| Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys | | | |
| 85 | 90 | 95 | |

| | | | |
|---|-----|-----|--|
| Ala Arg Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr | | | |
| 100 | 105 | 110 | |

| | | | |
|---|-----|-----|--|
| Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly | | | |
| 115 | 120 | 125 | |

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

| | | |
|---|-----|-----|
| 130 | 135 | 140 |
| Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val | | |
| 145 | 150 | 155 |
| 160 | | |
| | | |
| Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe | | |
| 165 | 170 | 175 |
| Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val | | |
| 180 | 185 | 190 |
| Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val | | |
| 195 | 200 | 205 |
| Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys | | |
| 210 | 215 | 220 |
| | | |
| Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu | | |
| 225 | 230 | 235 |
| 240 | | |
| Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr | | |
| 245 | 250 | 255 |
| Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val | | |
| 260 | 265 | 270 |
| Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val | | |
| 275 | 280 | 285 |
| | | |
| Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser | | |
| 290 | 295 | 300 |
| Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu | | |
| 305 | 310 | 315 |
| 320 | | |
| Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala | | |
| 325 | 330 | 335 |
| Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro | | |
| 340 | 345 | 350 |
| | | |
| Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln | | |
| 355 | 360 | 365 |
| Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala | | |
| 370 | 375 | 380 |

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Thr Thr
 385 390 395 400
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 125

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - IgG1; Constant (G1m(17,1) allotype, N297A

<400> 125

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 Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

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

| | | |
|---|-----|-----|
| 130 | 135 | 140 |
| Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp | | |
| 145 | 150 | 155 |
| 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 Asp Glu | | |
| 225 | 230 | 235 |
| Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr | | |
| 245 | 250 | 255 |
| Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn | | |
| 260 | 265 | 270 |
| Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe | | |
| 275 | 280 | 285 |
| Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn | | |
| 290 | 295 | 300 |
| Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr | | |
| 305 | 310 | 315 |
| Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys | | |
| 325 | 330 | |

<210> 126

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - Kappa; Constant

<400> 126

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 127

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - Linker

<400> 127

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 128

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - CDR-H3

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ala or Thr

<400> 128

Ala Arg Asp Gly Val Leu Xaa Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile

1 5 10 15

<210> 129

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Synthetic - CDR-H2

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ser, Gln or Gly

<400> 129

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Xaa Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 130

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - CDR-H1

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Glu or Ala

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Leu, Val or Ser

<400> 130

Gly Ser Ile Xaa Ser Gly Xaa Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 131

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - CDR-H3

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Ser or Gly

<400> 131

Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Xaa Ala Trp Ala Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 132

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - CDR-H2

<220><221>

misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ser or Ala

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Ser or Gly

<400> 132

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Xaa Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Xaa

1 5 10 15

<210> 133

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - CDR-H1

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ser or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is His or Tyr

<400> 133

Gly Ser Ile Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 134

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - CDR-H3

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Phe or Leu

<400> 134

Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Xaa Asp Ile

1 5 10

<210> 135

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - CDR-H2

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Leu or Ile

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is Gln or Arg

<400> 135

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

1 5 10 15

Gly

<210> 136

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - CDR-H1

<220><221>

> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly , Pro or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is is Asn, Ala or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Met or Ile

<400> 136

Tyr Thr Phe Xaa Xaa Tyr Tyr Xaa His

1 5

<210> 137

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic - CDR-H2

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Val or Ile

<220><221> misc_feature

<222>

> (12)..(12)

<223> Xaa is Ala or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa Gln or Arg

<400> 137

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

1 5 10 15

Gly

<210> 138

<211> 249

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<220><221> misc_feature

<223> mTIGIT2

<400> 138

Met His Gly Trp Leu Leu Leu Val Trp Val Gln Gly Leu Ile Gln Ala

1 5 10 15

Ala Phe Leu Ala Thr Ala Ile Gly Ala Thr Ala Gly Thr Ile Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

His Phe Ser Ser Asp Thr Ala Glu Val Thr Gln Val Asp Trp Lys Gln

50 55 60

Gln Asp Gln Leu Leu Ala Ile Tyr Ser Val Asp Leu Gly Trp His Val

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Tyr His Thr Tyr Pro Gly Gly Ile Tyr Lys Gly Arg Ile Phe Leu Lys

115 120 125

Val Gln Glu Ser Ser Asp Asp Arg Asn Gly Leu Ala Gln Phe Gln Thr

130 135 140

Ala Pro Leu Gly Gly Thr Met Ala Ala Val Leu Gly Leu Ile Cys Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Met His Ser Ile Glu Ser Gly Leu Gly Arg Thr Glu Ala Glu Pro Gln

180 185 190

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

195

200

205

Gln Thr Ala Pro Ala Gly Pro Cys Gly Glu Gln Ala Glu Asp Asp Tyr

210

215

220

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

225

230

235

240

Ser Phe Ile Ala Val Ser Lys Thr Gly

245