



등록특허 10-2712820



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월02일

(11) 등록번호 10-2712820

(24) 등록일자 2024년09월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/28 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)  
C07K 14/705 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
C07K 16/2878 (2013.01)  
A61K 38/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7033709

(22) 출원일자(국제) 2016년05월20일

심사청구일자 2021년05월20일

(85) 번역문제출일자 2017년11월21일

(65) 공개번호 10-2018-0009754

(43) 공개일자 2018년01월29일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2016/061420

(87) 국제공개번호 WO 2016/185016

국제공개일자 2016년11월24일

(30) 우선권주장

1508729.9 2015년05월21일 영국(GB)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

US20100303811 A1\*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 18 항

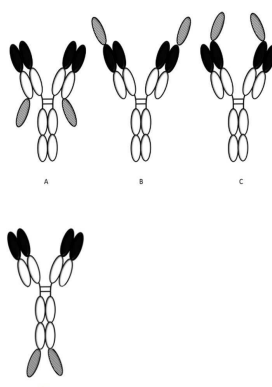
심사관 : 김수진

(54) 발명의 명칭 신규한 폴리펩타이드

## (57) 요약

본 발명은 제1 T 세포 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 제1 결합 도메인 및 제2 T 세포 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 제2 결합 도메인을 포함하는 이중특이성 폴리펩타이드, 예컨대 이중특이성 항체를 제공하되, 제1 T 세포 표적과 제2 T 세포 표적은 상이한 표적이다. 본 발명은 상기 이중특이성 폴리펩타이드의 조성물뿐만 아니라 이의 방법 및 용도를 추가로 제공한다. 제1 T 세포 표적 및/또는 제2 T 세포 표적은 OX40, CTLA-4, CD137, CD27, GITR 및 CD28로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

## 대표도



(52) CPC특허분류

**C07K 14/70532** (2013.01)  
*A61K 2039/505* (2013.01)  
*A61K 2039/507* (2013.01)  
*C07K 2317/31* (2013.01)  
*C07K 2317/33* (2013.01)  
*C07K 2317/622* (2013.01)  
*C07K 2317/734* (2013.01)  
*C07K 2317/92* (2013.01)  
*C07K 2319/30* (2013.01)

(72) 발명자

**놀렌 페르**

스웨덴 에스이-233 81 룬드 메디콘 빌리지 엘리게  
 이터 바이오사이언스

**달렌 에바**

스웨덴 에스이-233 81 룬드 메디콘 빌리지 엘리게  
 이터 바이오사이언스 에이비

**프릿셀 사라**

스웨덴 에스이-233 81 룬드 메디콘 빌리지 엘리게  
 이터 바이오사이언스 에이비

**본 샤프트스 로라**

스웨덴 에스이-233 81 룬드 메디콘 빌리지 엘리게  
 이터 바이오사이언스 에이비

**베이톤메키 니나**

스웨덴 에스이-233 81 룬드 메디콘 빌리지 엘리게  
 이터 바이오사이언스 에이비

(56) 선행기술조사문헌

JP2012224631 A  
 KR1020160099092 A  
 US20140086932 A1  
 W02014207064 A1  
 W02015095423 A2  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(30) 우선권주장

1514994.1 2015년08월24일 영국(GB)  
 1605450.4 2016년03월31일 영국(GB)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

CD137에 특이적인 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 209, 214, 및 219의 중쇄 가변 영역 CDR 및 서열번호 80, 81, 및 224의 경쇄 가변 영역 CDR을 포함하는 것인 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호 185를 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호 187을 포함하는 것인 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 186의 핵산 서열에 의해 코딩되는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 188의 핵산 서열에 의해 코딩되는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 항원 결합 단편은 Fv 단편, 단쇄 Fv(scFv) 단편, 이황화 결합된 Fv(sdFv) 단편, Fab-유사 단편, Fab 단편, Fab' 단편 및 F(ab)<sub>2</sub> 단편으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 Fc 영역을 포함하는 것인 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 인간 Fc 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역인 것인 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은  $10 \times 10^{-9}$  M 미만의  $K_D$  값으로 인간 CD137에 결합하는 것인 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 CD8+ T 세포 활성의 증가를 유도하는 것인 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 9

청구항 8에 있어서, 상기 CD8+ T 세포 활성의 증가는 상기 CD8+ T 세포의 증식, IFN- $\gamma$  생성, 및/또는 IL-2 생성의 증가인 것인 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 10

청구항 1에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 추가적인 치료 모이어티에 접합되는 것인 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 추가적인 치료 모이어티는 세포독성 모이어티 또는 약물인 것인 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

#### 청구항 12

제1 에피토프에 특이적인 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 제2 에피토프에 특이적인 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 이중특이성 항체로서, 상기 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편인 것인 이중특이성 항체.

#### 청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 상기 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 펩타이드 링커를 통해 연결되는 것인 이중특이성 항체.

#### 청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 펩타이드 링커는 아미노산 서열 SGGGSGGGGS (서열번호 47), SGGGSGGGGSAP (서열번호 48), NFSQP (서열번호 49), KRTVA (서열번호 50), GGGSGGGSGGGGS (서열번호 144) 또는  $m = 1$  to 7인 (SG) $m$ 을 포함하는 것인 이중특이성 항체.

#### 청구항 15

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는, 암의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 약제학적 조성물.

#### 청구항 16

청구항 15에 있어서, 상기 암은 전립선암, 유방암, 결장직장암, 췌장암, 난소암, 폐암, 자궁경부암, 횡문근육종, 신경아세포종, 다발성 골수종, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 흑색종, 방광암, 위암, 두경부암, 간암, 피부암, 림프종 또는 교모세포종으로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

#### 청구항 17

청구항 12에 따른 이중특이성 항체를 포함하는, 암의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 약제학적 조성물.

#### 청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 암은 전립선암, 유방암, 결장직장암, 췌장암, 난소암, 폐암, 자궁경부암, 횡문근육종, 신경아세포종, 다발성 골수종, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 흑색종, 방광암, 위암, 두경부암, 간암, 피부암, 림프종 또는 교모세포종으로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

#### 청구항 21

삭제

#### 청구항 22

삭제

#### 청구항 23



삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

**발명의 설명**

## 기술분야

[0001] 본 발명은 2개의 상이한 T 세포 표적에 특이적으로 결합하는 이중특이성 폴리펩타이드에 관한 것이다. 예시적인 T 세포 표적은 OX40, CTLA-4 및 CD137, 특히 인간 OX40, CTLA-4 및 CD137을 포함한다.

## 배경기술

[0002] 암은 선진국에서 조기 사망의 주된 원인이다. 암의 면역요법은 종양 세포에 대한 효과적인 면역 반응을 증가시키는 것을 목적으로 한다. 이는, 예를 들어, 종양 항원에 대한 내성을 파괴하고, 항-종양 면역 반응을 증대시키며, 종양 부위에서 국소 사이토카인 반응을 자극함으로써 달성될 수 있다. 장기 지속적 항-종양 면역 반응의 중요한 효과기 세포는 활성화된 종양 특이적 효과기 T 세포이다. 활성화된 효과기 T 세포의 강한 확장은 종양에 대한 면역 반응을 다시 보낼 수 있다. 이와 관련하여, 조절 T 세포(Treg)는 항-종양 면역을 저해하는 데 어떤 역할을 한다. 따라서, Treg의 고갈, 저해, 반전 또는 비활성화는 항-종양 효과를 제공하고, 종양 미세환경에서 면역 억제를 반전시킬 수 있다. 추가로, 예를 들어, 수지상 세포에 의한 효과기 T 세포의 불완전 활성화는 비효율적 항-종양 반응을 초래하는 T 세포 무반응(nergy)을 야기할 수 있는 반면, 수지상 세포에 의한 적절한 유도는 활성화된 효과기 T 세포의 강한 확장을 생성하여, 종양에 대한 면역 반응을 다시 보낼 수 있다. 추가로, 자연 살해(Natural killer: NK) 세포는 하향 조절된 인간 백혈구 항원(HLA) 발현에 의해 종양 세포를 공격함으로써 그리고 항원 의존적 세포의 세포독성(antibody dependent cellular cytotoxicity: ADCC)을 유도함으로써 종양 면역학에서 중요한 역할을 한다. 따라서, NK 세포의 자극은 또한 종양 성장을 감소시킬 수 있다.

[0003] OX40(다르게는 CD134 또는 TNFRSF4로서 알려짐)은 활성화된 T 세포(대부분 CD4+ 효과기 T 세포뿐만 아니라 CD8+ 효과기 T-세포 및 조절 T 세포(Treg)) 상에서 주로 발현되는 TNFR 패밀리의 구성원이다. 마우스에서, 발현은 Treg 상에서 구성적이지만, 인간에서는 그렇지 않다. OX40 발현은 전형적으로 활성화(T 세포 수용체 맞물림)의 24시간 내에 일어나며, 48 내지 72시간 후에 최대로 된다. OX40 자극은 활성화된 T 세포의 생존 및 증식에 중요하다. OX40에 대해 유일하게 알려진 리간드는 OX40L인데, 이는 전형적으로 그들의 활성화 후에 항원 제시 세포, 예컨대 수지상 세포 및 B 세포 상에서 주로 발현된다. OX40-매개 T 세포 활성화의 최종적인 결과는 TH1 효과기 T 세포 활성화 프로파일의 유도 및, 예를 들어 ADCC 또는 ADCP를 통한 Treg 세포의 활성화 및/또는 수의 감소이다. 전반적인 이들 효과는 항-종양 면역에 기여할 수 있다. OX40은 다수의 고형 종양, 예컨대 흑색종, 폐암 및 신세포암에서 조절 T 세포 상에서 과발현된다.

[0004] 마우스에서 종양 모델의 OX40 작용제 치료는 흑색종, 신경교종, 육종, 전립선, 결장 및 신세포암을 포함하는, 몇몇 상이한 암 형태의 항-종양 효과 및 치유를 초래하는 것으로 나타났다. 상기 데이터는 CD40 작용제 치료에 의해 보이는 효과와 유사한 CD4+ 및 CD8+ T 세포를 둘 다 수반하는 종양 특이적 T-세포 반응과 일치된다. IL-12 및 다른 사이토카인의 첨가, 및 다른 면역조절제 및 화학/방사선요법과의 조합은 OX40 작용제 치료의 치료적 효과를 개선시키는 것으로 나타났다. 전임상 모델로부터의 증거는 항-OX40 항체의 효과가 활성화 FcγR에 의존한다는 것을 시사한다. 모든 다른 요법에 실패한 말기 환자에서 마우스 항-인간 OX40 클론 9B12를 시험하는 임상 I상 연구는 프로비던스 암 센터(Providence Cancer Centre)에서 수행되었다. 항체는 잘 용인되었다. CD4+ 및 CD8+ T 세포 증식에서의 종양 수축 및 증가가 관찰되었다. 저독성은 낮은 반감기 및 항-약물 항체(항체는 마우스 항체였음)에 의해 야기될 수 있을 뿐만 아니라, 비활성화 T 세포에 대한 OX40의 상대적으로 낮은 발현 수준에 의해 야기될 수 있다. 이 항체에 의한 항-종양 효과는 보통이었다.

[0005] CD137(4-1BB, TNFRSF9)은 또한 TNFR 패밀리의 구성원이다. CD137의 활성화는 수용체 올리고머화에 의존한다. CD137은 활성화된 CD4+ 및 CD8+ T 세포, Treg, DC, 단핵구, 비만세포 및 호산구 상에서 발현된다. CD137 활성화는 CD8+ T 세포 활성화 및 생존에서 중요한 역할을 한다. 이는 효과기 기능을 개시하기보다는 지속하고, 증가시키며, TH1 사이토카인 생성을 우선적으로 지원한다. CD4+ T 세포에서, CD137 자극은 처음에 활성화를 초래하며, 이후에 활성화-유도 세포사를 초래하는데, 이는 CD137 작용 항체가 종양 면역에서 뿐만 아니라 자가면역에서 치료 효과를 나타낸 이유를 설명할 수 있다. CD137은 또한 Treg 기능을 억제한다. CD137은 사이토카인 또는 CD16에 의해 활성화된 NK 세포 상에서 상향조절된다. NK 세포 상에서 CD137의 활성화는 무린과 인간 세포 둘 다에서 NK 세포의 ADCC 활성을 증가시키는 것으로 나타났다. 추가로, CD137은 항원 제시 세포, 예컨대 수지상 세포 및 대식세포 상에서 발현되며, 이들 유형에 대한 CD137의 자극은 종양 관련 면역을 초래할 수 있는 면역 활성화를 유도할 수 있다. CD137 작용 항체는 또한 종양 환경에서 내피 세포를 활성화시켜, ICAM-1 및 VCAM-1의 상향조절 및 개선했던 T 세포 동원(recruitment)을 야기하는 것으로 나타났다. 몇몇 연구는 작용 CD137 항체에 의한 치료에 의한 종양 면역의 유도를 입증하였다.

- [0006] 두 CD137 항체는 임상 연구 중에 있다. 우렐루맵(BMS-66513)은 브리스톨-마이어스 스퀴프(Bristol-Myers Squibb)에 의해 개발된 완전 인간 IgG4 항체이다. 다양한 적응증에서의 몇몇 I 및 II상 연구는 현재 진행 중에 있다. 전이 흑색종에서 2차 요법(second line therapy)으로서 우렐루맵에 의한 II상 연구는 치명적 간세포독성에 기인하여 2009년에 종결되었다. 임상 연구에서 다른 CD137 mAb는 화이자(Pfizer)에 의해 개발된 완전 인간 IgG2 항체인 PF-05082566이다. 이는 림프종 및 다양한 고형암에서 I상 연구 중에 있으며, 예비 데이터는 그것이 잘 용인되지만, 단지 보통의 항-종양 효과만을 지닌다는 것을 시사한다.
- [0007] CD137 또는 OX40를 표적화하는 존재하는 항체는 일반적으로, 예를 들어, 다른 세포 상의 Fc감마 수용체를 통한 가교에 의존하여 각각 수용체를 발현시키는 세포 내로 강한 신호전달을 유도한다. 따라서, 그들은 이러한 가교가 제공되지 않을 때 효율적으로 신호전달하지 못 한다. 추가로, TNF 수용체 패밀리를 통한 장기간의 그리고 지속적인 활성화는 면역 고갈을 야기할 수 있다.
- [0008] T 세포 수용체 CTLA-4는 T 세포 활성화의 음성 조절제로서 작용하며, 초기 활성화 후 T-세포 표면 상에서 상향조절된다. 항원 제시 세포에 의해 발현되는 CTLA-4 수용체의 리간드는 B7 단백질이다. T 세포 활성화의 상향조절을 초래하는 대응하는 리간드 수용체 쌍은 CD28 - B7이다. CD28을 통한 신호전달은 공자극 경로를 구성하며, MHC 복합체에 의해 제시되는 항원 펩타이드를 인식하는 T 세포 수용체를 통해 T 세포의 활성화에 따른다. B7-1 및, 또는 B7-2 리간드에 대한 CTLA-4 상호작용을 차단함으로써, 면역 반응의 정상 확인점 중 하나가 제거될 수 있다. 최종적인 결과는 항-종양 면역에 기여할 수 있는 효과기 T 세포의 향상된 활성이다. OX40에 의해, 이는 효과기 T 세포의 직접적인 활성화에 기인할 수 있지만, 또한, 예를 들어, ADCC 또는 ADCP를 통한 Treg 세포의 활성 및/또는 수의 감소에 기인할 수 있다. 임상 연구는 CTLA-4 차단이 항-종양 효과를 생성하지만, 항-CTLA-4 항체의 투여는 독성 부작용과 관련되었다는 것을 입증하였다. CTLA-4는 다수의 고형 종양, 예컨대 흑색종 폐암 및 신세포암에서 조절 T 세포 상에서 과발현된다.
- [0009] OX40 또는 CD137 또는 CTLA-4와 같은 단지 하나의 T 세포 표적을 표적화하는 현재의 단일특이성 약물에 대한 대안에 대한 필요가 있다.

### 발명의 내용

- [0010] 본 발명의 제1 양상은 제1 T 세포 표적에 특이적으로 결합할 수 있는, B1로 표기되는 제1 결합 도메인, 및 제2 T 세포 표적에 특이적으로 결합할 수 있는, B2로 표기되는 제2 결합 도메인을 포함하는 이중특이성 폴리펩타이드를 제공하되, 제1 T 세포 표적과 제2 T 세포 표적은 상이한 표적이다.
- [0011] 두 상이한 T 세포 표적, 예컨대 CTLA-4, CD137 및 OX40을 표적화하는 이중특이성 항체는 표적이 둘 다 과발현되는 위치에서 면역계를 특이적으로 활성화시킬 잠재력을 가진다. 예를 들어, CTLA-4 및 OX40은 종양 미세환경에서 조절 T 세포(Treg) 상에서 과발현된 반면, 효과기 T 세포 상에서 그들의 발현은 더 낮다. 따라서, 본 발명의 이중특이성 항체는 종양 미세환경에서 조절 T 세포를 선택적으로 표적화하는 잠재력을 가진다.
- [0012] 본 발명의 이중특이성 항체를 이용하여 종양 미세환경 내 Treg 세포를 표적화하는 것은 또한 Treg의 면역 억제 기능을 고갈 또는 반전시키는 잠재력을 가진다. 이 효과는 본 발명의 이중특이성 항체의 Fc 부분을 통한 ADCC 또는 ADCP 유도에 의해(예를 들어, 문헌[Furness *et al.*, 2014 *Trends Immunol* **35**(7):290-8]; 이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함됨) 또는 OX40 및/또는 CTLA-4를 통해 유도된 신호전달에 의해 및/또는 CTLA-4 신호전달 경로를 차단함으로써(예를 들어, 문헌[Walker, 2014, *Nature Reviews* **11**(12):852-63] 참조; 이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함됨) 매개될 수 있었다. 다른 한편으로, 효과기 T 세포 상에서, 본 발명의 이중특이성 항체는 OX40 자극을 통해 그리고 CTLA-4 관문(checkpoint) 차단을 통해 활성화 및 증가된 기능을 유도하는 잠재력을 가진다.
- [0013] 따라서 두 T-세포 수용체를 표적화하는 이중특이성 항체의 순 효과는 이하와 같다:
- [0014] 1. 단일특이성 항체에 비해 더 높은 정도의 면역 활성화. 면역 활성화는 단일특이성 항체의 조합보다 더 높다.
- [0015] 2. 조합된 단일특이성 결합제에 비해 더 높은 정도의 ADCC의 유도.
- [0016] 3. 더 지향된/국소화된 면역 활성화. 면역 활성화는 높은 CTLA-4 발현과 OX40 발현을 둘 다 포함하는 환경에서만 일어난다. 종양 미세환경은 이러한 환경이다. 이는 효과를 증가시키기 위한 그리고 또한 독성 부작용을 최소화하기 위한 잠재력을 가진다. 따라서, 치료적 창이 증가될 것이다.

- [0017] 예시적인 실시형태에서, 이중특이성 폴리펩타이드는 하기에 특이적으로 결합할 수 있다:
- [0018] (a) OX40 및 CTLA-4;
- [0019] (b) OX40 및 CD137; 또는
- [0020] (c) CD137 및 CTLA-4.
- [0021] "폴리펩타이드"는 본 명세서에서 2 이상의 서브유닛 아미노산, 아미노산 유사체, 또는 다른 펩티도미메틱(peptidomimetic)의 화합물을 지칭하기 위한 그의 가장 넓은 의미로 사용된다. 따라서 상기 용어 "폴리펩타이드"는 짧은 펩타이드 서열 및 또한 더 긴 폴리펩타이드 및 단백질을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "아미노산"은 D 또는 L 광학 이성질체, 및 아미노산 유사체 및 펩티도미메틱을 포함하는 천연 및/또는 비천연 또는 합성 아미노산 중 하나를 지칭한다.
- [0022] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "이중특이성"은 폴리펩타이드가 적어도 2개의 표적 독립체에 특이적으로 결합할 수 있다는 것을 의미한다.
- [0023] 일 실시형태에서, 제1 결합 도메인 및/또는 제2 결합 도메인은 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0024] 예를 들어, 본 발명의 이중특이성 폴리펩타이드는 하기를 포함할 수 있다:
- [0025] (i) 항체 가변 도메인 또는 이의 부분을 포함하거나 또는 이들로 이루어진 제1 결합 도메인 및 항체 가변 도메인 또는 이의 부분을 포함하거나 또는 이들로 이루어진 제2 결합 도메인; 또는
- [0026] (ii) 항체 가변 도메인 또는 이의 부분을 포함하거나 또는 이들로 이루어진 제1 결합 도메인 및 항체 가변 도메인 또는 이의 부분이 아닌 제2 결합 도메인.
- [0027] 따라서, 일 실시형태에서, 폴리펩타이드는 이중특이성 항체이다.
- [0028] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "항체" 또는 "항체들"은 항원 결합 부위, 예를 들어, 면역글로불린 분자를 함유하는 분자 및 항원 결합 부위를 함유하는 면역글로불린 분자의 면역학적으로 활성인 단편을 지칭한다. 면역글로불린 분자는 임의의 유형(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 분류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 면역글로불린 분자의 하위분류를 가질 수 있다. 항체는 합성 항체, 단클론성 항체, 단일 도메인 항체, 단일쇄 항체, 재조합적으로 생성된 항체, 다중-특이성 항체(이중특이성 항체를 포함), 인간 항체, 인간화된 항체, 키메라 항체, 인트라바디, scFv(예를 들어, 단일-특이성 및 이중-특이성 등을 포함), Fab 단편, F(ab') 단편, 이황화 결합된 Fv(sdFv), 항-유전자형(항-Id) 항체, 및 상기 중 임의의 에피토프-결합 단편을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0029] 용어 "로 향하는" 또는 "에 대한" 항체는 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용되며, 특정 표적/마커/에피토프/항원에서 그의 결합 특이성(들)을 지시하도록 구성된 항체, 즉, 특정 표적/마커/에피토프/항원에 면역특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다. 또한, "로 향하는" 또는 "에 대한"과 동일한 정의를 갖는 특정 표적/마커/에피토프"에 선택적인" 항체라는 표현이 사용될 수 있다. 두 상이한 표적/ 마커/에피토프/항원에 대한(선택적인) 이중 특이성 항체는 표적/마커/에피토프/항원에 면역특이적으로 결합한다. 항체가 특정 표적 항원, 예컨대 CD137로 향한다면, 따라서 상기 항체는 상기 표적 항원 구조 상에 존재하는 임의의 적합한 에피토프로 향할 수 있다는 것이 추정된다.
- [0030] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "항체 단편"은 F(ab')<sub>2</sub>, F(ab)<sub>2</sub>, Fab', Fab, Fv, scFv 등과 같은 항체의 일부이다. 구조와 상관없이, 항체 단편은 무손상 항체에 의해 인식되는 동일한 항원에 결합한다. 예를 들어, 항-OX4 항체 단편은 OX40에 결합한다. 용어 "항체 단편"은 또한 중쇄 및 경쇄의 가변 영역으로 이루어진 단리된 단편, 예컨대 "Fv" 단편 및 경쇄 및 중쇄 가변 영역이 펩타이드 링커에 의해 연결되는 재조합 단일쇄 폴리펩타이드 분자("scFv 단백질")를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "항체 단편"은 항원 결합 활성, 예컨대 Fc 단편 또는 단일 아미노산 잔기가 없는 항체의 부분을 포함하지 않는다.
- [0031] ScFv는 본 발명의 이중특이성 항체 내에 포함되는 것이 특히 바람직하다.
- [0032] 따라서, 본 발명의 이중특이성 항체의 예시적인 실시형태에서:
- [0033] (a) 결합 도메인 B1 및/또는 결합 도메인 B2는 무손상 IgG 항체이고(또는 함께 무손상 IgG 항체를 형성한다);

- [0034] (b) 결합 도메인 B1 및/또는 결합 도메인 B2는 Fv 단편(예를 들어, scFv)이며;
- [0035] (c) 결합 도메인 B1 및/또는 결합 도메인 B2는 Fab 단편이고; 그리고/또는
- [0036] (d) 결합 도메인 B1 및/또는 결합 도메인 B2는 단일 도메인 항체(예를 들어, 도메인 항체 및 나노바디)이다.
- [0037] 본 발명의 이중특이성 폴리펩타이드는 몇몇 상이한 구조적 형식을 가질 수 있다는 것이 당업자에 의해 인식될 것이다(예를 들어, 문헌[Chan & Carter, 2016, *Nature Reviews Immunology* **10**, 301-316] 참조, 이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함됨).
- [0038] 예시적인 실시형태에서, 이중특이성 항체는 하기 (a) 내지 (h)로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0039] (a) 2가 이중특이성 항체, 예컨대 IgG-scFv 이중특이성 항체(예를 들어, B1은 무손상 IgG이고, B2는 IgG의 경쇄의 N-말단에서 및/또는 경쇄의 C-말단에서 및/또는 중쇄의 N-말단에서 및/또는 중쇄의 C-말단에서 B1에 부착되는 scFv이거나, 또는 그 반대이다);
- [0040] (b) 1가 이중특이성 항체, 예컨대 듀오바디(DuoBody)(등록상표)(덴마크 코펜하겐에 소재한 젠맵 AS(젠맵 AS)) 또는 '놉-인-홀(knob-in-hole)' 이중특이성 항체(예를 들어, scFv-KIH, scFv-KIH<sup>r</sup>, BiTE-KIH 또는 BiTE-KIH<sup>r</sup> (문헌[Xu *et al.*, 2015, *mAbs* 7(1):231-242] 참조);
- [0041] (c) scFv<sub>2</sub>-Fc 이중특이성 항체(예컨대, 이머전트 바이오솔루션스 인코포레이티드(Emergent Biosolutions Inc))로부터의 ADAPTIR(상표명) 이중특이성 항체);
- [0042] (d) BiTE/scFv<sub>2</sub> 이중특이성 항체;
- [0043] (e) DVD-Ig 이중특이성 항체;
- [0044] (f) DART-기반 이중특이성 항체(예를 들어, DART<sub>2</sub>-Fc, DART<sub>2</sub>-Fc 또는 DART);
- [0045] (g) DNL-Fab<sub>3</sub> 이중특이성 항체; 및
- [0046] (h) scFv-HSA-scFv 이중특이성 항체.
- [0047] 예를 들어, 이중특이성 항체는 IgG-scFv 항체일 수 있다. IgG-scFv 항체는 VH-VL 또는 VL-VH 배향 중 하나일 수 있다. 일 실시형태에서, scFv는 VH와 VL 사이의 S-S 브릿지에 의해 안정화될 수 있다.
- [0048] 일 실시형태에서, 결합 도메인 B1 및 결합 도메인 B2는 서로 직접적으로 융합된다.
- [0049] 대안의 실시형태에서, 결합 도메인 B1 및 결합 도메인 B2는 폴리펩타이드 링커를 통해 결합된다. 예를 들어, 폴리펩타이드 링커는 약 10 내지 약 25개 아미노산의 짧은 링커 펩타이드일 수 있다. 링커는 가요성을 위해 보통 글리신이 풍부할 뿐만 아니라 용해도를 위해 세린 또는 트레오닌이 풍부하고, VH의 N-말단을 VL의 C-말단과 연결할 수 있고, 또는 그 반대이다. 예시적인 링커는 서열번호 47 내지 50, 또는 144 중 임의의 하나에 나타난 바와 같은 아미노산 서열의 펩타이드를 포함한다. 서열 GGGGSGGGGSGGGGS(서열번호 144)의 펩타이드가 특히 바람직하다. 항-CD137 부분에 본 발명의 이중특이성 항체의 항-OX40 부분을 결합하기 위해 동일한 링커가 사용될 수 있다.
- [0050] 본 발명의 이중특이성 폴리펩타이드는 당업계에서 사용되는 임의의 공지된 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 이중특이성 항체의 제조방법은 BiTE(마이크로메트(Micromet)), DART(마크로제닉스(MacroGenics)), Fcab 및 Mab<sup>2</sup>(F-스타(F-star)), Fc-조작 IgG1(젠코(Xencor)) 또는 듀오바디(DuoBody)(Fab 아암(arm) 교환에 기반, 젠맵)을 포함한다. 이중-특이성 항체를 제조하는 데 유용한 다른 플랫폼의 예는 WO 2008/119353(젠맵), WO 2011/131746(젠맵)에 기재되어 있고, 문헌[van der Neut-Kolfschoten *et al.* (2007, *Science* **317**(5844):1554-7)]에 의해 보고된 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 전통적인 방법, 예컨대 혼성 하이브리도마 및 화학적 접합 방법(Marvin and Zhu (2005) *Acta Pharmacol Sin* **26**: 649)이 또한 사용될 수 있다. 상이한 중쇄 및 경쇄로 이루어진 두 항체의 숙주 세포에서의 공동발현은 요망되는 이중특이성 항체에 추가로 가능한 항체 생성물의 혼합물을 유발하고, 이어서, 이는 친화도 크로마토그래피 또는 유사한 방법에 의해 분리될 수 있다.
- [0051] 이중특이성 항체는 인간 Fc 영역, 또는 상기 영역의 변이체를 포함하며, 상기 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 영역, 바람직하게는 IgG1 또는 IgG4 영역이라는 것이 당업자에 의해 인식될 것이다.



[0052] 면역계의 다양한 세포(예를 들어, 효과기 세포) 및 고전적 보체 시스템의 제1 성분(C1q)을 포함하는 항체의 불변(Fc) 영역은 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다. Fc 영역은 바람직하게는 인간 Fc 영역, 또는 상기 영역의 변이체이다. Fc 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 영역, 바람직하게는 IgG1 또는 IgG4 영역일 수 있다. Fc 영역의 변이체는 폴리펩타이드의 개선된 기능 및/또는 반감기를 제공하는 변경된 친화도를 갖는 Fc 수용체, 예컨대 Fc감마R 및/또는 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 전형적으로 결합한다. 생물학적 기능 및/또는 반감기는 천연 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 반감기에 비해 증가 또는 감소될 수 있다. 변이체 Fc 영역의 존재에 의해 조절될 수 있는 이러한 생물학적 기능의 예는 항체-의존적 세포의 세포독성(ADCC), 항체-의존적 세포의 식세포 작용(ADCP), 보체-의존적 세포독성(CDC) 및/또는 세포자멸사를 포함한다.

[0053] (완전한 중쇄를 형성하기 위한) 본 명세서에 개시된 임의의 VH 영역 서열과 조합될 수 있는 예시적인 중쇄 불변 영역 아미노산 서열은 본 명세서에서 재현되는 IgG1 중쇄 불변 영역 서열이다:

```
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
```

(서열번호 135)

[0054]

[0055] 다른 중쇄 불변 영역 서열은 당업계에 공지되어 있으며, 또한 본 명세서에 개시된 임의의 VH 영역과 조합될 수 있었다. 예를 들어, 바람직한 불변 영역은 변형된 IgG4 불변 영역, 예컨대 본 명세서에 재현된 것이다:

```
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSVVTPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSEQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSLGK
```

(서열번호 137)

[0056]

[0057] 이 변형된 IgG4 서열은 감소된 FcRn 결합을 나타내며, 따라서, 야생형 IgG4에 비해 감소된 혈청 반감기를 초래한다. 추가로, 이는 IgG4를 더 안정하게 만들어서 Fab 아암 교환을 방지하는, IgG4의 코어 힌지의 안정화를 나태낸다.

[0058] 다른 바람직한 불변 영역은 변형된 IgG4 불변 영역, 예컨대 본 명세서에 재현된 것이다:

```
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSVVTPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSEQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
```

(서열번호 139)

[0059]

[0060] 이 변형된 IgG4 서열은 IgG4를 더 안정하게 만들어서 Fab 아암 교환을 방지하는 IgG4의 코어 힌지의 안정화를 초래한다.

[0061] 또한 야생형 IgG4 불변 영역, 예컨대 본 명세서에 재현된 것이 바람직하다:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  
SSGLYSLSWVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLG  
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE  
QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLT  
VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK

(서열번호 138)

[0062]

[0063] (완전한 경쇄를 형성하기 위해) 본 명세서에 개시된 임의의 VL 영역 서열과 조합될 수 있는 예시적인 경쇄 불변 영역 아미노산 서열은 본 명세서에 재현된 카파쇄 불변 영역 서열이다:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE  
QDSKDSTYLSLSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(서열번호 136)

[0064]

[0065] 다른 경쇄 불변 영역 서열은 당업계에 공지되어 있으며, 또한 본 명세서에 개시된 임의의 VL 영역과 조합될 수 있다.

[0066] 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 이하에 더 상세하게 설명하는 바람직한 결합 특징 및 기능적 효과를 가진다. 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 바람직하게는 본 발명의 이중특이성 폴리펩타이드의 부분으로서 혼입될 때 이들 결합 특징 및 기능적 효과를 보유한다.

[0067] 일 실시형태에서, 항원-결합 단편은 Fv 단편(예컨대, 단일쇄 Fv 단편, 또는 이항화-결합 Fv 단편), Fab-유사 단편(예컨대, Fab 단편; Fab' 단편 또는 F(ab)<sub>2</sub> 단편) 및 도메인 항체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0068] 일 실시형태에서, 이중특이성 폴리펩타이드는 카파쇄의 C-말단 부분에 융합된 비-면역글로불린 폴리펩타이드(예컨대, CTLA-4 결합 도메인, 예를 들어, CD86 또는 이의 돌연변이 형태, 예컨대 서열번호 17; 이하 참조)를 지니는 IgG1 항체일 수 있다.

[0069] 일 실시형태에서, 이중특이성 폴리펩타이드는 중쇄 감마 1의 C-말단 끝에 융합된 scFv 단편을 지니는 IgG1 항체일 수 있다.

[0070] 일 실시형태에서, 이중특이성 폴리펩타이드는 두 상이한 표적에 대한 2 내지 4개의 scFv 결합을 포함할 수 있다.

[0071] "T 세포 표적"에 의해 본 발명자들은 활성화 또는 비활성화 상태에서 CD3+ T 세포의 세포막 내에 위치한 폴리펩타이드 수용체를 포함한다. 이러한 막-결합 수용체는 그들이 투여 후 본 발명의 이중특이성 폴리펩타이드에 의해 접근되는 것을 위해 세포외로 노출될 수 있다.

[0072] T 세포 표적이 세포의 표면 상에 국한될 수 있다는 것은 당업자에 의해 인식될 것이다. "세포의 표면 상에 국한된"은 T 세포 표적 중 하나 이상이 세포 표면의 외면 상에 존재하도록 T 세포 표적이 세포와 연결된다는 것을 의미한다. 예를 들어, T 세포 표적은 세포의 표면 상에 존재하는 하나 이상의 영역을 지니는 세포 원형질막 내로 삽입될 수 있다(즉, 막관통단백질로서 배향됨). 이는 세포에 의한 T 세포 표적의 발현 과정에서 일어날 수 있다. 따라서, 일 실시형태에서, "세포의 표면 상에 국한된"은 "세포의 표면 상에서 발현된"을 의미할 수 있다. 대안적으로, T 세포 표적은 세포 표면의 특정 영역 또는 영역들에 그들을 국한시키는 공유 및/또는 이온 상호작용을 지니는 세포 외부에 있을 수 있다.

[0073] 일 실시형태에서, 제1 T 세포 표적 및/또는 제2 T 세포 표적은 관문 분자일 수 있다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 제1 T 세포 표적 및/또는 제2 T 세포 표적은 공동자극 또는 공동저해 분자이다.

[0074] "공동자극"에 의해 본 발명자들은 T 세포 활성화를 촉진시킬 수 있는 공동-신호전달 분자를 포함한다. "공동-저해"에 의해 본 발명자들은 T 세포 활성화를 억제할 수 있는 공동-신호전달 분자를 포함한다.

[0075] 따라서, 일 실시형태에서, T 세포 표적 중 적어도 하나는 자극 관문 분자(예컨대, CD137, GITR, CD27, CD28, ICOS 및 OX40)일 수 있다. 유리하게는, 본 발명의 이중특이성 폴리펩타이드는 자극 관문 분자에서 작용제이다.

- [0076] 대안적으로 또는 추가적으로, T 세포 표적 중 적어도 하나는 저해 관문 분자(예컨대, CTLA-4, PD-1, Tim3, Lag3, Tigit 또는 VISTA)일 수 있다. 유리하게는, 본 발명의 이중특이성 폴리펩타이드는 저해 관문 분자에서 길항제이다.
- [0077] 일 실시형태에서, T 세포 표적 중 적어도 하나는 TNFR(종양 괴사 인자 수용체) 슈퍼패밀리 구성원이다. TNFR 슈퍼패밀리 구성원에 의해, 본 발명자들은 세포외 시스템-풍부 도메인을 통해 종양 괴사 인자(TNF)에 결합하는 능력을 특징으로 하는 사이토카인 수용체를 포함한다. TNFR의 예는 OX40 및 CD137을 포함한다.
- [0078] 일 실시형태에서, 제1 T 세포 표적 및/또는 제2 T 세포 표적은 OX40, CTLA-4, CD137, CD40 및 CD28로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 제1 T 세포 표적 및/또는 제2 T 세포 표적은 OX40, CTLA-4 및 CD137로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0079] 본 발명의 이중특이성 항체는 항체 의존적 세포의 세포독성(ADCC), 항체-의존적 세포의 식세포 작용(ADCP), 보체-의존적 세포독성(CDC), 및/또는 세포자멸사를 유도할 수 있다는 것이 당업자에 의해 인식될 것이다.
- [0080] 추가 실시형태에서, 폴리펩타이드는 종양 면역을 유도할 수 있다. 이는, 예를 들어, IL-2 및 IFN $\gamma$  생성을 촉진함으로써 T 세포 활성화 분석에서 시험관내에서 시험될 수 있다. 효과기 T 세포의 활성화는 종양 특이적 T 세포 반응이 생체내에서 달성될 수 있다는 것을 나타낼 것이다. 추가로, 생체내 모델, 예컨대 마우스 모델에서 항-종양 반응은 종양에 대한 성공적인 면역 반응이 달성되었다는 것을 나타낼 것이다.
- [0081] 항체는 T 세포 표적을 발현시키는 세포의 활성을 조절할 수 있되, 상기 조절은 상기 세포 활성화의 증가 또는 감소이다. 세포는 전형적으로 T 세포이다. 상기 항체는 CD4+ 또는 CD8+ 효과기 세포의 활성을 증가시킬 수 있거나, 또는 조절 T 세포(Treg)의 활성을 감소시킬 수 있다. 어느 경우에도, 항체의 순 효과는 효과기 T 세포, 특히 CD4+ 효과기 T 세포 활성화의 증가일 수 있다. 효과기 T 세포 활성화의 변화를 결정하기 위한 방법은 잘 공지되어 있으며, 예를 들어, 대조군의 존재 하에서 T 세포 IL-2 생성 및/또는 T 세포 증식 수준에 비해 항체의 존재 하에서 T 세포 IL-2 생성 수준의 증가 또는 T 세포 증식의 증가를 측정하는 단계를 포함한다. 세포 증식 및/또는 IL-2 생성에 대한 분석을 잘 공지되어 있으며, 실시예에 예시되어 있다.
- [0082] 예를 들어, ELISA, 웨스턴 블롯, RIA 및 유세포 분석을 포함하는 표적에 대한 리간드의 결합 능력을 평가하기 위한 표준 분석은 당업계에 잘 공지되어 있다. 폴리펩타이드의 결합 역학(예를 들어, 결합 친화도)는 또한 당업계에 공지된 표준 분석에 의해, 예컨대 표면 플라즈몬 공명 분석(SPR)에 의해 평가될 수 있다.
- [0083] 용어 "결합 활성화" 및 "결합 친화도"는 표적에 결합되는 또는 결합되지 않는 폴리펩타이드 분자의 경향을 지칭하도록 의도된다. 결합 친화도는 폴리펩타이드 및 그의 표적에 대한 해리 상수(Kd)를 결정함으로써 정량화될 수 있다. 더 낮은 Kd는 표적에 대해 더 높은 친화도를 나타낸다. 유사하게, 표적에 대한 폴리펩타이드의 결합의 특이성은 폴리펩타이드 및 다른, 비표적 분자에 대한 해리 상수에 비해 표적에 대한 폴리펩타이드의 비교적 해리 상수(Kd)에 관해 정해질 수 있다.
- [0084] 해리상수의 값은 잘 공지된 방법에 의해 직접적으로 결정될 수 있고, 예를 들어, 문헌[Caceci *et al.* (Byte 9:340-362, 1984; 이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함됨)]에 제시된 것과 같은 방법에 의해 복잡한 혼합물에 대해서조차 계산될 수 있다. 예를 들어, Kd는 문헌[Wong & Lohman (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 5428-5432, 1993)]에 개시된 것과 같은 이중-필터 나이트로셀룰로스 필터 결합 분석을 이용하여 확립될 수 있다. 예를 들어, ELISA, 웨스턴 블롯, RIA, 및 유세포 분석을 포함하는 표적에 대한 항체와 같은 리간드의 결합 능력을 평가하기 위한 다른 분석은 당업계에 공지되어 있다. 항체의 결합 역학(예를 들어, 결합 친화도)은 또한 당업계에 공지된 표준 분석, 예컨대 비아코어(Biacore)(상표명) 시스템 분석에 의해 평가될 수 있다.
- [0085] 표적에 대한 항체의 결합이 표적, 예컨대 다른 항체의 다른, 공지된 리간드에 의한 표적의 결합에 비교될 수 있는 경쟁적 결합 분석이 수행될 수 있다. 50% 저해가 일어나는 농도는 Ki로서 알려져 있다. 이상적인 조건 하에서, Ki는 Kd와 동등하다. Ki 값은 결코 Kd 미만이 아닐 것이며, 따라서 Ki의 측정은 Kd에 대한 상한을 제공하도록 편리하게 치환될 수 있다.
- [0086] 결합 친화도의 대안의 측정은 EC50 또는 IC50을 포함한다. 이와 관련하여 EC50은 폴리펩타이드가 정량의 표적에 대한 그의 최대 결합의 50%를 달성하는 농도를 나타낸다. IC50은 폴리펩타이드가 정량의 표적에 대한 정량의 경쟁자의 최대 결합의 50%를 저해하는 농도를 나타낸다. 두 경우 모두에서, EC50 또는 IC50 중 더 낮은 수준은 표적에 대한 더 높은 친화도를 나타낸다. 표적에 대한 리간드의 EC50 및 IC50 값은 둘 다 잘 공지된 방법, 예를 들어 ELISA에 의해 결정될 수 있다. 폴리펩타이드의 EC50 및 IC50을 평가하기 위한 적합한 분석은 실시예에 제



시한다.

[0087] 본 발명의 폴리펩타이드는 다른 비표적 분자에 대한 결합에 대한 그의 친화도보다 적어도 2-배, 10-배, 50-배, 100-배 이상인 친화도로 그의 표적에 바람직하게 결합할 수 있다.

[0088] 본 발명의 폴리펩타이드는 임의의 적합한 수단에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩타이드의 모두 또는 부분은 상기 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드를 포함하는 세포에 의해 융합 단백질로서 발현될 수 있다.

[0089] 대안적으로 부분 B1 및 B2는 별도로 생성될 수 있고, 이어서, 후속적으로 함께 결합될 수 있다. 결합은, 예를 들어 상기 약술한 화학적 접합 방법 및 링커를 이용하여 임의의 적합한 수단에 의해 달성될 수 있다. 부분 B1 및 B2의 별개의 생성은 임의의 적합한 수단에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어 선택적으로 별개의 세포에서 별개의 뉴클레오타이드로부터의 발현에 의해, 있는 그대로 이하에 더 상세하게 설명한다.

[0090] 변이체

[0091] 이중특이성 폴리펩타이드 또는 이의 구성 결합 도메인(예컨대, OX40, CD137 및 CTLA-4 결합 도메인)은 본 명세서에 인용된 임의의 특정 아미노산 서열의 변이체 또는 단편을 포함할 수 있으며, 단, 폴리펩타이드 또는 결합 도메인은 그의 표적에 대한 결합을 보유했다. 일 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 변이체는 본 명세서에 인용된 서열의 CDR 서열을 보유할 수 있다. 예를 들어, 항-OX40 또는 항-CD137 항체는 표 B 및 H에 인용된 임의의 특정 아미노산 서열의 변이체 또는 단편을 포함할 수 있으며, 단, 항체는 그의 표적에 대한 결합을 보유했다. 이러한 변이체 또는 단편은 전형적으로 표 B 또는 H의 상기 서열의 CDR 서열을 보유할 수 있다. CTLA-4 결합 도메인은 표 C의 임의의 서열의 변이체를 포함할 수 있으며, 단, 결합 도메인은 그의 표적에 대한 결합을 보유했다.

[0092] 본 명세서에 인용된 중쇄 또는 경쇄 아미노산 서열 중 임의의 하나의 단편은 상기 아미노산 서열로부터의 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 12, 적어도 15, 적어도 18, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 50, 적어도 60, 적어도 70, 적어도 80, 적어도 90 또는 적어도 100개의 연속적 아미노산을 포함할 수 있다.

[0093] 본 명세서에 인용된 중쇄 또는 경쇄 아미노산 서열 중 임의의 하나의 변이체는 상기 서열의 치환, 결실 또는 첨가일 수 있다. 변이체는 상기 서열로부터의 1, 2, 3, 4, 5, 10개까지, 20개까지, 30개 이상까지의 아미노산 치환 및/또는 결실을 포함할 수 있다. "결실" 변이체는 개개 아미노산의 결실, 아미노산의 작은 그룹, 예컨대 2, 3, 4 또는 5개 아미노산의 결실, 또는 더 큰 아미노산 영역의 결실, 예컨대 특정 아미노산 도메인의 결실 또는 다른 특징을 포함할 수 있다. "치환" 변이체는 바람직하게는 하나 이상의 아미노산의 동일한 수의 아미노산으로의 대체 및 보존적 아미노산 치환의 생성을 수반한다. 예를 들어, 아미노산은 유사한 특성을 갖는 대안의 아미노산, 예를 들어, 다른 염기성 아미노산, 다른 산성 아미노산, 다른 중성 아미노산, 다른 하전된 아미노산, 다른 친수성 아미노산, 다른 소수성 아미노산, 다른 극성 아미노산, 다른 방향족 아미노산 또는 다른 지방족 아미노산으로 치환될 수 있다. 적합한 치환체를 선택하기 위해 사용될 수 있는 20가지 주요 아미노산의 일부 특성은 다음과 같다:

Ala, A	지방족, 소수성, 중성	Met, M	소수성, 중성
Cys, C	극성, 소수성, 중성	Asn, N	극성, 친수성, 중성
Asp, D	극성, 친수성, 하전된 (-)	Pro, P	소수성, 중성
Glu, E	극성, 친수성, 하전된 (-)	Gln, Q	극성, 친수성, 중성
Phe, F	방향족, 소수성, 중성	Arg, R	극성, 친수성, 하전된 (+)
Gly, G	지방족, 중성	Ser, S	극성, 친수성, 중성
His, H	방향족, 극성, 친수성, 하전된 (+)	Thr, T	극성, 친수성, 중성
Ile, I	지방족, 소수성, 중성	Val, V	지방족, 소수성, 중성
Lys, K	극성, 친수성, 하전된 (+)	Trp, W	방향족, 소수성, 중성
Leu, L	지방족, 소수성, 중성	Tyr, Y	방향족, 극성, 소수성

[0094]

[0095] 본 명세서의 아미노산은 완전한 명칭, 3글자 암호 또는 한 글자 암호에 의해 언급될 수 있다.

[0096] 바람직한 "유도체" 또는 "변이체"는 천연 유래 아미노산 대신에 서열에서 나타나는 아미노산이 이의 구조적 유사체인 것을 포함한다. 서열에서 사용되는 아미노산은 또한 유도체화 또는 변형, 예를 들어, 표지될 수 있으며, 단, 항체의 기능은 상당히 유해하게 영향받지 않는다.

[0097] 상기 기재된 바와 같은 유도체 및 변이체는 항체의 합성 동안에 또는 생성 후 변형에 의해 또는 항체가 부위 지정 돌연변이유발, 무작위 돌연변이유발 또는 효소 절단 및/또는 핵산의 결합의 공지된 기법을 이용하는 재조합

형태일 때 제조될 수 있다.

- [0098] 바람직하게는, 변이체는 본 명세서에 개시된 서열에 나타난 바와 같은 서열에 대해 60% 초과, 또는 70% 초과, 예를 들어, 75 또는 80%, 바람직하게는 85% 초과, 예를 들어, 90 또는 95% 초과와 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열을 가진다. 이런 수준의 아미노산 동일성은 전장 폴리펩타이드의 크기에 따라 적절한 서열번호 서열의 전장을 가로질러 또는 서열의 부분에 걸쳐, 예컨대 20, 30, 50, 75, 100, 150, 200개 이상의 아미노산에 걸쳐 보일 수 있다.
- [0099] 아미노산 서열과 관련하여, "서열 동일성"은 다음의 매개변수와 함께 ClustalW를 이용하여 평가할 때 언급된 값을 갖는 서열에 관한 것이다(Thompson *et al.*, 1994, *Nucleic Acids Res.* **22**(22):4673-80; 이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함됨):
- [0100] 쌍별 정렬 매개변수-방법: 정확한, 매트릭스: PAM, Gap 오픈 페널티: 10.00, 갭 익스텐션 페널티: 0.10;
- [0101] 다중 정렬 매개변수-매트릭스: PAM, 갭 오픈 페널티: 10.00, 지연에 대한 동일성: 30, 페널티를 부과한 말단 갭: on, 갭 분리 거리: 0, 음의 매트릭스: no, 갭 익스텐션 페널티: 0.20, 잔기-특이적 갭 페널티: on, 친수성 갭 페널티: on, 친수성 잔기: GPSNDQEK. 특정 잔기에서 서열 동일성은 단순히 유도체화된 동일한 잔기를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0102] 폴리뉴클레오타이드, 벡터 및 세포
- [0103] 본 발명은 또한 본 발명의 폴리펩타이드의 모두 또는 부분을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 따라서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 폴리펩타이드, 또는 B1의 모두 또는 부분 또는 B2의 모두 또는 부분을 암호화할 수 있다. 용어 "핵산 분자" 및 "폴리뉴클레오타이드"는 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용되며, 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드 중 하나의 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 중합체 형태를 지칭한다. 폴리뉴클레오타이드의 비제한적 예는 유전자, 유전자 단편, 전령 RNA(mRNA), cDNA, 재조합 폴리뉴클레오타이드, 플라스미드, 벡터, 임의의 서열의 단리된 DNA, 임의의 서열의 단리된 RNA, 핵산 프로브 및 프라이머를 포함한다. 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 단리된 또는 실질적으로 단리된 형태로 제공될 수 있다. 실질적으로 단리된 것은 실질적이지만, 전체는 아닌, 임의의 주변 배지로부터의 폴리펩타이드의 단리가 있을 수 있다는 것을 의미한다. 폴리뉴클레오타이드는 그들의 의도된 사용을 방해하지 않고 여전히 실질적으로 단리된으로서 고려되는 담체 또는 희석제와 혼합될 수 있다.
- [0104] 선택된 폴리펩타이드를 "암호화하는" 핵산 서열은 적절한 조절 서열의 제어 하에 놓일 때 생체내에서 폴리펩타이드로 (DNA의 경우에) 전사되고 (mRNA의 경우에) 번역된 핵산 분자이다. 암호 서열의 경계는 5'(아미노) 말단에서 시작 코돈 및 3'(카복시) 말단에서 번역 중단 코돈에 의해 결정된다. 본 발명의 목적을 위해, 이러한 핵산 서열은 바이러스로부터의 cDNA, 원핵 또는 진핵 mRNA, 바이러스 또는 원핵 DNA 또는 RNA로부터의 게놈 서열 및 심지어 합성 DNA 서열을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 전사 종결 서열은 암호 서열에 대해 3'에 위치될 수 있다.
- [0105] 항체의 중쇄 또는 경쇄 아미노산 서열의 예를 암호화하는 대표적인 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 개시된 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나, 예를 들어 표 B 또는 H에 제시된 서열을 포함하거나 또는 이루어질 수 있다. 표 D, G 또는 H에 나타난 폴리펩타이드를 암호화하는 대표적인 폴리뉴클레오타이드는 표 D, G 또는 H에 또한 나타난 대응하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 이루어질 수 있다(인트론 서열을 소문자로 나타낸다). CTLA-4 결합 도메인의 예를 암호화하는 대표적인 폴리뉴클레오타이드는 표 E에 나타난 바와 같은 서열번호 25 내지 43 중 임의의 하나를 포함하거나 또는 이루어질 수 있다.
- [0106] 적합한 폴리뉴클레오타이드 서열은 대안적으로 이들 특정 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나의 변이체일 수 있다. 예를 들어, 변이체는 임의의 상기 핵산 서열의 치환, 결실 또는 첨가 변이체일 수 있다. 변이체 폴리뉴클레오타이드는 서열 목록에서 주어진 서열로부터의 1, 2, 3, 4, 5, 10개까지, 20개까지, 30개까지, 40개까지, 50개까지, 75개 이상까지의 핵산 치환 및/또는 결실을 포함할 수 있다.
- [0107] 적합한 변이체는 본 명세서에 개시된 핵산 서열 중 임의의 하나의 폴리뉴클레오타이드에 대해 적어도 70% 상동성, 바람직하게는 그에 대해 적어도 80 또는 90% 및 더 바람직하게는 적어도 95%, 97% 또는 99% 상동성일 수 있다. 바람직하게는, 이들 수준에서 상동성 및 동일성은 적어도 폴리뉴클레오타이드의 암호 영역에 대해 존재한다. 상동성을 측정하는 방법은 당업계에 잘 공지되어 있으며, 본 내용에서, 상동성은 핵산 동일성에 기반하여 계산된다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 이러한 상동성은 적어도 15개, 바람직하게는 적어도 30개, 예를 들어, 적어도 40, 60, 100, 200개 이상의 인접한 뉴클레오타이드의 영역에 걸쳐 존재할 수 있다. 이러한

상동성은 비변형 폴리뉴클레오타이드 서열의 전체 길이에 걸쳐 존재할 수 있다.

- [0108] 폴리뉴클레오타이드 상동성 또는 동일성을 측정하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어 UWGCG 패키지는 상동성을 계산하기 위해 사용될 수 있는(예를 들어, 그의 디폴트 설정에 대해 사용되는) BESTFIT 프로그램을 제공한다(Devereux *et al*, 1984, *Nucleic Acids Research* **12**:387-395; 이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함됨).
- [0109] PILEUP 및 BLAST 알고리즘은 또한, 예를 들어 문헌[Altschul, 1993, *J Mol Evol* **36**:290-300; Altschul *et al*, 1990, *J Mol Biol* **215**:403-10, 이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함됨]에 기재된 바와 같이 (전형적으로 그들의 디폴트 설정에 대해) 상동성 또는 라인업 서열을 계산하기 위해 사용된다.
- [0110] BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 미국 국가생물공학센터(National Centre for Biotechnology Information)를 통해 공공연하게 이용 가능하다. 이 알고리즘은 데이터베이스 서열 내 동일 길이의 단어와 함께 정렬할 때 일부 양의 값 역치 스코어 T와 매칭되거나 또는 이를 충족시키는 질의 서열 내 길이 W의 짧은 단어를 확인함으로써 높은 스코어의 서열 쌍(HSP)을 처음으로 확인하는 것을 수반한다. T는 근처 단어 스코어 역치로서 지칭된다(Altschul *et al*, 상기 참조). 이들 초기 근처 단어 히트는 그들을 포함하는 HSP를 찾기 위한 연구를 개시하기 위한 종자로서 작용한다. 단어 히트는 누적 정렬 스코어가 증가될 수 있는 한 각각의 서열을 따라서 방향 둘 다를 연장된다. 각각의 방향에서 단어 히트에 대한 연장은: 누적 정렬 스코어가 하나 이상의 음의-스코어링 잔기 정렬의 축적에 기인하여 0 이하로 진행될 때; 또는 서열 중 하나의 끝에 도달될 때에 중단된다. BLAST 알고리즘 매개변수 W, T 및 X는 정렬 민감성 및 속도를 결정한다. BLAST 프로그램은 디폴트로서 단어 길이(W) 11, BLOSUM62 스코어링 매트릭스(문헌[Henikoff & Henikoff, 1992, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89**:10915-10919]; 이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함됨) 정렬(B) 50, 예상치(E) 10, M=5, N=4, 및 가닥 둘 다의 비교를 사용한다.
- [0111] BLAST 알고리즘은 두 서열 사이의 유사성의 통계학적 분석을 수행한다; 예를 들어, 문헌[Karlin & Altschul, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**:5873-5787] 참조(이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함됨). BLAST 알고리즘에 의해 제공되는 유사성의 한 가지 측정은 두 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열이 우연히 생길 확률의 표시를 제공하는 가장 작은 합 확률(P(N))이다. 예를 들어, 제1 서열 대 제2 서열의 비교에서 가장 작은 합 확률이 약 1 미만, 바람직하게는 약 0.1 미만, 더 바람직하게는 약 0.01 미만, 및 가장 바람직하게는 약 0.001 미만이라면, 다른 서열과 유사한 것으로 고려된다.
- [0112] 상동체는 3, 5, 10, 15, 20개 미만의 돌연변이만큼 적절한 폴리뉴클레오타이드 내 서열이 상이할 수 있다(이들 각각은 치환, 결실 또는 삽입일 수 있다). 이들 돌연변이는 상동체의 적어도 30, 예를 들어 적어도 40, 60 또는 100개 이상의 인접한 뉴클레오타이드의 영역에 걸쳐 측정될 수 있다.
- [0113] 일 실시형태에서, 변이체 서열은 유전자 암호에서의 중복도(redundancy) 때문에 서열 목록에서 주어진 특정 서열로부터 변할 수 있다. DNA 암호는 4개의 1차 핵산 잔기(A, T, C 및 G)를 가지며, 유기체 유전자에서 암호화된 단백질의 아미노산을 나타내는 3글자 코돈의 "스펠링(spell)"을 위해 이들을 사용한다. DNA 분자에 따른 코돈의 선형 서열은 해당 유전자에 의해 암호화되는 단백질(들) 내 아미노산의 선형 서열로 번역된다. 암호는 20개의 천연 아미노산에 대해 61가지의 코돈 암호 및 "정지" 신호를 나타내는 3가지 코돈으로 고도로 축소된다. 따라서, 대부분의 아미노산은 하나 초과와 코돈에 의해 암호화되며 - 사실 몇몇은 4개 이상의 상이한 코돈에 의해 암호화된다. 따라서 본 발명의 변이체 폴리뉴클레오타이드는 본 발명의 다른 폴리뉴클레오타이드와 동일한 폴리펩타이드 서열을 암호화할 수 있지만, 동일한 아미노산을 암호화하는 상이한 코돈의 사용에 기인하여 상이한 핵산 서열을 가질 수 있다.
- [0114] 따라서 본 발명의 폴리펩타이드는 암호화되고 그것을 발현시킬 수 있는 폴리뉴클레오타이드의 형태로부터 생성되거나 또는 그런 형태로 전달될 수 있다.
- [0115] 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 문헌[Green & Sambrook (2012, *Molecular Cloning - a laboratory manual*, 4<sup>th</sup> edition; Cold Spring Harbor Press; 이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함됨)]에서 예로서 기재된 바와 같이 당업계에 잘 공지된 방법에 따라 합성될 수 있다.
- [0116] 본 발명의 핵산 분자는 삽입된 서열에 작동 가능하게 연결된 제어 서열을 포함하는 발현 카세트의 형태로 제공될 수 있고, 따라서 생체내에서 본 발명의 폴리펩타이드의 발현을 허용한다. 이들 발현 카세트는 결국 전형적으로 벡터(예를 들어, 플라스미드 또는 재조합 바이러스 벡터) 내에서 제공된다. 이러한 발현 카세트는 숙주 대상체에 직접 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터는 숙주 대상체에게 투

여될 수 있다. 바람직하게는, 폴리뉴클레오타이드는 유전자 벡터를 이용하여 제조되고/되거나 투여된다. 적합한 벡터는 충분한 양의 유전자 정보를 운반할 수 있고, 본 발명의 폴리펩타이드의 발현을 허용하는 임의의 벡터일 수 있다.

[0117] 따라서 본 발명은 이러한 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터를 포함한다. 이러한 발현 벡터는 분자 생물학 분야에서 일상적으로 구성되고, 본 발명의 펩타이드의 발현을 허용하기 위해, 예를 들어 플라스미드 DNA 및 적절한 개시제, 프로모터, 인핸서 및 기타 요소, 예를 들어 필요할 수 있는, 정확한 배향으로 위치될 수 있는 폴리아데닐화 신호의 사용을 수반할 수 있다. 다른 적합한 벡터는 당업자에게 분명할 것이다(문헌[Green & Sambrook] 참조, 상기 참조).

[0118] 본 발명은 또한 본 발명의 폴리펩타이드를 발현시키기 위해 변형된 세포를 포함한다. 이러한 세포는 일시적인, 또는 바람직하게는 안정한 더 고등 진핵 세포주, 예컨대 포유류 세포 또는 곤충 세포, 하등 진핵 세포, 예컨대 효모 또는 원핵 세포, 예컨대 박테리아 세포를 포함한다. 본 발명의 폴리펩타이드를 암호화하는 벡터 또는 발현 카세트의 삽입에 의해 변형될 수 있는 세포의 특정 예는 포유류 HEK293T, CHO, HeLa, NSO 및 COS 세포를 포함한다. 바람직하게는, 선택된 세포주는 안정할 뿐만 아니라 폴리펩타이드의 성숙 글리코실화 및 세포 표면 발현을 허용하는 것일 것이다.

[0119] 본 발명의 이러한 세포주는 본 발명의 폴리펩타이드를 생성하기 위한 일상적인 방법을 이용하여 배양될 수 있거나, 또는 대상체에게 본 발명의 항체를 치료적으로 또는 예방적으로 전달하기 위해 사용될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 폴리펩타이드, 발현 카세트 또는 벡터는 생체밖에서 대상체로부터의 세포에 투여될 수 있고, 이어서, 대상체 신체로 복귀될 수 있다.

[0120] *약제학적 제형, 치료적 용도 및 환자 그룹*

[0121] 다른 양상에서, 본 발명은 본 발명의 분자, 예컨대 본 명세서에 기재된 항체, 이중특이성 폴리펩타이드, 폴리뉴클레오타이드, 벡터 및 세포를 포함하는 조성물을 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 본 발명의 하나 이상의 분자, 예컨대 본 발명의 하나 이상의 항체 및/또는 이중특이성 폴리펩타이드, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0122] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 생리적으로 적합한 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 바람직하게는, 담체는 (예를 들어, 주사 또는 주입에 의한) 비경구, 예를 들어, 정맥내, 근육내 또는 피하 투여에 적합하다. 투여 경로에 따라서, 폴리펩타이드는 산, 및 폴리펩타이드를 비활성화 또는 변성시킬 수 있는 다른 천연 조건의 작용으로부터 폴리펩타이드를 보호하기 위해 물질에서 코팅될 수 있다.

[0123] 바람직한 약제학적으로 허용 가능한 담체는 수성 담체 또는 희석제를 포함한다. 본 발명의 조성물 중에서 사용될 수 있는 적합한 수성 담체의 예는 물, 완충수 및 식염수를 포함한다. 다른 담체의 예는 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 및 주사용 유기 에스터, 예컨대 에틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산물의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 다수의 경우에 조성물 중에 등장제, 예를 들어 당, 폴리알코올, 예컨대 만니톨, 솔비톨 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다.

[0124] 본 발명의 조성물은 또한 약제학적으로 허용 가능한 항산화제를 포함할 수 있다. 이들 조성물은 또한 보조제, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물 존재의 방지는 멸균 절차(상기 참조)에 의해 그리고 다양한 항박테리아 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 솔브산 등의 포함에 의해 보장될 수 있다. 또한 등장제, 예컨대 당, 염화나트륨 등을 조성물 내로 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 추가로, 주사용 약제학적 형태의 장기간 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 제제의 포함에 의해 달성될 수 있다.

[0125] 치료적 조성물은 전형적으로 제조 및 저장 조건 하에서 멸균이며 안정하여야 한다. 조성물은 용액, 마이크로에멀전, 리포솜 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 규칙 구조로서 제형화될 수 있다.

[0126] 멸균 주사용 용액은 상기 열거한 성분 중 하나 또는 조합물과 함께 적절한 용매 중에서 필요한 양으로 활성제(예를 들어, 폴리펩타이드)를 혼입한 다음에, 필요하다면 멸균 미세여과에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산물은 염기성 분산 매질 및 상기 열거한 것으로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 활성제를 혼입함으로써 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 활성제



의 분말 + 이의 이전의 멸균-여과된 용액으로부터의 임의의 추가적인 바람직한 성분을 수득하는 진공 건조 + 냉동 건조(동결건조)이다.

- [0127] 특히 바람직한 조성물은 전신 투여를 위해 또는 국소 투여를 위해 제형화된다. 국소 투여는 종양 부위에 또는 종양 배출 림프절 내일 수 있다. 조성물은 바람직하게는 시간 기간에 걸쳐 지속 방출을 위해 제형화될 수 있다. 따라서, 조성물은 지속 방출을 용이하게 하는 기질 내에 또는 기질의 부분으로서 제공될 수 있다. 바람직한 지속 방출 기질은 몬타나이드 또는  $\gamma$ -폴리글루탐산(PGA) 나노입자를 포함할 수 있다. 본 발명의 폴리펩타이드의 국소화된 방출은 선택적으로 지속된 시간 기간에 걸쳐, CTLA-4 길항제의 투여와 관련된 잠재적 자가면역 부작용을 감소시킬 것이다.
- [0128] 본 발명의 조성물은 추가적인 활성 성분뿐만 아니라 본 발명의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 상기 언급한 바와 같이, 본 발명의 조성물은 본 발명의 하나 이상의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 그들은 또한 추가적인 치료제 또는 예방제를 포함할 수 있다.
- [0129] 본 발명의 범주 내에 본 발명의 폴리펩타이드 또는 다른 조성물 및 사용을 위한 설명서를 포함하는 키트가 있다. 키트는 하나 이상의 추가적인 시약, 예컨대 상기 논의한 바와 같은 추가적인 치료제 또는 예방제를 추가로 함유할 수 있다.
- [0130] 본 발명에 따른 폴리펩타이드는 치료 또는 예방에서 사용될 수 있다. 치료적 용도에서, 폴리펩타이드 또는 조성물은 병태 또는 그의 증상 중 하나 이상을 치료하거나, 완화시키거나 또는 부분적으로 저지하기에 충분한 양으로 이미 장애 또는 병태를 앓고 있는 대상체에게 투여된다. 이러한 치료적 치료는 질환 증상의 중증도 감소 또는 무증상 기간의 빈도 또는 지속기간의 증가를 초래할 수 있다. 이를 달성하기에 적합한 양은 "치료적 유효량"으로서 정의된다. 예방적 적용에서, 폴리펩타이드 또는 조성물은 증상의 진행을 예방하거나 또는 저지하는데 충분한 양으로 장애 또는 병태의 증상을 아직 나타내지 않은 대상체에게 투여된다. 이러한 양은 "예방적 유효량"으로서 정의된다. 대상체는 임의의 적합한 수단에 의해 질환 또는 병태가 발생할 위험 중에 있는 것으로 확인되었을 수 있다.
- [0131] 특히, 본 발명의 항체 및 이중특이성 폴리펩타이드는 암의 치료 또는 예방에서 유용할 수 있다. 따라서, 본 발명은 암의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 본 발명의 항체 또는 이중특이성 폴리펩타이드를 제공한다. 본 발명은 또한 개체에게 본 발명의 폴리펩타이드를 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 암의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서 사용하기 위한 본 발명의 항체 또는 이중특이성 폴리펩타이드를 제공한다.
- [0132] 암은 전립선암, 유방암, 결장직장암, 췌장암, 난소암, 폐암, 자궁경부암, 횡문근육종, 신경아세포종, 다발성 골수종, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 흑색종, 방광암, 위암, 두경부암, 간암, 피부암, 림프종 또는 교모세포종일 수 있다.
- [0133] 본 발명의 항체 또는 이중특이성 폴리펩타이드, 또는 상기 항체 또는 상기 폴리펩타이드를 포함하는 조성물은 당업계에 공지된 다양한 방법 중 하나 이상을 이용하는 하나 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 당업자에게 인식될 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 목적으로 하는 결과에 따라 다를 것이다. 전신 투여 또는 국소 투여가 바람직하다. 국소 투여는 종양 부위에서 또는 종양 배출 림프절 내로 일 수 있다. 본 발명의 폴리펩타이드 또는 조성물에 대한 바람직한 투여 방식은 정맥내, 근육내, 진피내, 복강내, 피하, 척추 또는, 예를 들어, 주사 또는 주입에 의하는 다른 비경구 투여 방식을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 어구 "비경구 투여"는 보통 주사에 의한, 장 이외의 투여 및 국소 투여 방식을 의미한다. 대안적으로, 본 발명의 폴리펩타이드 또는 조성물은 비경구 방식, 예컨대 국소, 상피 또는 점막 투여 방식을 통해 투여될 수 있다.
- [0134] 본 발명의 항체 또는 폴리펩타이드의 적합한 투약량은 숙련된 의사에 의해 결정될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물 중의 활성 성분의 실제 투약량 수준은 환자에 대한 독성 없이, 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 대한 목적으로 하는 치료적 반응을 달성하는 데 유효한 활성 성분의 양을 얻기 위해 변화될 수 있다. 선택된 투약량 수준은 사용되는 특정 폴리펩타이드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 폴리펩타이드의 배출 속도, 치료의 지속기간, 사용되는 특정 조성물과 조합하여 사용되는 기타 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료 중인 환자의 연령, 성별, 체중, 병태, 일반적 건강상태 및 이전의 의료 이력 및 의학 분야에서 잘 공지된 유사한 인자를 포함하는 다양한 약동학적 인자에 의존할 것이다.
- [0135] 본 발명의 항체 또는 폴리펩타이드의 적합한 용량은 치료 중인 환자의, 예를 들어, 약  $0.1\mu\text{g/kg}$  내지 약  $100\text{mg/kg}$  체중의 범위에 있을 수 있다. 예를 들어, 적합한 투약량은 1일 당 약  $1\mu\text{g/kg}$  내지 약  $10\text{mg/kg}$  체중 또는 1일



당 약 10g/kg 내지 약 5mg/kg 체중일 수 있다.

- [0136] 투약 요법은 최적의 목적으로 하는 반응(예를 들어, 치료적 반응)을 제공하도록 조절될 수 있다. 예를 들어, 단일 볼루스가 투여될 수 있으며, 몇몇 분할된 용량은 시간에 따라 투여될 수 있거나 또는 용량은 응급 치료 상황에 의해 나타나는 바와 비례해서 감소 또는 증가될 수 있다. 투여의 용이함 및 투약량의 균일함을 위해 투약 단위 형태에 비경구 조성물을 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 투약 단위 형태는 치료될 대상체에 대한 일원화된 투약량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 지칭하고; 각각의 단위는 필요한 약제학적 담체와 함께 목적으로 하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성 화합물의 사전 결정된 양을 함유한다.
- [0137] 항체 또는 폴리펩타이드는 단일 용량 또는 다회 용량으로 투여될 수 있다. 다회 용량은 동일 또는 상이한 경로를 통해 그리고 동일 또는 상이한 위치로 투여될 수 있다. 대안적으로, 항체 또는 폴리펩타이드는 상기 기재한 바와 같은 지속 방출 제형으로서 투여될 수 있으며, 이 경우에 더 빈번한 투여가 필요로 된다. 투약량 및 빈도는 환자에서의 폴리펩타이드의 반감기 및 요망되는 치료의 지속기간에 따라 다를 수 있다. 투약량 및 투여 빈도는 또한 치료가 예방적인지 또는 치료적인지의 여부에 따라 다를 수 있다. 예방적 용도에서, 상대적으로 낮은 투약량이 장기간의 시간에 걸쳐 상대적으로 빈번하지 않은 간격으로 투여될 수 있다. 치료적 용도에서, 예를 들어 환자가 질환 증상의 부분적 또는 완전한 개선을 나타낼 때까지 상대적으로 높은 투약량이 투여될 수 있다.
- [0138] 2 이상의 제제의 병용 투여는 다수의 상이한 방법으로 달성될 수 있다. 일 실시형태에서, 항체 또는 폴리펩타이드 및 다른 제제는 단일 조성물 중에서 함께 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, 항체 또는 폴리펩타이드 및 다른 제제는 병용 요법의 부분으로서 별개의 조성물로 투여될 수 있다. 예를 들어, 조절제는 다른 제제 전에, 후에 또는 동시에 투여될 수 있다.
- [0139] 본 발명의 항체, 폴리펩타이드 또는 조성물은 또한 제1 T 세포 표적과 제2 T 세포 표적을 발현시키는 세포 집단의 활성화를 증가시키는 방법에서 사용될 수 있고, 상기 방법은 본 발명의 상기 세포와 폴리펩타이드 사이의 상호작용을 허용하기에 적합한 조건 하에 상기 세포의 집단에 본 발명의 폴리펩타이드 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 세포의 집단은 전형적으로 제1 T 세포 표적, 전형적으로 T 세포를 발현시키는 적어도 일부의 세포, 및 제2 T 세포 표적을 발현시키는 적어도 일부의 세포를 포함한다. 상기 방법은 전형적으로 생체밖에서 수행된다.
- [0140] 예를 들어, 본 발명의 항체, 폴리펩타이드 또는 조성물은 또한 인간 OX40 및 인간 CTLA-4를 발현시키는 세포 집단의 활성화를 증가시키는 방법에서 사용될 수 있으며, 상기 방법은 상기 기재한 바와 같다.
- [0141] 대안적으로, 본 발명의 항체, 폴리펩타이드 또는 조성물은 또한 인간 OX40 및 인간 CD137을 발현시키는 세포 집단의 활성화를 증가시키는 방법에서 사용될 수 있으며, 상기 방법은 상기 기재한 바와 같다.
- [0142] 대안적으로, 본 발명의 항체, 폴리펩타이드 또는 조성물은 또한 인간 CTLA-4 및 인간 CD137을 발현시키는 세포 집단의 활성화를 증가시키는 방법에서 사용될 수 있으며, 상기 방법은 상기 기재한 바와 같다.
- [0143] CD137에 대한 결합 도메인
- [0144] 본 발명의 이중특이성 폴리펩타이드는 CD137에 특이적인 결합 도메인을 포함할 수 있다.
- [0145] CD137에 특이적으로 결합하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 이하에 더 상세하게 설명하는 특정 바람직한 결합 특징 및 기능적 효과를 가진다. 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 바람직하게는 본 발명의 이중특이성 항체의 부분으로서 혼입될 때 이들 결합 특징 및 기능적 효과를 보유한다. 본 발명은 또한 상기 항체를 단리된 형태로, 즉, 본 발명의 이중특이성 항체와 독립적으로 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서 제공한다.
- [0146] 항-CD137 항체는 바람직하게는 CD137에 특이적으로 결합하며, 즉, CD137에 결합하지만, 다른 분자에 결합하지 않거나 또는 낮은 친화도로 결합한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 CD137은 전형적으로 인간 CD137을 지칭한다. 인간 CD137의 서열은 서열번호 148(젠뱅크(GenBank): AAH06196.1에 대응)에서 제시된다. 상기 항체는 다른 포유류로부터의 CD137, 예컨대 비-인간 영장류, 예를 들어 마카카 파시쿨라리스(*Macaca fascicularis*)(사이노몰거스 원숭이)로부터의 CD137에 대해 일부 결합 친화도를 가질 수 있다. 상기 항체는 바람직하게는 무인 CD137에 결합하지 않고/않거나 다른 인간 TNFR 슈퍼패밀리 구성원, 예를 들어 인간 OX40 또는 CD40에 결합하지 않는다.
- [0147] 상기 항체는 그의 천연 상태에서 CD137에 그리고 특히 세포의 표면 상에서 국소화된 CD137에 결합하는 능력을 가진다. 바람직하게는, 상기 항체는 CD137에 특이적으로 결합할 것이다. 즉, 본 발명의 항체는 바람직하게는 그

것이 다른 분자에 결합할 때보다 더 높은 결합 친화도로 CD137에 결합할 것이다.

- [0148] "세포 표면 상에서 국소화된"은 앞서 나타난 바와 같다.
- [0149] 상기 항체는 CD137를 발현시키는 세포의 활성을 조절할 수 있되, 상기 조절은 상기 세포 활성의 증가 또는 감소이다. 상기 세포는 전형적으로 T 세포이다. 상기 항체는 CD4+ 또는 CD8+ 효과기 세포의 활성을 증가시킬 수 있거나, 또는 조절 T 세포(T reg)의 활성을 감소시키거나, 또는 고갈시킬 수 있다. 어느 경우에도, 상기 항체의 순 효과는 효과기 T 세포, 특히 CD4+, CD8+ 또는 NK 효과기 T 세포 활성의 증가일 것이다. 효과기 T 세포 활성의 변화를 결정하기 위한 방법은 잘 공지되어 있으며, 앞서 기재한 바와 같다.
- [0150] 상기 항체는 바람직하게는 시험관내에서 CD8+ T 세포 활성의 증가를 야기하되, 선택적으로 상기 활성의 증가는 T 세포에 의한 증식, IFN- $\gamma$  생성 및/또는 IL-2 생성의 증가이다. 증가는 바람직하게는 동일한 분석에서 측정되는 아이소타입 대조군 항체에 의해 야기되는 활성의 변화보다 적어도 2-배, 더 바람직하게는 적어도 10-배 및 훨씬 더 바람직하게는 적어도 25-배 더 높다.
- [0151] 상기 항체는 바람직하게는  $10 \times 10^{-9}$  M 미만 또는  $7 \times 10^{-9}$  M 미만, 더 바람직하게는 4, 또는  $2 \times 10^{-9}$  M 미만, 가장 바람직하게는  $1.2 \times 10^{-9}$  M 미만인 Kd 값으로 인간 CD137에 결합한다.
- [0152] 예를 들어, 상기 항체는 바람직하게는 무린 CD137 또는 임의의 다른 TNFR 슈퍼패밀리 구성원, 예컨대 OX40 또는 CD40에 결합하지 않는다. 따라서, 인간 CD137에 대한 항체에 대한 Kd는 다른, 비표적 분자, 예컨대 무린 CD137, 다른 TNFR 슈퍼패밀리 구성원, 또는 임의의 다른 비처리 물질 또는 환경에서 수반되는 물질에 대한 Kd 보다 2-배, 바람직하게는 5-배, 더 바람직하게는 10-배 더 적을 것이다. 더 바람직하게는, Kd는 50-배 더 적고, 훨씬 더 바람직하게는 100-배 더 적고, 더욱 더 바람직하게는 200-배 더 적을 것이다.
- [0153] 이 해리상수의 값은 앞서 기재한 바와 같은 잘 공지된 방법에 의해 직접적으로 결정될 수 있다. 경쟁적 결합 분석은 또한 앞서 기재한 바와 같이 수행될 수 있다.
- [0154] 본 발명의 항체는 바람직하게는 다른 비표적 분자에 대한 결합에 대한 친화도보다 적어도 2-배, 10-배, 50-배, 100-배 이상인 친화도로 그의 표적에 결합할 수 있다.
- [0155] 따라서 요약하면, 항-CD137 항체는 바람직하게는 다음의 I 및 II의 기능적 특징 중 적어도 하나를 나타낸다:
- [0156] I.  $10 \times 10^{-9}$  M 미만, 더 바람직하게는  $1.2 \times 10^{-9}$  M 미만인  $K_D$  값으로 인간 CD137에 결합; 및
- [0157] II. 시험관내 CD8+ T 세포 활성의 증가를 야기할 수 있되, 선택적으로 상기 활성의 증가는 상기 T 세포에 의한 증식, IFN- $\gamma$  생성 및/또는 IL-2 생성의 증가임. 증가는 동일한 분석에서 측정되는 아이소타입 대조군에 의해 야기되는 활성의 변화보다 바람직하게는 적어도 2-배, 더 바람직하게는 적어도 10-배 및 훨씬 더 바람직하게는 적어도 25-배 더 높다.
- [0158] 항체는 CD137, 전형적으로 인간 CD137에 특이적이고, 표 I(1) 및 I(2)의 행의 임의의 대응하는 쌍의 예시적인 CDR 서열 중 임의의 1, 2, 3, 4, 5 또는 모두 6가지를 포함할 수 있다.
- [0159] 예를 들어, 항체는 표 I(1) 및 표 I(2)의 제1 행의 예시적인 CDR 서열(서열번호: 207, 212, 217, 80, 81, 222) 중 임의의 1, 2, 3, 4, 5 또는 모두 6가지를 포함할 수 있다.
- [0160] 대안적으로, 항체는 표 I(1) 및 I(2) 중 제2, 제3, 제4 또는 제5 행의 예시적인 CDR 서열 중 임의의 1, 2, 3, 4, 5 또는 모두 6가지를 포함할 수 있다.
- [0161] 바람직한 항-CD137 항체는 표 I(1)의 임의의 개개 행에 나타난 바와 같은 적어도 중쇄 CDR3 및/또는 표 I(2)의 임의의 개개 행에 나타난 바와 같은 경쇄 CDR3을 포함할 수 있다. 상기 항체는 표 I(1)의 개개 행에 나타난 모두 3개의 중쇄 CDR 서열(즉, 주어진 "VH 수"의 모두 3개의 중쇄 CDR) 및/또는 표 I(2)의 개개 행에 나타난 모두 3개의 경쇄 CDR 서열(즉, 주어진 "VL 수"의 모두 3개의 경쇄 CDR)을 포함할 수 있다.
- [0162] 항-CD137 항체의 완전한 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열의 예를 표 H에 나타낸다. 각각의 아미노산 서열을 암호화하는 예시적인 핵산 서열을 또한 나타낸다. 서열번호 177 내지 196은 항-CD137 항체의 적절한 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열을 지칭한다. 표 H의 상기 VH 및 VL의 넘버링은 표 I(1) 및 (2)로서 사용되는 넘버링 시스템에 대응한다. 따라서, 예를 들어, "1205, 경쇄 VL"에 대한 아미노산 서열은 표 I(2)에 나타난 VL 번호 1205의 모두 3개의 CDR을 포함하는 완전한 VL 영역 서열의 예이며, "1204, 중쇄 VH"에 대한 아미노산 서열은 표

I(1)에 나타난 VH 번호 1204의 모두 3개의 CDR을 포함하는 완전한 VH 영역 서열의 예이다.

- [0163] 본 발명의 바람직한 항-CD137 항체는 특정 VH 번호의 모두 3개의 CDR을 포함하는 VH 영역 및 특정 VL의 모두 3개의 CDR을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 예를 들어: 항체는 VH 번호 1204의 모두 3개의 CDR 및 VL 번호 1205의 모두 3개의 CDR을 포함할 수 있다. 이러한 항체는 1204/1205로서 지칭될 수 있다. 이러한 항체는 바람직하게는 표 H에 나타난 바와 같은 1204 및 1205의 대응하는 완전한 VH 및 VL 서열(서열번호: 179 및 177)을 포함할 수 있다.
- [0164] 항체는 대안적으로 VH 번호 1214의 모두 3개의 CDR 및 VL 번호 1215의 모두 3개의 CDR을 포함할 수 있다. 이러한 항체는 1214/1215로서 지칭될 수 있다. 이러한 항체는 바람직하게는 표 H에 나타난 바와 같은 1214 및 1215의 대응하는 완전한 VH 및 VL 서열(서열번호: 181 및 183)을 포함할 수 있다.
- [0165] 항체는 대안적으로 VH 번호 1618의 모두 3개의 CDR 및 VL 번호 1619의 모두 3개의 CDR을 포함할 수 있다. 이러한 항체는 1618/1619로서 지칭될 수 있다. 이러한 항체는 바람직하게는 표 H에 나타난 바와 같은 1618 및 1619의 대응하는 완전한 VH 및 VL 서열(서열번호: 185 및 187)을 포함할 수 있다.
- [0166] 항체는 대안적으로 VH 번호 1620의 모두 3개의 CDR 및 VL 번호 1621의 모두 3개의 CDR을 포함할 수 있다. 이러한 항체는 1620/1621로서 지칭될 수 있다. 이러한 항체는 바람직하게는 표 H에 나타난 바와 같은 1620 및 1621의 대응하는 완전한 VH 및 VL 서열(서열번호: 189 및 191)을 포함할 수 있다.
- [0167] 항체는 대안적으로 VH 번호 1626의 모두 3개의 CDR 및 VL 번호 1627의 모두 3개의 CDR을 포함할 수 있다. 이러한 항체는 1626/1627로서 지칭될 수 있다. 이러한 항체는 바람직하게는 표 H에 나타난 바와 같은 1626 및 1627의 대응하는 완전한 VH 및 VL 서열(서열번호: 193 및 195)을 포함할 수 있다.
- [0168] 항-CD137 항체는 본 명세서에 기재된 임의의 특정 항-CD137 항체와 동일한 에피토프에 결합할 수 있다. 바람직하게는, 이는 1204/1205, 1214/1215, 1618/1619, 1620/1621 및 1626/1627로 표기된 항체 중 임의의 하나와 동일한 에피토프에 결합한다.
- [0169] CTLA-4에 대한 결합 도메인
- [0170] 본 발명의 이중특이성 폴리펩타이드는 CTLA-4에 특이적인 결합 도메인을 포함할 수 있다.
- [0171] CD86 및 CD80은 본 명세서에서 B7 단백질(각각 B7-2 및 B7-1)로서 지칭될 수 있다. 이들 단백질은 항원 제시 세포의 표면 상에서 발현되고, T 세포 수용체 CD28 및 CTLA-4와 상호작용한다. CD28에 대한 B7 분자의 결합은 T 세포 활성화를 촉진시키는 한편, CTLA-4에 대한 B7 분자의 결합은 T 세포의 활성화를 끈다(switch off). B7 단백질과 CD28 및/또는 CTLA-4 사이의 상호작용은 면역 활성화 및 조절에서 중요한 역할을 하는 공동자극 신호전달 경로를 구성한다. 따라서, B7 분자는 면역 저해를 분리시킴으로써 환자에서 면역을 향상시키기 위한 조작을 잘 받아들이는 경로의 부분이다.
- [0172] CD86 단백질은 단량체이며, 두 세포의 면역글로불린 슈퍼패밀리 도메인으로 이루어진다. CD86의 수용체 결합 도메인은 전형적인 IgV-세트 구조를 갖는 반면, 막 근위 도메인은 C1-세트 유사 구조를 가진다. CD80 및 CD86의 구조는 그 자체로 또는 CTLA-4와의 복합체로 결정되었다. CD80 및 CD86 분자 상의 접촉 잔기는 가용성 세포의 도메인에 있으며, 대부분 베타-시트 내에 위치되고, (CDR-유사) 루프에는 위치되는 않는다.
- [0173] 서열번호 3은 인간 야생형 CD86의 단량체 가용성 세포의 도메인의 아미노산 서열이다. 이 야생형 서열은 N 말단, 즉, 위치 24 및 25에서 알라닌 및 프롤린을 선택적으로 결여할 수 있다. 이들 아미노산은 각각 본 명세서에서 A24 및 P25로서 지칭될 수 있다.
- [0174] 본 발명의 이중특이성 폴리펩타이드는 폴리펩타이드 결합 도메인으로서 CTLA-4에 특이적인 도메인인 "CTLA-4 결합 도메인"을 혼입할 수 있다. 이러한 결합 도메인의 적합한 예는 WO 2014/207063에 개시되어 있으며, 이의 내용은 참고로 포함된다. CTLA-4에 특이적인 결합 도메인은 또한 CD28에 결합할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 CTLA-4는 전형적으로 인간 CTLA-4를 지칭하고, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 CD28은 전형적으로 인간 CD28을 지칭한다. 인간 CTLA-4 및 인간 CD28의 서열은 각각 서열번호: 1 및 2에서 제시한다. 본 발명의 폴리펩타이드의 CTLA-4 결합 도메인은 다른 포유류, 예를 들어 영장류 또는 뮌린 CTLA-4 또는 CD28로부터 CTLA-4 또는 CD28에 대해 일부 결합 친화도를 가질 수 있다.
- [0175] CTLA-4 결합 도메인은 그의 천연 상태에서 CTLA-4에 그리고 특히 세포 표면 상에 국소화된 CTLA-4에 결합하는 능력을 가진다.

- [0176] "세포 표면 상에 국소화된"은 상기 정의된 바와 같다.
- [0177] 본 발명의 폴리펩타이드의 CTLA-4 결합 도메인 부분은 하기를 포함하거나 또는 이루어질 수 있다:
- [0178] (i) 서열번호 3의 아미노산 서열; 또는
- [0179] (ii) 야생형 인간 CD86보다 더 높은 친화도로 인간 CTLA-4에 결합한다면, 서열번호 3의 아미노산 서열과 비교할 때 적어도 하나의 아미노산이 변화되는 아미노산 서열.
- [0180] 다시 말해서, CTLA-4 결합 도메인은 (i) 인간 야생형 CD86의 단량체 가용성 세포외 도메인, 또는 (ii) 상기 폴리펩타이드 변이체가 야생형 인간 CD86보다 더 높은 친화도로 인간 CTLA-4에 결합한다면, 상기 가용성 세포외 도메인의 폴리펩타이드 변이체를 포함하거나 또는 이것으로 이루어진 인간 CTLA-4에 특이적인 폴리펩타이드 결합 도메인이다.
- [0181] 따라서, 본 발명의 폴리펩타이드의 CTLA-4 결합 도메인은 인간 야생형 CD86과 동일한 표적 결합 특성을 가질 수 있거나, 또는 인간 야생형 CD86의 표적 결합 특성과 비교하여 상이한 표적 결합 특성을 가질 수 있다. 이러한 특성과 비교하는 목적을 위해, "인간 야생형 CD86"은 전형적으로 앞서 언급한 부문에 기재한 바와 같은 인간 야생형 CD86의 단량체 가용성 세포외 도메인을 지칭한다.
- [0182] 인간 야생형 CD86은 두 표적, 즉, CTLA-4 및 CD28에 특이적으로 결합한다. 따라서, 본 발명의 폴리펩타이드의 CTLA-4 결합 도메인의 결합 특성은 각각의 이들 표적에 결합하는 폴리펩타이드 능력의 개개 측정으로서 표현될 수 있다. 예를 들어, 인간 야생형 CD86의 단량체 세포외 도메인의 폴리펩타이드 변이체는 바람직하게는 CTLA-4에 대한 야생형 인간 CD86의 결합 친화도보다 더 높은 결합 친화도로 CTLA-4에 결합한다. 이러한 폴리펩타이드는 선택적으로 또한 CD28에 대한 야생형 인간 CD86보다 더 낮은 결합 친화도로 CD28에 결합할 수 있다.
- [0183] 본 발명의 폴리펩타이드의 CTLA-4 결합 도메인은 CTLA-4에 특이적인 폴리펩타이드 결합 도메인이다. 이는 바람직하게는 다른 분자에 결합하는 결합 친화도보다 더 높은 결합 친화도로 CTLA-4에 결합한다는 것을 의미한다. CTLA-4 결합 도메인은 바람직하게는 CTLA-4에 대한 야생형 인간 CD86의 친화도보다 동일 또는 더 높은 친화도로 CTLA-4에 결합한다.
- [0184] 바람직하게는, 인간 CTLA-4에 대한 본 발명의 폴리펩타이드의 CTLA-4 결합 도메인의 Kd는 인간 CTLA-4에 대한 야생형 인간 CD86의 Kd보다 적어도 2-배, 적어도 2.5-배, 적어도 3-배, 적어도 3.5-배, 적어도 4-배, 적어도 4.5-배, 적어도 5-배, 적어도 5.5-배, 적어도 8-배 또는 적어도 10-배 더 적을 것이다. 가장 바람직하게는, 인간 CTLA-4에 대한 CTLA-4 결합 도메인의 Kd는 인간 CTLA-4에 대한 야생형 인간 CD86의 Kd보다 적어도 5-배 또는 적어도 10-배 더 적을 것이다. CTLA-4에 대한 폴리펩타이드의 Kd를 결정하기 위한 바람직한 방법은, 예를 들어, 비아코어(상표명) 시스템에 의한 SPR 분석이다. 폴리펩타이드의 SPR을 위한 적합한 프로토콜을 실시예에 제시한다.
- [0185] 바람직하게는, 인간 CTLA-4에 대한 본 발명의 폴리펩타이드의 CTLA-4 결합 도메인의 EC50은 동일한 조건 하에서 인간 CTLA-4에 대한 야생형 인간 CD86의 EC50보다 적어도 1.5-배, 적어도 2-배, 적어도 3-배, 적어도 5-배, 적어도 10-배, 적어도 12-배, 적어도 14-배, 적어도 15-배, 적어도 17-배, 적어도 20-배, 적어도 25-배 또는 적어도 50-배 더 적을 것이다. 가장 바람직하게는, 인간 CTLA-4에 대한 CTLA-4 결합 도메인의 EC50은 동일한 조건 하에서 인간 CTLA-4에 대한 야생형 인간 CD86의 EC50보다 적어도 10-배 또는 적어도 25-배 더 적을 것이다. CTLA-4에 대한 폴리펩타이드의 EC50을 결정하기 위한 바람직한 방법은 ELISA를 통한다. 폴리펩타이드의 EC50의 평가에서 사용하기 위한 적합한 ELISA 분석은 본 실시예에 제시한다.
- [0186] 바람직하게는, 인간 CTLA-4에 대한 결합에 대해 야생형 인간 CD86과 경쟁할 때 본 발명의 폴리펩타이드의 CTLA-4 결합 도메인의 IC50은 동일한 조건 하에서 야생형 인간 CD86의 IC50보다 적어도 2-배, 적어도 3-배, 적어도 4-배, 적어도 5-배, 적어도 10-배, 적어도 13-배, 적어도 15-배, 적어도 50-배, 적어도 100-배 또는 적어도 300-배 더 적을 것이다. 가장 바람직하게는, CTLA-4 결합 도메인의 IC50은 동일한 조건 하에서 야생형 인간 CD86의 IC50보다 적어도 10-배 또는 적어도 300-배 더 적을 것이다. 본 발명의 폴리펩타이드의 IC50을 결정하기 위한 바람직한 방법은 ELISA를 통한다. 폴리펩타이드의 IC50의 평가에서 사용하기 위한 적합한 ELISA 분석을 실시예에 제시한다.
- [0187] 본 발명의 폴리펩타이드의 CTLA-4 결합 도메인은 또한 CD28에 특이적으로 결합할 수 있다. 즉, CTLA-4 결합 도메인은 CTLA-4를 제외하고, 그것이 다른 분자에 결합할 때보다 더 큰 결합 친화도로 CD28에 결합할 수 있다. CTLA-4 결합 도메인은 인간 CD28에 대한 야생형 인간 CD86의 친화도보다 더 낮은 친화도로 인간 CD28에 결합할



수 있다. 바람직하게는, 인간 CD28에 대한 CTLA-4 결합 도메인의 Kd는 인간 CD28에 대한 야생형 인간 CD86의 Kd보다 적어도 2-배, 바람직하게는 적어도 5-배, 더 바람직하게는 적어도 10-배 더 높을 것이다.

[0188] 본 발명의 폴리펩타이드의 CTLA-4 결합 도메인의 결합 특성은 또한 두 표적, 즉, CTLA-4 및 CD28에 결합하는 폴리펩타이드 능력의 상대적 측정으로서 표현될 수 있다. 즉, CTLA-4 결합 도메인의 결합 특성은 CTLA-4에 결합하는 폴리펩타이드의 능력의 상대적 측정 대 CD28에 결합하는 폴리펩타이드의 능력의 상대적 측정으로서 표현될 수 있다. 바람직하게는 CTLA-4 결합 도메인은 CD28에 비해 CTLA-4에 결합하는 인간 야생형 CD86의 대응하는 상대적 능력에 비교할 때, CD28에 비해 CTLA-4에 결합하는 증가된 상대적 능력을 가진다.

[0189] CTLA-4와 CD28 둘 다에 대한 폴리펩타이드의 결합 친화도가 동일한 매개변수(예를 들어, Kd, EC50)를 이용하여 평가할 때, 각각의 표적에 대한 폴리펩타이드의 상대적 결합 능력은 각각의 표적에 대한 매개변수의 값의 단순한 비로서 표현될 수 있다. 이 비는 폴리펩타이드의 결합 비 또는 결합 강도비로서 지칭될 수 있다. 결합 친화도(예를 들어, Kd, EC50)를 평가하기 위해 사용되는 다수의 매개변수에 대해, 더 낮은 값은 더 높은 친화도를 나타낸다. 이러한 경우에, CD28에 비해 CTLA-4에 대한 결합 친화도의 비는 바람직하게는 다음의 식에 따라 계산한 단일 수치적 값으로서 표현된다:

[0190]  $\text{결합비} = [\text{CD28에 대한 결합 친화도}] \div [\text{CTLA-4에 대한 결합 친화도}]$

[0191] 대안적으로, 더 높은 값이 더 높은 친화도를 나타내는 매개변수를 이용하여 결합 친화도가 평가될 때, 상기 식의 역수가 바람직하다. 어느 경우든, 본 발명의 폴리펩타이드의 CTLA-4 결합 도메인은 바람직하게는 인간 야생형 CD86보다 더 높은 결합비를 가진다. 주어진 폴리펩타이드에 대한 결합비 대 다른 폴리펩타이드에 대한 결합비의 직접적인 비교는 전형적으로 폴리펩타이드 둘 다에 대한 결합 친화도를 평가하기 위해 그리고 결합비를 계산하기 위해 동일한 매개변수가 사용될 것이 필요하다는 것이 인식될 것이다.

[0192] 바람직하게는, 폴리펩타이드에 대한 결합비는 각각의 표적에 대한 폴리펩타이드의 Kd를 결정하고, 이어서 식  $[\text{CD28에 대한 Kd}] \div [\text{CTLA-4에 대한 Kd}]$ 에 따라 비를 계산함으로써 계산된다. 이 비는 폴리펩타이드의 Kd 결합 비로서 지칭될 수 있다. 표적에 대한 폴리펩타이드의 Kd를 결정하기 위한 바람직한 방법은 SPR 분석, 예를 들어, 비아코어(Biacore)(상표명) 시스템이다. 본 발명의 폴리펩타이드의 SPR 분석을 위한 적합한 프로토콜은 실시예에 제시된다. 본 발명에 따라 계산된 본 발명의 폴리펩타이드의 CTLA-4 결합 도메인의 결합비는 동일한 방법에 따라 계산한 야생형 인간 CD86의 결합비보다 바람직하게는 적어도 2-배 또는 적어도 4-배 더 높다.

[0193] 대안적으로, 폴리펩타이드에 대한 결합비는 각각의 표적에 대한 폴리펩타이드의 EC50을 결정하고, 이어서  $[\text{CD28에 대한 EC50}] \div [\text{CTLA-4에 대한 EC50}]$ 에 따라 비를 계산함으로써 계산될 수 있다. 이 비는 폴리펩타이드의 EC50 결합비로서 지칭될 수 있다. 표적에 대한 폴리펩타이드의 EC50을 결정하기 위한 바람직한 방법은 ELISA를 통한다. 본 발명의 폴리펩타이드의 EC50의 평가에서 사용하기 위한 적합한 ELISA 분석은 실시예에 제시한다. 본 방법에 따라 계산한 본 발명의 폴리펩타이드의 CTLA-4 결합 도메인의 결합비는 동일한 방법에 따라 계산한 야생형 인간 CD86의 결합비보다 적어도 2-배, 적어도 3-배, 적어도 4-배, 적어도 5-배, 적어도 6-배, 적어도 7-배, 적어도 8-배, 적어도 9-배 또는 적어도 10-배 더 높다.

[0194] 본 발명의 폴리펩타이드의 CTLA-4 결합 도메인은 CTLA-4에 대한 결합에 대해 다른 폴리펩타이드와 교차 경쟁하는 능력을 가질 수 있다. 예를 들어, CTLA-4 결합 도메인은 CTLA-4에 대한 결합을 위해 서열번호 6 내지 24 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드와 교차 경쟁할 수 있다. 이러한 교차-경쟁 폴리펩타이드는 표준 결합 분석에서 동정될 수 있다. 예를 들어, SPR 분석(예를 들어, 비아코어(상표명) 시스템에 의함), ELISA 분석 또는 유세포분석을 사용하여 교차-경쟁을 입증할 수 있다.

[0195] 상기 기능적 특징에 추가로, 본 발명의 폴리펩타이드의 CTLA-4 결합 도메인은 특정 바람직한 구조적 특징을 가진다. CTLA-4 결합 도메인은 (i) 인간 야생형 CD86의 단량체 가용성 세포외 도메인, 또는 (ii) 상기 폴리펩타이드 변이체가 야생형 인간 CD86보다 더 높은 친화도로 인간 CTLA-4에 결합한다면, 상기 가용성 세포외 도메인의 폴리펩타이드 변이체를 포함하거나 또는 이것으로 이루어진다.

[0196] 인간 야생형 CD86의 단량체 가용성 세포외 도메인의 폴리펩타이드 변이체는 인간 야생형 CD86의 서열로부터 유래된 아미노산 서열, 구체적으로는 선택적으로 A24 및 P25가 없는 인간 야생형 CD86의 가용성 세포외 도메인의 아미노산 서열(서열번호 3)을 포함하거나 또는 이루어진다. 특히, 적어도 하나의 아미노산이 서열번호 3의 아미노산 서열(또는 A24 및 P25가 없는 상기 서열)에 비교할 때, 변이체는 아미노산 서열을 포함한다. "변화된"은 서열번호 3의 아미노산 서열(또는 A24 및 P25가 없는 상기 서열)에 비해 적어도 하나의 결실, 삽입 또는 치환된다는 것을 의미한다. "결실된"은 아미노산 서열이 하나의 아미노산만큼 단축되도록 서열번호 3의 아미노산 서열

(또는 A24 및 P25가 없는 상기 서열)에 존재하는 적어도 하나의 아미노산이 제거된다는 것을 의미한다. "삽입된"은 아미노산 서열이 하나의 아미노산만큼 길어지도록 적어도 하나의 추가적인 아미노산이 서열번호 3의 아미노산 서열(또는 A24 및 P25가 없는 상기 서열) 내로 도입되는 것을 의미한다. "치환된"은 서열번호 3의 아미노산 서열 내 적어도 하나의 아미노산(또는 A24 및 P25가 없는 상기 서열)이 대안의 아미노산으로 대체되는 것을 의미한다.

- [0197] 전형적으로, 서열번호 3의 아미노산 서열(또는 A24 및 P25가 없는 상기 서열)에 비교할 때, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 아미노산이 변화된다. 전형적으로, 서열번호 3의 아미노산 서열(또는 A24 및 P25가 없는 상기 서열)에 비교할 때, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 2 또는 1개 이하의 아미노산이 변화된다. 임의의 이들 하한은 서열번호 3의 아미노산 서열(또는 A24 및 P25가 없는 상기 서열)에 비해 변화의 허용되는 수에 대한 범위를 정하기 위해 임의의 이들 상한과 조합될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 따라서, 예를 들어, 본 발명의 폴리펩타이드는 서열번호 3의 아미노산 서열(또는 A24 및 P25가 없는 상기 서열)에 비해 아미노산 변화의 허용되는 수가 2 내지 3, 2 내지 4, 2 내지 5, 2 내지 6, 2 내지 7, 2 내지 8, 2 내지 9, 2 내지 10, 3 내지 4, 3 내지 5, 3 내지 6 등의 범위에 있는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0198] 서열번호 3의 아미노산 서열(또는 A24 및 P25가 없는 상기 서열)에 비교할 때, 적어도 2개의 아미노산이 변화되는 것이 특히 바람직하다. 바람직하게는, 서열번호 3의 아미노산 서열(또는 A24 및 P25가 없는 상기 서열)에 비교하여 아미노산 변화의 허용되는 수는 2 내지 9, 2 내지 8 또는 2 내지 7의 범위에 있다.
- [0199] 상기 제시한 수 및 범위는 서열번호 3의 아미노산 서열(또는 A24 및 P25가 없는 상기 서열)에 비해 결실, 삽입 또는 치환의 임의의 조합에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 서열번호 3의 아미노산 서열(또는 A24 및 P25가 없는 상기 서열), 또는 결실, 삽입 또는 치환의 임의의 혼합물에 비해 결실 단독, 삽입 단독 또는 치환 단독이 있을 수 있다. 바람직하게는 변이체는 서열번호 3의 아미노산 서열(또는 A24 및 P25가 없는 상기 서열)에 비교하여 모든 변화가 치환인 아미노산 서열을 포함한다. 이는 서열번호 3의 아미노산 서열(또는 A24 및 P25가 없는 상기 서열)에 비교하여 아미노산이 결실 또는 삽입된 서열이다. 바람직한 변이체의 아미노산 서열에서, 서열번호 3의 서열(또는 A24 및 P25가 없는 상기 서열)에 비교할 때, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 아미노산이 치환되며, 아미노산은 서열번호 3의 서열(또는 A24 및 P25가 없는 상기 서열)에 비해 결실 또는 삽입되지 않는다.
- [0200] 바람직하게는 서열번호 3의 서열(또는 A24 및 P25가 없는 상기 서열)에 비교한 변화는 FG 루프 영역(위치 114 내지 121) 및/또는 서열번호 3의 베타 시트 영역에서이다. 베타 시트 영역의 가닥은 서열번호 3에서 다음의 위치: A:27-31, B:36-37, C:54-58, C':64-69, C'':72-74, D:86-88, E:95-97, F:107-113, G:122-133을 가진다.
- [0201] 가장 바람직하게는, 서열번호 3의 서열(또는 A24 및 P25가 없는 상기 서열)에 비교한 변화는 32, 48, 49, 54, 74, 77, 79, 103, 107, 111, 118, 120, 121, 122, 125, 127 또는 134로부터 선택된 위치 중 하나 이상에 있다. 본 명세서의 아미노산 위치의 모든 넘버링은 N 말단으로부터 시작해서 서열번호 4에서의 아미노산 계수화에 기반한다. 따라서, 서열번호 3의 N 말단에서 제1 위치는 24로 넘버링된다(도 4의 개략적 다이어그램 참조).
- [0202] 특히 바람직한 삽입은 위치 116과 117 사이에 삽입된 단일의 추가적인 아미노산 및/또는 위치 118과 119 사이에 삽입된 단일의 추가적인 아미노산을 포함한다. 삽입된 아미노산은 바람직하게는 타이로신(Y), 세린(S), 글리신(G), 류신(L) 또는 아스파르트산(D)이다.
- [0203] 특히 바람직한 치환은 알기닌(R)인 위치 122에서이다. 본 발명의 폴리펩타이드는 바람직하게는 적어도 위치 122가 서열번호 3의 아미노산 서열(또는 A24 및 P25가 없는 상기 서열)에 비교하여 치환된 아미노산 서열을 포함한다. 위치 122에서 가장 바람직한 치환은 알기닌(R)을 선호도의 순서로 랭크되는 라이신(K) 또는 아스파라긴(N)으로 대체하는 것이다. 이 치환은 R122K/N으로서 지칭될 수 있다.
- [0204] 다른 바람직한 치환은 각각 류신(L), 아이소류신(I) 및 글루탐산(Q)인 위치 107, 121 및 125에서이다. 위치 122에서의 치환에 추가로, 본 발명의 폴리펩타이드는 바람직하게는 위치 107, 121 및 125에서의 아미노산 중 적어도 하나가 또한 서열번호 3의 아미노산 서열(또는 A24 및 P25가 없는 상기 서열)에 비교하여 치환되는 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명의 폴리펩타이드의 아미노산 서열은 또한 위치 32, 48, 49, 54, 64, 74, 77, 79, 103, 111, 118, 120, 127 및 134 중 하나 이상에서 치환될 수 있다.
- [0205] 위치 107에서 가장 바람직한 치환은 류신(L)을 선호도의 순서로 랭크되는 아이소류신(I), 페닐알라닌(F) 또는 아르기닌(R)으로 대체하는 것이다. 이 치환은 L107I/F/R로서 지칭될 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 치환에 대해 유사한 명명법이 사용된다. 위치 121에서 가장 바람직한 치환은 아이소류신(I)을 발린(V)으로 대체하는 것

이다. 이 치환은 I121V로서 지칭될 수 있다.

- [0206] 위치 125에서 가장 바람직한 치환은 글루타민(Q)을 글루탐산(E)으로 대체하는 것이다. 이 치환은 Q125E로서 지칭될 수 있다.
- [0207] 본 발명의 폴리펩타이드의 아미노산 서열에서 바람직할 수 있는 다른 치환은 F32I, Q48L, S49T, V54I, V64I, K74I/R, S77A, H79D/S/A, K103E, I111V, T118S, M120L, N127S/D 및 A134T를 포함한다.
- [0208] 인간 야생형 CD86의 상기 가용성 세포의 도메인의 특히 바람직한 변이체는 표 C에 나타난 바와 같은 서열번호 6 내지 24의 아미노산 서열 중 임의의 하나를 포함하거나 또는 이것으로 이루어진다.
- [0209] 서열번호: 6 내지 14에 나타난 아미노산 서열은 선택적으로 N-말단에서 추가적인 잔기 AP를 포함할 수 있다. 서열번호 15 내지 24에 나타난 아미노산 서열은 선택적으로 N-말단에서 잔기 AP가 없을 수 있다. 어느 경우에도, 이들 잔기는 서열번호 3의 A24 및 P25에 대응한다.
- [0210] 본 발명의 폴리펩타이드의 CTLA-4 결합 도메인은 인간 야생형 CD86의 상기 가용성 세포의 도메인의 임의의 상기 기재한 변이체를 포함하거나 또는 이들로 이루어질 수 있다. 즉, 본 발명의 폴리펩타이드의 CTLA-4 결합 도메인은 표 C에 나타난 바와 같은 서열번호 6 내지 24 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어질 수 있다.
- [0211] 결합 도메인은, 예를 들어 CTLA-4를 발현시키는 세포, 예컨대 T 세포에 투여될 때, CTLA-4로부터 신호전달을 조절할 수 있다. 바람직하게는 결합 도메인은 상기 신호전달을 감소시키고, 즉, 저해하거나 차단시키고, 이에 의해 상기 세포의 활성화를 증가시킨다. 시험 제제(예컨대, 결합 도메인)의 결과로서 CTLA-4 신호전달 및 세포 활성화의 변화는 임의의 적합한 방법에 의해 결정될 수 있다. 적합한 방법은 시험 제제의 존재 하에 또는 적합한 대조군의 존재 하에 있을 때, T 세포의 표면 상에서 발현된 CTLA-4를 통해 결합 및 신호전달하는 (예를 들어, Raji 세포 상에서의) 막 결합 CD86의 능력에 대한 분석을 포함한다. T 세포 IL-2 생성의 수준에 비해 시험 제제의 존재 하에서 그리고/또는 T 세포 증식 대조군의 존재 하에서 T 세포 증식에서 T 세포 IL-2 생성 또는 증가의 증가된 수준은 CTLA-4 및 증가된 세포 활성화를 통한 감소된 신호전달을 나타낸다. 이 유형의 전형적인 분석은 미국 특허 제20080233122호의 실시예 9에 개시한다.
- [0212] OX40에 대한 결합 도메인
- [0213] 본 발명의 이중특이성 결합 분자는 결합 도메인으로서(예를 들어, B1로서) 임의의 OX40 결합 도메인, 예를 들어 항-OX40 항체를 혼입할 수 있다.
- [0214] OX40에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 이하에 더 상세하게 설명하는 특성의 바람직한 결합 특징 및 기능적 효과를 가진다. 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은, 바람직하게는 본 발명의 이중특이성 항체의 부분으로서 혼입될 때 이들 결합 특징 및 기능적 효과를 보유한다. 이 결합 도메인은 또한 본 발명의 이중특이성 분자와 독립적으로 제공될 수 있다.
- [0215] 상기 항체는 바람직하게는 OX40에 특이적으로 결합되고, 즉, OX40에 결합하지만, 다른 분자에 결합하지 않거나, 또는 더 낮은 친화도로 결합한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 OX40은 전형적으로 인간 OX40을 지칭한다. 인간 OX40의 서열은 서열번호 51(젠뱅크 NP\_003318.1에 대응)에 제시된다. 상기 항체는 다른 포유류로부터의 OX40, 예컨대 비-인간 영장류(예를 들어 마카카 파시쿨라리스(사이노몰거스 원숭이), 마카카 풀라타(*Macaca mulatta*))로부터의 OX40에 대해 일부 결합 친화도를 가질 수 있다. 상기 항체는 바람직하게는 무린 OX40에 결합하지 않고/않거나 다른 인간 TNFR 슈퍼패밀리 구성원, 예를 들어 인간 CD137 또는 CD40에 결합하지 않는다.
- [0216] 상기 항체는 그의 천연 상태에서 OX40에 그리고 특히 세포 표면 상에서 국소화된 OX40에 결합하는 능력을 가진다. 바람직하게는, 항체는 OX40에 특이적으로 결합할 것이다. 즉, 본 발명의 항체는 바람직하게는 다른 분자에 결합하는 결합 친화도보다 더 큰 결합 친화도로 OX40에 결합할 것이다.
- [0217] "세포 표면 상에서 국소화된"은 상기 정의한 바와 같다.
- [0218] 상기 항체는 OX40을 발현시키는 세포의 활성을 조절할 수 있되, 상기 조절은 상기 정의한 바와 같은 상기 세포 활성의 증가 또는 감소이다. 상기 세포는 전형적으로 T 세포이다. 상기 항체는 CD4+ 또는 CD8+ 효과기 세포 활성을 증가시킬 수 있거나, 또는 상기 기재한 바와 같이 조절 T 세포(T reg) 활성을 감소시킬 수 있다.
- [0219] 어느 경우에도, 항체의 순 효과는 효과기 T 세포, 특히 CD4+ 효과기 T 세포 활성의 증가일 것이다. 효과기 T 세

포 활성 변화를 결정하기 위한 방법은 잘 공지되어 있으며, 상기 기재되어 있다.

- [0220] 상기 항체는 바람직하게는  $50 \times 10^{-10}$  M 미만 또는  $25 \times 10^{-10}$  M 미만, 더 바람직하게는 10, 9, 8, 7 또는  $6 \times 10^{-10}$  M 미만, 가장 바람직하게는  $5 \times 10^{-10}$  M 미만인  $K_d$  값으로 인간 OX40에 결합한다.
- [0221] 예를 들어, 항체는 바람직하게는 뮤린 OX40 또는 임의의 다른 TNFR 슈퍼패밀리 구성원, 예컨대 CD137 또는 CD40에 결합하지 않는다. 따라서, 전형적으로 인간 OX40에 대해 항체에 대한  $K_d$ 는 다른, 비표적 분자, 예컨대 뮤린 OX40, 다른 TNFR 슈퍼패밀리 구성원, 또는 환경에서 임의의 다른 비처리 물질 또는 수반하는 물질에 대해 2-배, 바람직하게는 5-배, 더 바람직하게는 10-배 미만의  $K_d$ 일 것이다. 더 바람직하게는,  $K_d$ 는 50-배 미만, 훨씬 더 바람직하게는 100-배 미만, 및 더욱 더 바람직하게는 200-배 미만일 것이다.
- [0222] 이 해리상수의 값은 상기 기재한 바와 같은 잘 공지된 방법에 의해 직접적으로 결정될 수 있다.
- [0223] 본 발명의 항체는 바람직하게는 다른 비표적 분자에 대한 결합을 위한 그의 친화도보다 적어도 2-배, 10-배, 50-배, 100-배 이상인 친화도로 그의 표적에 결합할 수 있다.
- [0224] 따라서 요약하면, 상기 항체는 바람직하게는 다음의 기능성 특징 중 적어도 하나를 나타낸다:
- [0225] I.  $10 \times 10^{-10}$  M 미만인  $K_D$  값으로 인간 OX40에 결합;
- [0226] II. 뮤린 OX40에 결합하지 않음;
- [0227] III. 다른 인간 TNFR 슈퍼패밀리 구성원, 예를 들어 인간 CD137 또는 CD40에 결합하지 않음.
- [0228] 상기 항체는 OX40, 전형적으로 인간 OX40에 특이적이고, 다음 중 임의의 1, 2, 3, 4, 5 또는 모두 6가지를 포함할 수 있다:
- [0229] (a) 8개의 아미노산의 길이이고, 공통서열: "G, F, T, F, G/Y/S, G/Y/S, Y/S, Y/S/A"를 포함하는 중쇄 CDR1 서열;
- [0230] (b) 8개의 아미노산의 길이이고, 공통서열: "I, G/Y/S/T, G/S/Y, S/Y, G/S/Y, G/S/Y, G/S/Y, T"를 포함하는 중쇄 CDR2 서열;
- [0231] (c) 9 내지 17개의 아미노산의 길이이고, "A, R, G/Y/S/H, G/Y/F/V/D, G/Y/P/F, -/H/S, -/N/D/H, -/Y/G, -/Y, -/Y, -/W/A/V, -/A/Y, -/D/A/Y/G/H/N, Y/S/W/A/T, L/M/I/F, D, Y"의 공통서열을 포함하는 중쇄 CDR3 서열. 본 정의 내의 바람직한 중쇄 CDR3 서열은 0개의 아미노산의 길이인 CDR3 서열을 포함하고, 공통서열 "A, R, Y/H, D, Y, A/Y/G, S/W/A, M/L, D, Y"를 포함하거나, 또는 공통서열 "A, R, G/Y, V/F/Y, P, H, G/Y/H, Y, F/I, D, Y"를 포함하는 11개의 아미노산의 길이의 CDR3 서열을 포함한다;
- [0232] (d) 서열: "Q, S, I, S, S, Y"로 이루어진 경쇄 CDR1 서열;
- [0233] (e) 서열: "A, A, S"로 이루어진 경쇄 CDR2 서열;
- [0234] (f) 8 내지 10개의 아미노산의 길이이고, 공통서열: "Q, Q, S/Y/G, -/Y/H/G, -/S/Y/G/D, S/Y/G/D, S/Y/G/T, P/L, Y/S/H/L/F, T"를 포함하는 경쇄 CDR3 서열. 본 정의 내의 경쇄 CDR3 서열의 바람직한 예는 서열 "Q, Q, S, Y, S, T, P, Y, T"로 이루어진다.
- [0235] 항체는 적어도 (c)에 정의한 바와 같은 중쇄 CDR3 및/또는 (f)에 정의한 바와 같은 경쇄 CDR3를 포함할 수 있다. 상기 항체는 (a), (b) 및 (c)의 모두 3개의 중쇄 CDR 서열 및/또는 (d), (e) 및 (f)의 모두 3개의 경쇄 CDR 서열을 포함할 수 있다.
- [0236] 예시적인 CDR 서열은 표 A(1) 및 A(2), 서열번호: 52 내지 88에 인용된다.
- [0237] 바람직한 항-OX40 항체는 적어도 표 A(1)의 임의의 개개 행에 정의한 바와 같은 중쇄 CDR3 및/또는 표 A(2)의 임의의 개개 행에 정의한 바와 같은 경쇄 CDR3를 포함할 수 있다. 상기 항체는 표 A(1)의 개개 행에 나타난 모두 3개의 중쇄 CDR 서열(즉, 주어진 "VH 번호"의 모두 3개의 중쇄 CDR) 및/또는 표 A(2)의 개개 행에 나타난 모두 3개의 경쇄 CDR 서열(즉, 주어진 "VL 수"의 모두 3개의 경쇄 CDR)을 포함할 수 있다.
- [0238] 완전한 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열의 예를 표 B에 나타낸다. 각각의 아미노산 서열을 암호화하는 예시적인 핵산 서열을 또한 나타낸다. 표 B에서 상기 VH 및 VL 영역의 넘버링은 표 A(1) 및 (2)에서 사용되는 넘



버링 시스템에 대응한다. 따라서, 예를 들어, "1167, 경쇄 VL"에 대한 아미노산 서열은 표 A(2)에 나타난 VL 번호 1167의 모두 3개의 CDR을 포함하는 완전한 VL 영역 서열의 예이고, "1166, 중쇄 VH"에 대한 아미노산 서열은 표 A(1)에 나타난 VH 번호 1166의 모두 3개의 CDR을 포함하는 완전한 VH 영역 서열의 예이다.

- [0239] 본 발명의 바람직한 항-OX40 항체는 특정 VH 번호의 모두 3개의 CDR을 포함하는 VH 영역 및 특정 VL 번호의 모두 3개의 CDR을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 예를 들어:
- [0240] - 항체는 VH 번호 1166의 모두 3개의 CDR 및 VL 번호 1167의 모두 3개의 CDR을 포함할 수 있다. 이러한 항체는 1166/1167로서 지칭될 수 있다. 이러한 항체는 바람직하게는 표 B에 나타난 바와 같은 1166 및 1167의 대응하는 완전한 VH 및 VL 서열(서열번호: 91 및 89)을 포함할 수 있다.
- [0241] - 항체는 VH 번호 1170의 모두 3개의 CDR 및 VL 번호 1171의 모두 3개의 CDR을 포함할 수 있다. 이러한 항체는 1170/1171로서 지칭될 수 있다. 이러한 항체는 바람직하게는 표 B에 나타난 바와 같은 1170 및 1171의 대응하는 완전한 VH 및 VL 서열(서열번호: 95 및 93)을 포함할 수 있다.
- [0242] - 항체는 VH 번호 1164의 모두 3개의 CDR 및 VL 번호 1135의 모두 3개의 CDR을 포함할 수 있다. 이러한 항체는 1164/1135로서 지칭될 수 있다. 이러한 항체는 바람직하게는 표 B에 나타난 바와 같은 1164 및 1135의 대응하는 완전한 VH 및 VL 서열(서열번호: 99 및 97)을 포함할 수 있다.
- [0243] - 항체는 VH 번호 1168의 모두 3개의 CDR 및 VL 번호 1135의 모두 3개의 CDR을 포함할 수 있다. 이러한 항체는 1168/1135로서 지칭될 수 있다. 이러한 항체는 바람직하게는 표 B에 나타난 바와 같은 1168 및 1135의 대응하는 완전한 VH 및 VL 서열(서열번호: 101 및 97)을 포함할 수 있다.
- [0244] - 항체는 VH 번호 1482의 모두 3개의 CDR 및 VL 번호 1483의 모두 3개의 CDR을 포함할 수 있다. 이러한 항체는 1482/1483으로서 지칭될 수 있다. 이러한 항체는 바람직하게는 표 B에 나타난 바와 같은 1482 및 1483의 대응하는 완전한 VH 및 VL 서열(서열번호: 105 및 103)을 포함할 수 있다.
- [0245] - 항체는 VH 번호 1490의 모두 3개의 CDR 및 VL 번호 1135의 모두 3개의 CDR을 포함할 수 있다. 이러한 항체는 1490/1135으로서 지칭될 수 있다. 이러한 항체는 바람직하게는 표 B에 나타난 바와 같은 1490 및 1135의 대응하는 완전한 VH 및 VL 서열(서열번호: 107 및 97)을 포함할 수 있다.
- [0246] - 항체는 VH 번호 1514의 모두 3개의 CDR 및 VL 번호 1515의 모두 3개의 CDR을 포함할 수 있다. 이러한 항체는 1514/1515로서 지칭될 수 있다. 이러한 항체는 바람직하게는 표 B에 나타난 바와 같은 1514 및 1515의 대응하는 완전한 VH 및 VL 서열(서열번호: 111 및 109)을 포함할 수 있다.
- [0247] - 항체는 VH 번호 1520의 모두 3개의 CDR 및 VL 번호 1135의 모두 3개의 CDR을 포함할 수 있다. 이러한 항체는 1520/1135로서 지칭될 수 있다. 이러한 항체는 바람직하게는 표 B에 나타난 바와 같은 1520 및 1135의 대응하는 완전한 VH 및 VL 서열(서열번호: 113 및 97)을 포함할 수 있다.
- [0248] - 항체는 VH 번호 1524의 모두 3개의 CDR 및 VL 번호 1525의 모두 3개의 CDR을 포함할 수 있다. 이러한 항체는 1524/1525로서 지칭될 수 있다. 이러한 항체는 바람직하게는 표 B에 나타난 바와 같은 1524 및 1525의 대응하는 완전한 VH 및 VL 서열(서열번호: 117 및 115)을 포함할 수 있다.
- [0249] - 항체는 VH 번호 1526의 모두 3개의 CDR 및 VL 번호 1527의 모두 3개의 CDR을 포함할 수 있다. 이러한 항체는 1526/1527로서 지칭될 수 있다. 이러한 항체는 바람직하게는 표 B에 나타난 바와 같은 1526 및 1527의 대응하는 완전한 VH 및 VL 서열(서열번호: 121 및 119)을 포함할 수 있다.
- [0250] - 항체는 VH 번호 1542의 모두 3개의 CDR 및 VL 번호 1135의 모두 3개의 CDR을 포함할 수 있다. 이러한 항체는 1542/1135로서 지칭될 수 있다. 이러한 항체는 바람직하게는 표 B에 나타난 바와 같은 1542 및 1135의 대응하는 완전한 VH 및 VL 서열(서열번호: 123 및 97)을 포함할 수 있다.
- [0251] 항체가 인간 OX40에 결합하고 기능적 특징 I 내지 III 중 적어도 하나를 나타낸다면, 항체는 표 B에 열거한 임의의 특정 아미노산 서열의 변이체 또는 단편을 포함할 수 있다. 이러한 변이체 또는 단편은 전형적으로 표 B의 상기 서열의 CDR 서열을 보유할 수 있다.
- [0252] 표 B에 나타난 중쇄 또는 경쇄 아미노산 서열 중 임의의 하나의 단편은 상기 아미노산 서열로부터 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 12, 적어도 15, 적어도 18, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 50, 적어도 60, 적어도 70, 적어도 80, 적어도 90 또는 적어도 100개의 연속적 아미노산을 포함할 수 있다.

- [0253] 표 B에 나타난 중쇄 또는 경쇄 아미노산 서열 중 임의의 하나의 변이체는 상기 정의한 바와 같은 상기 서열의 치환, 결실 또는 첨가 변이체일 수 있다.
- [0254] 항체는 본 명세서에 기재된 임의의 특정 항체와 동일한 에피토프에 결합할 수 있다. 바람직하게는 이는 1166/1167, 1170/1171, 1164/1135, 1168/1135, 1482/ 1483, 1490/1135, 1514/1515, 1520/1135, 1524/1525, 1526/1527 및 1542/1135로 표기된 항체 중 임의의 하나와 동일한 에피토프에 결합한다.
- [0255] (완전한 중쇄를 형성하기 위해) 본 명세서에 개시된 임의의 VH 영역 서열, 예컨대 IgG1 중쇄 불변 영역 서열과 조합될 수 있는 예시적인 중쇄 불변 영역 아미노산 서열은 상기 기재되어 있다.
- [0256] (완전한 경쇄를 형성하기 위해) 본 명세서에 개시된 임의의 VL 영역 서열, 예컨대 카파쇄 불변 영역 서열과 조합될 수 있는 예시적인 경쇄 불변 영역 아미노산 서열은 상기 기재된다.
- [0257] 본 발명의 실시형태: CTLA-4 및 CD137에 특이적인 이중특이성 폴리펩타이드
- [0258] 본 발명의 제1 양상의 실시형태에서, 이중특이성 폴리펩타이드는 CD137 및 CTLA-4에 특이적인 결합 도메인을 가지며, 예를 들어 B1은 CD137에 특이적이고, B2는 CTLA-4에 특이적이다.
- [0259] 이들 결합 도메인은 상기 정의한 바와 같다.
- [0260] *실시형태 부분 B1의 이중특이성 폴리펩타이드 - CD137에 특이적인 결합 도메인*
- [0261] CD137에 특이적인 결합 도메인은 상기 정의한 바와 같다.
- [0262] *실시형태 부분 B2의 이중특이성 폴리펩타이드 - CTLA-4에 특이적인 결합 도메인*
- [0263] CTLA-4에 특이적인 결합 도메인은 상기 정의한 바와 같다.
- [0264] *실시형태의 이중특이성 폴리펩타이드*
- [0265] 본 발명의 이중특이성 폴리펩타이드는 인간 CD137과 인간 CTLA-4 둘 다에 특이적으로 결합할 수 있다. "CD137과 CTLA-4 둘 다에 특이적으로 결합할 수 있는"은 각각의 상기 부분에 제공된 정의에 따라 항-CTLA-4 부분이 CTLA-4에 특이적으로 결합하고, 항-CD137 부분이 CD137에 특이적으로 결합한다는 것을 의미한다. 이중특이성 폴리펩타이드는 본 명세서에 기재한 바와 같은 임의의 CTLA-4 결합 도메인에 연결된 본 명세서에 기재한 바와 같은 임의의 CD137 결합 도메인을 포함할 수 있다. 바람직하게는 그들의 각각의 표적에 대해 상이한 부분의 결합 특징은 별개의 독립체로 존재할 때의 개개 부분에 대한 상기 특징과 비교할 때, 그들이 본 발명의 이중특이성 항체의 부분으로서 존재할 때에 변화되지 않거나 또는 실질적으로 변화되지 않는다.
- [0266] 전형적으로 이중특이성 분자는 단독으로 존재할 때 CTLA-4 결합 도메인의 CTLA-4에 대한 Kd 값과 바람직하게는 실질적으로 동일한 CTLA-4에 대한 Kd를 가질 것이다. 대안적으로, 이중특이성 분자가 단독으로 존재할 때 CTLA-4 결합 도메인의 CTLA-4에 대한 Kd에 비해 증가된 CTLA-4에 대한 Kd를 가진다면, 증가는 10배 이하, 바람직하게는 9배, 8배, 7배, 6배, 5배, 4배, 3배 또는 2배 이하이다. 추가로, 이중특이성 분자는 단독으로 존재할 때 CD137 결합 도메인의 CD137에 대한 Kd 값과 바람직하게는 실질적으로 동일한 CD137에 대한 Kd 값을 독립적으로 가질 것이다. 대안적으로, 이중특이성 분자는 단독으로 존재할 때 항-CD137 항체의 CD137에 대한 Kd에 대해 증가된 CD137에 대한 Kd를 가진다면, 증가는 10배 이하, 바람직하게는 9배, 8배, 7배, 6배, 5배, 4배, 3배 또는 2배 이하만큼이다. 개개 결합 도메인에 대한 바람직한 Kd 값은 상기 기재한 바와 같다.
- [0267] CTLA-4 결합에서 임의의 배수 변화는 주어진 이중특이성 분자의 결합 특징을 설명하기 위한 CD137 결합의 임의의 열거된 배수 변화와 독립적으로 조합될 수 있다는 것이 인식될 것이다.
- [0268] 본 발명의 임의의 이중특이성 폴리펩타이드의 CD137 또는 CTLA-4에 대한 결합 특징은 임의의 적합한 분석에 의해 평가될 수 있다. 특히, 각각의 별개 부분에 대해 상기 제시한 분석은 또한 이중특이성 항체에 적용될 수 있거나 표적 둘 다에 대한 동시 결합을 평가하기 위한 조합 분석이 사용될 수 있다. 본 발명의 이중특이성 폴리펩타이드의 결합 특징을 평가하기 위한 적합한 분석은 또한 실시예에 제시한다.
- [0269] 실시형태의 이중특이성 폴리펩타이드는 CD137 또는 CTLA-4 단독의 개개 작용제보다, 또는 이러한 개개 작용제의 조합보다 더 큰 정도로 면역계의 세포 활성을 조절할 수 있다. 특히, 이중특이성 폴리펩타이드의 투여는 더 높은 수준의 T 세포 활성, 특히 효과기 T 세포 활성, 예를 들어 CD4+ 효과기 T 세포 활성을 생성한다. 효과기 T 세포 활성의 증가는 또한 개개 CD137 또는 CTLA-4 작용제 단독(또는 이들의 조합)의 투여로부터 초래되는 것보다 더 국소화되는데, CTLA-4와 CD137이 둘 다 고도로 발현되는 미세환경에서만 이중특이성 폴리펩타이드가 가장

큰 효과를 발휘하기 때문이다. 종양은 이러한 미세환경이다. CD137은 CD8 T 세포 상에서 고수준으로 발현되고, 따라서, 특히 그들을 활성화시킬 수 있다. CD8 T 세포는 효과적인 종양 반응의 주요 효과기 성분 중 하나이다.

- [0270] 효과기 T 세포 활성화의 증가는 CD137 경로의 활성화를 통해 또는 CTLA-4 저해 경로의 차단을 통해 효과기 T 세포의 자극으로부터 직접적으로 초래될 수 있거나, 또는 Treg의 고갈 또는 하향 조절로부터 간접적으로 초래됨으로써 그들의 면역억제 효과를 감소시킬 수 있다. Treg의 고갈/하향조절은 항체 의존적 세포의 식세포 작용(ADCP) 또는 항체 의존적 세포의 세포독성(ADCC) 메커니즘에 의해 매개될 수 있다. 전반적으로, 결과는 종양파괴성 활성화의 즉시 생성을 위한 매우 강력하고, 국소화된 면역 활성화일 것이다.
- [0271] CTLA-4 및 CD137의 세포 표면 발현 패턴은 부분적으로 중복되고, 따라서, 본 발명의 이중특이성 항체는 시스와 트랜스를 둘 다 표적화하도록 결합될 수 있다. 이는 동일한 세포 상에서 시스로 수용체 클러스터링 수준을 증가시킴으로써, 또는 트랜스로 두 세포 사이의 인공적인 면역학적 시냅스를 생성함으로써 FcγR-교차-연결 독립적 방식으로 CD137 및 CTLA-4를 통해 자극을 생성할 수 있는데, 이는 결국 세포 둘 다에서 향상된 수용체 클러스터링 및 증가된 신호전달을 야기할 수 있다. 전반적으로, 상기 결과는 종양파괴성 활성화의 생성을 위한 매우 강력한, 종양 관련 면역 활성화일 것이다.
- [0272] 면역계의 세포 상에서 본 발명의 이중특이성 폴리펩타이드 효과의 측정은 임의의 적합한 분석에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 효과기 T 세포의 증가된 활성화는 이중특이성 폴리펩타이드의 개개 성분 B1 및 B2에 대해 상기 기재한 바와 같은 분석에 의해 측정될 수 있고, 대조군에 대해 이중특이성 폴리펩타이드의 존재 하에서 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포에 의한 증식 또는 IL-2 생성의 측정을 포함한다. 대조군에 대한 증식 또는 IL-2 생성의 증가는 증가된 세포 활성화를 나타낸다. 이 유형의 전형적인 분석은 미국 특허 제20080233122호의 실시예 9에 개시되어 있다. 세포 증식 및/또는 IL-2 생성에 대한 분석은 잘 공지되어 있고, 또한 실시예에 예시되어 있다. 동일한 분석에서 평가할 때, 이중특이성 분자는 전형적으로 동일한 표적에 대한 단일특이성 체제 결합의 조합에 의해 유도되는 효과기 T 세포 활성화의 증가보다 적어도 1.5배 더 높거나 또는 적어도 2배 더 높거나, 더 바람직하게는 3배 더 높거나, 가장 바람직하게는 5배 더 높은 효과기 T 세포 활성화의 증가를 유도할 것이다.
- [0273] 이중특이성 분자는 CD137과 CTLA-4가 고도로 발현되는 미세환경에 있을 때 면역계를 강력하게 활성화시킨다. 전형적으로, 이중특이성 분자는 CD4+ 또는 CD8+ 효과기 세포 활성을 증가시키거나, 또는 조절 T 세포(T reg)의 활성을 감소시킬 수 있다. 어느 경우에도, 항체의 순 효과는 효과기 T 세포, 특히 CD4+ 효과기 T 세포 활성화의 증가일 것이다. 동일한 분석으로 평가할 때, 이중특이성 분자는 전형적으로 동일한 표적에 대한 단일특이성 체제 결합의 조합에 의해 유도되는 효과기 T 세포 활성화의 증가보다 적어도 1.5배 더 높거나 또는 적어도 1.7배 더 높거나, 더 바람직하게는 4.5배 더 높거나, 가장 바람직하게는 7배 더 높은 효과기 T 세포 활성화의 증가를 유도할 것이다.
- [0274] 효과기 T 세포 활성화 변화를 결정하기 위한 방법은 잘 공지되어 있고, 앞서 기재한 바와 같다. 세포 증식 및/또는 IL-2 생성을 위한 분석은 잘 공지되어 있고, 실시예에 예시되어 있다.
- [0275] 예를 들어, 폴리펩타이드는 CTLA-4와 CD137 둘 다에 특이적으로 결합할 수 있고, B1은 CD137에 특이적인 항체 또는 이의 항원 결합 단편일 수 있으며; B2는 하기 i) 또는 ii)를 포함하거나 또는 이들로 이루어진 CTLA-4에 특이적인 폴리펩타이드 결합 도메인일 수 있다:
- [0276] i) 서열번호 3의 아미노산 서열; 또는
- [0277] ii) 상기 결합 도메인이 야생형 인간 CD86보다 더 높은 친화도로 인간 CTLA-4에 결합한다면, 서열번호 3의 아미노산 서열과 비교할 때 적어도 하나의 아미노산이 변화된 아미노산 서열.
- [0278] 폴리펩타이드에 의해 특이적으로 결합된 CTLA-4는 영장류 또는 무린, 바람직하게는 인간, CTLA-4일 수 있고/있거나 폴리펩타이드에 의해 특이적으로 결합되는 CD137은 영장류, 바람직하게는 인간, CD137일 수 있다.
- [0279] 본 발명의 폴리펩타이드의 부분 B1은 항체 또는 이의 항원-결합 단편인데, 이들은 전형적으로 적어도 하나의 중쇄(H) 및/또는 적어도 하나의 경쇄(L)를 포함한다. 본 발명의 폴리펩타이드의 부분 B2는 B1의 임의의 부분에 부착될 수 있지만, 바람직하게는 N 또는 C 말단 중 하나에서 전형적으로 상기 적어도 하나의 중쇄(H) 또는 적어도 하나의 경쇄(L)에 부착될 수 있다. 본 발명의 폴리펩타이드의 부분 B2는 직접적으로 또는 임의의 적합한 연결 분자(링커)를 통해 간접적으로 이렇게 부착될 수 있다.
- [0280] 부분 B1은 바람직하게는 적어도 하나의 중쇄(H) 및 적어도 하나의 경쇄(L)를 포함하고, 부분 B2는 바람직하게는 상기 중쇄(H) 또는 상기 경쇄(L) 중 하나의 N 또는 C 말단에 부착된다. B1의 예시적인 항체는 두 동일한 중쇄

(H) 및 두 동일한 경쇄(L)로 이루어진다. 이러한 항체는 전형적으로 2개의 아암으로서 배열되며, 이들 각각은 이형이량체로서 결합된 하나의 H 및 하나의 L을 가지고, 2개의 아암은 H 쇄 사이의 이황화결합에 의해 결합된다. 따라서, 항체는 효과적으로는 2개의 H-L 이형이량체로 형성된 동종이량체이다. 본 발명의 폴리펩타이드의 부분 B2는 이러한 항체의 H 쇄 둘 다에 또는 L 쇄 둘 다에 또는 하나의 H 쇄에만 또는 하나의 L쇄에만 부착될 수 있다.

[0281] 따라서, 본 발명의 폴리펩타이드는 대안적으로 CTLA-4에 특이적인 적어도 하나의 폴리펩타이드 결합 도메인이 부착되고, 인간 야생형 CD86의 단량체 가용성 세포의 도메인 또는 이의 변이체를 포함하거나 또는 이들로 이루어진 항-CD137 항체, 또는 이의 항원 결합 단편으로서 기재될 수 있다. B1 및 B2의 결합 도메인은 본 발명의 폴리펩타이드 내 유일한 결합 도메인일 수 있다.

[0282] 본 발명의 폴리펩타이드는 N방향에서 C으로 기재된 다음의 식 중 임의의 하나에 따라 배열된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다:

[0283] (A)  $L-(X)_n-B2$ ;

[0284] (B)  $B2-(X)_n-L$ ;

[0285] (C)  $B2-(X)_n-H$ ;

[0286] (D)  $H-(X)_n-B2$ ;

[0287] 식 중, H는 항체의(즉, B1의) 중쇄이고, L은 항체의(즉, B1의) 경쇄이며, X는 링커이고, n은 0 또는 1이다. 링커(X)가 펩타이드인 경우, 이는 전형적으로 아미노산 서열 SGGGSGGGGS(서열번호 47), SGGGSGGGGSAP(서열번호 48), NFSQP(서열번호 49), KRTVA(서열번호 50) 또는  $(SG)_m$ 이며, 여기서  $m = 1$  내지 7이다. 식 (A) 내지 (D)의 개략적 표현을 도 1에 나타낸다.

[0288] 본 발명은 또한 임의의 식 (A) 내지 (D)에 따라 배열된 폴리펩타이드로 이루어진 폴리펩타이드를 제공한다. 상기 폴리펩타이드는 단량체로서 제공될 수 있거나 또는 항체와 같은 다량체 단백질의 성분으로서 제공될 수 있다. 상기 폴리펩타이드는 단리될 수 있다. 이러한 폴리펩타이드의 아미노산 서열의 예는 표 H에 나타낸다. 각각의 아미노산 서열을 암호화하는 예시적인 핵산 서열을 또한 나타낸다. 예시적인 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 197 내지 206에 열거된다.

[0289] 부분 B2는 임의의 적합한 수단에 의해 본 발명의 폴리펩타이드의 임의의 부분에, 또는 링커에 부착될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩타이드의 다양한 부분은 화학적 접합에 의해, 예컨대 펩타이드 결합에 의해 결합될 수 있다. 따라서, 본 발명의 폴리펩타이드는 선택적으로 펩타이드 링커에 의해 결합되는 B1(또는 이의 성분 부분) 및 B2를 포함하는 융합 단백질을 포함하거나 또는 이루어질 수 있다. 이러한 융합 단백질에서, CD137-결합 도메인 또는 B1의 도메인 및 CTLA-4-결합 도메인 또는 B2의 도메인은 유일한 결합 도메인일 수 있다.

[0290] 폴리펩타이드에 분자를 접합시키기 위한 다른 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 카보다이이미드 접합(conjugation)(문헌[Bauminger & Wilchek, 1980, *Methods Enzymol.* **70**:151-159] 참조; 이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함됨)은 독소루비신을 포함하는 다양한 제제를 항체 또는 펩타이드에 접합시키기 위해 사용될 수 있다. 수용성 카보다이이미드, 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필) 카보다이이미드(EDC)는 결합 모이어티에 기능성 모이어티를 접합시키는 데 특히 유용하다. 추가 예로서, 접합은 과요오드산나트륨 산화 다음에 적절한 반응물의 환원적 알킬화에 의해, 또는 글루타르알데하이드 가교에 의해 달성될 수 있다. 그러나, 선택된 방법에 상관없이, 결정은 바람직하게는 본 발명의 폴리펩타이드의 부분으로서 존재할 때 부분 B1 및 B2가 그들의 표적 결합 특성을 보유하거나 또는 실질적으로 보유하도록 바람직하게 이루어져야 한다는 것이 인식된다.

[0291] 본 발명의 폴리펩타이드를 (직접적으로 또는 간접적으로) 다른 분자에 연결하기 위해 동일한 기법이 사용될 수 있다. 다른 분자는 치료제 또는 검출 가능한 표지일 수 있다. 적합한 치료제는 세포독성 모이어티 또는 약물을 포함한다.

[0292] 본 발명의 폴리펩타이드는 단리되거나 또는 실질적으로 단리된 형태로 제공될 수 있다. 실질적으로 단리된 임의의 주위 배지로부터 폴리펩타이드의 실질적이지만, 전체는 아닌 단리가 있을 수 있음을 의미한다. 폴리펩타이드는 그들의 의도된 사용을 방해하지 않고, 여전히 실질적으로 단리된으로서 여겨지는 담체 또는 희석제와 혼합될 수 있다.

[0293] 본 발명의 예시적인 폴리펩타이드는 표 H에 나타낸 아미노산 서열 중 임의의 하나를 포함하거나 또는 이들로 이



루어질 수 있다.

- [0294] 항체의 중쇄 또는 경쇄 아미노산 서열의 예를 암호화하는 대표적인 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194 또는 196으로서 표 H에 제시한 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나를 포함하거나 또는 이루어질 수 있다. 표 H에 나타난 폴리펩타이드를 암호화하는 대표적인 폴리뉴클레오타이드는 또한 표 H에 나타난 대응하는 뉴클레오타이드 서열(인트론 서열은 소문자로 나타냄)(예를 들어, 서열번호 197, 199, 201, 203 및 205)을 포함하거나 또는 이루어질 수 있다. 부분 B2의 예를 암호화하는 대표적인 폴리뉴클레오타이드는 표 E에 나타난 바와 같은 서열번호: 25 내지 43 중 임의의 하나를 포함하거나 또는 이루어질 수 있다.
- [0295] 본 발명의 실시형태: OX40 및 CTLA-4에 특이적인 이중특이성 폴리펩타이드
- [0296] 본 발명의 제1 양상의 대안의 실시형태에서, 폴리펩타이드는 OX40 및 CTLA-4에 특이적인 결합 도메인을 가지고, 예를 들어 B1은 OX40에 특이적이고, B2는 CTLA-4에 특이적이다.
- [0297] 이들 결합 도메인은 상기 정의한 바와 같다.
- [0298] 실시형태 부분 B1의 이중특이성 폴리펩타이드 - OX40에 특이적인 항체
- [0299] OX40에 특이적인 결합 도메인은 상기 정의한 바와 같다.
- [0300] 실시형태 부분 B2의 이중특이성 폴리펩타이드 - CTLA-4에 특이적인 결합 도메인
- [0301] 본 발명의 폴리펩타이드의 부분 B2는 상기 기재한 바와 같은 CTLA-4에 특이적인 폴리펩타이드 결합 도메인이다.
- [0302] 실시형태의 이중특이성 폴리펩타이드
- [0303] 실시형태의 이중특이성 폴리펩타이드는 OX40 또는 CTLA-4 단독의 개개 작용제보다, 또는 이러한 개개 작용제의 조합보다 더 큰 정도로 면역계의 세포 활성을 조절할 수 있다. 특히, 이중특이성 폴리펩타이드의 투여는 더 큰 수준의 효과기 T 세포 활성, 특히 CD4+ 효과기 T 세포 활성을 생성한다. 효과기 T 세포 활성의 증가는 또한 개개 OX40 또는 CTLA-4 작용제 단독(또는 이들의 조합물)의 투여로부터 초래되는 것보다 더 국소화되는데, 이중특이성 폴리펩타이드는 CTLA-4와 OX40이 둘 다 고도로 발현되는 미세환경에서만 가장 큰 효과를 발휘한다. 종양은 이러한 미세환경이다. 종양 침윤성 조절 T 세포(Treg)는 효과기 T 세포(CD4와 CD8 둘 다)보다 더 높게 고수준의 CTLA-4 및 OX40을 발현시킨다.
- [0304] 효과기 T 세포 활성의 증가는 OX40 경로의 활성화를 통해 또는 CTLA-4 저해 경로의 차단을 통해 효과기 T 세포의 자극으로부터 직접적으로 초래될 수 있거나, 또는 Treg의 고갈 또는 하향 조절로부터 간접적으로 초래됨으로써, 그들의 면역억제 효과를 감소시킬 수 있다. Treg의 고갈/하향조절은 항체 의존적 세포의 식세포 작용(ADCP) 또는 항체 의존적 세포의 세포독성(ADCC) 메커니즘에 의해 매개될 수 있다. 효과기 T 세포에 비해 Treg에 대한 CTLA-4와 OX40 둘 다의 고발현은 단일특이성 항체에 비해 Treg의 상당히 더 높은 사멸을 유도할 수 있다. CTLA-4 및 OX40의 더 낮은 발현을 갖는 효과기 T 세포는 이 메커니즘에 의해 고갈되지 않을 것이다. 전반적인, 결과는 종양과괴성 활성의 즉시 생성을 위한 매우 강력한, 국소화된 면역 활성화일 것이다.
- [0305] 면역계 세포에 대한 본 발명의 이중특이성 폴리펩타이드 효과의 측정은 임의의 적합한 분석에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 효과기 T 세포의 증가된 활성은 이중특이성 폴리펩타이드의 개개 성분 B1 및 B2에 대해 상기 기재한 바와 같은 분석에 의해 측정될 수 있고, 대조군에 대해 이중특이성 폴리펩타이드의 존재 하에 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포에 의한 증식 또는 IL-2 생성의 측정을 포함한다.
- [0306] 본 발명의 이중특이성 폴리펩타이드는 인간 CTLA-4와 인간 OX40 둘 다에 특이적으로 결합할 수 있고, 상기 정의한 바와 같은 B1 및 B2를 포함한다.
- [0307] "CTLA-4와 OX40 둘 다에 특이적으로 결합할 수 있는"은 부분 B1이 OX40에 특이적으로 결합하고, 부분 B2는 상기 각각의 부분에 제공된 정의에 따라 CTLA-4에 특이적으로 결합한다는 것을 의미한다. 바람직하게는 각각의 표적에 대한 부분 B1 및 B2의 결합 특징은 별개의 독립체로서 존재할 때의 부분 B1 및 B2에 대한 상기 특징에 비교할 때에, 그들이 본 발명의 폴리펩타이드의 부분으로서 존재할 때 변화되지 않거나 또는 실질적으로 변화되지 않는다.
- [0308] 전형적으로 이는 이중특이성 분자가 단독으로 존재할 때 B1의 OX40에 대한 Kd 값과 바람직하게는 실질적으로 동일한 OX40에 대한 Kd를 가진다는 것을 의미한다. 대안적으로, 이중특이성 분자가, 단독으로 존재할 때의 B1의

OX40에 대한 Kd에 비해 증가된 OX40에 대한 Kd를 가진다면, 상기 증가는 10배, 바람직하게는 9배, 8배, 7배, 6배, 5배, 4배, 3배 또는 2배 이하만큼이다. 이중특이성 분자는 바람직하게는  $50 \times 10^{-10}$  M 미만, 더 바람직하게는  $25 \times 10^{-10}$  M 미만, 가장 바람직하게는  $20 \times 10^{-10}$  M 미만인 Kd 값으로 인간 OX40에 결합한다. 추가로, 이중특이성 분자가, 단독으로 존재할 때의 B2의 CTLA-4에 대한 Kd와 바람직하게는 실질적으로 동일한 CTLA-4에 대한 Kd를 독립적으로 가질 것이다. 이중특이성 분자가, 단독으로 존재할 때의 B2의 CTLA-4에 대한 Kd에 비해 증가된 CTLA-4에 대한 Kd를 가진다면, 상기 증가는 3배 이하, 바람직하게는 2배 이하만큼이다. 이중특이성 분자는 바람직하게는  $60 \times 10^{-9}$  M 미만, 더 바람직하게는  $25 \times 10^{-9}$  M 미만, 가장 바람직하게는  $10 \times 10^{-9}$  M 미만인 Kd 값으로 인간 CTLA-4에 결합한다.

[0309] 다시 말해서, 이중특이성 분자는  $50 \times 10^{-10}$  M,  $25 \times 10^{-10}$  M 또는  $20 \times 10^{-10}$  M 미만인 OX40에 대한 Kd를 가질 수 있고, 독립적으로  $60 \times 10^{-9}$  M 미만,  $25 \times 10^{-9}$  M, 또는  $10 \times 10^{-9}$  M 미만인 CTLA-4에 대한 Kd를 가진다. OX40에 대해 인용한 임의의 Kd 값은 주어진 이중특이성 분자의 결합 특징을 기재하기 위해 CTLA-4에 대해 인용된 임의의 Kd 값과 독립적으로 조합될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 유사하게, OX40 결합에서 임의의 인용된 배수 변화는 주어진 이중특이성 분자의 결합 특징을 기재하기 위해 CTLA-4 결합의 임의의 인용된 배수 변화와 독립적으로 조합될 수 있다.

[0310] 부분으로서 존재할 때 부분 B1 및 B2의 결합 특징은 임의의 적합한 분석에 의해 평가될 수 있다. 특히, 각각 별개의 부분에 대해 상기 제시한 분석은 또한 그들이 본 발명의 폴리펩타이드의 부분으로서 존재할 때 B1 및 B2에 적용될 수 있다. 본 발명의 이중특이성 폴리펩타이드의 결합 특징을 평가하기 위한 적합한 분석은 또한 실시예에서 제시된다.

[0311] 이중특이성 분자는 OX40과 CTLA-4가 둘 다 고도로 발현된 미세환경에 있을 때 면역계를 강하게 활성화시킨다. 전형적으로, 이중특이성 분자는 CD4+ 또는 CD8+ 효과기 세포 활성을 증가시키거나, 또는 조절 T 세포(T reg)의 활성을 감소시킬 수 있다. 어느 경우이나, 항체의 순 효과는 효과기 T 세포, 특히 CD4+ 효과기 T 세포 활성의 증가일 것이다. 동일한 분석에서 평가할 때, 이중특이성 분자는 전형적으로 동일한 표적에 결합하는 단일특이성 제제의 조합에 의해 유도되는 효과기 T 세포 활성의 증가보다 적어도 1.5배 더 높거나 또는 적어도 1.7배 더 높거나, 더 바람직하게는 4.5배 더 높거나, 가장 바람직하게는 7배 더 높은 효과기 T 세포 활성을 증가를 유도할 것이다.

[0312] 효과기 T 세포 활성 변화를 결정하기 위한 방법은 잘 공지되어 있고, 앞서 기재한 바와 같다. 세포 증식 및/또는 IL-2 생성을 위한 분석은 잘 공지되어 있으며, 실시예에서 예시한다.

[0313] 예를 들어, 폴리펩타이드는 CTLA-4와 OX40 둘 다에 특이적으로 결합할 수 있고, B1은 OX40에 특이적인 항체 또는 이의 항원 결합 단편일 수 있으며; B2는 하기 i) 및 ii)를 포함하거나 또는 이들로 이루어진 CTLA-4에 특이적인 폴리펩타이드 결합 도메인일 수 있다:

[0314] i) 서열번호 3의 아미노산 서열; 또는

[0315] ii) 상기 결합 도메인이 야생형 인간 CD86보다 더 높은 친화도로 인간 CTLA-4에 결합한다면, 서열번호 3의 아미노산 서열과 비교할 때 적어도 하나의 아미노산이 변화된 아미노산 서열.

[0316] 폴리펩타이드에 의해 특이적으로 결합된 CTLA-4는 영장류 또는 뮈린, 바람직하게는 인간, CTLA-4일 수 있고/있거나, 폴리펩타이드에 의해 특이적으로 결합된 OX40은 영장류, 바람직하게는 인간, OX40일 수 있다.

[0317] 본 발명의 폴리펩타이드의 부분 B1은 전형적으로 적어도 하나의 중쇄(H) 및/또는 적어도 하나의 경쇄(L)를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 본 발명의 폴리펩타이드의 부분 B2는 B1의 임의의 부분에 부착될 수 있지만, 바람직하게는 N 또는 C 말단 중 하나에서 전형적으로 상기 적어도 하나의 중쇄(H) 또는 적어도 하나의 경쇄(L)에 부착될 수 있다. 본 발명의 폴리펩타이드의 부분 B2는 직접적으로 또는 임의의 적합한 연결 분자(링커)를 통해 간접적으로 이렇게 부착될 수 있다.

[0318] 부분 B1은 바람직하게는 적어도 하나의 중쇄(H) 및 적어도 하나의 경쇄(L)를 포함하고, 부분 B2는 바람직하게는 상기 중쇄(H) 또는 상기 경쇄(L) 중 하나의 N 또는 C 말단에 부착된다. B1의 예시적인 항체는 두 동일한 중쇄(H) 및 두 동일한 경쇄(L)로 이루어진다. 이러한 항체는 전형적으로 2개의 아암으로서 배열되는데, 이들 각각은 이형이량체로서 결합된 1개의 H 및 1개의 L을 가지고, 2개의 아암은 H 쇄 사이의 이황화 결합에 의해 결합된다. 따라서, 항체는 2개의 H-L 이형이량체로 효과적으로 형성된다. 본 발명의 폴리펩타이드의 부분 B2는 H 쇄 둘 다

에 또는 이러한 항체의 L쇄 둘다에 또는 단지 하나의 H쇄에 또는 단지 하나의 L쇄에 부착될 수 있다.

- [0319] 따라서 본 발명의 폴리펩타이드는 대안적으로 인간 야생형 CD86 또는 이의 변이체의 단량체 가용성 세포외 도메인을 포함하거나 또는 이들로 이루어진 CTLA-4에 특이적인 적어도 하나의 폴리펩타이드 결합 도메인이 부착된 항-OX40 항체, 또는 이의 항원 결합 단편으로서 기재될 수 있다. B1 및 B2의 결합 도메인은 본 발명의 폴리펩타이드 내의 유일한 결합 도메인일 수 있다.
- [0320] 본 발명의 폴리펩타이드는 N에서 C 방향으로 기재된 다음의 식 중 임의의 하나에 따라 배열된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다:
- [0321] (A) L-(X)<sub>n</sub>-B2;
- [0322] (B) B2-(X)<sub>n</sub>-L;
- [0323] (C) B2-(X)<sub>n</sub>-H; 및
- [0324] (D) H-(X)<sub>n</sub>-B2;
- [0325] 식 중, H는 항체의(즉, B1의) 중쇄이고, L은 항체의(즉, B1의) 경쇄이며, X는 링커이고, n은 0 또는 1이다. 링커(X)가 펩타이드인 경우, 이는 전형적으로 아미노산 서열 SGGGSGGGGS(서열번호 47), SGGGSGGGGSAP(서열번호 48), NFSQP(서열번호 49), KRTVA(서열번호 50) 또는 (SG)<sub>m</sub>이며, 여기서 m = 1 내지 7이다. 식 (A) 내지 (D)의 개략적 표현을 도 1에 나타낸다.
- [0326] 본 발명은 또한 임의의 식 (A) 내지 (D)에 따라 배열된 폴리펩타이드로 이루어진 폴리펩타이드를 제공한다. 상기 폴리펩타이드는 단량체로서 제공될 수 있거나 또는 항체와 같은 다량체 단백질의 성분으로서 제공될 수 있다. 상기 폴리펩타이드는 단리될 수 있다. 이러한 폴리펩타이드의 아미노산 서열의 예는 표 D에 나타낸다. 각각의 아미노산 서열을 암호화하는 예시적인 핵산 서열을 또한 나타낸다.
- [0327] 부분 B2는 임의의 적합한 수단에 의해 본 발명의 폴리펩타이드의 임의의 부분에, 또는 링커에 부착될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩타이드의 다양한 부분은 화학적 접합에 의해, 예컨대 펩타이드 결합에 의해 결합될 수 있다. 따라서, 본 발명의 폴리펩타이드는 선택적으로 펩타이드 링커에 의해 결합되는 B1(또는 이의 성분 부분) 및 B2를 포함하는 융합 단백질을 포함하거나 또는 이루어질 수 있다. 이러한 융합 단백질에서, OX40-결합 도메인 또는 B1의 도메인 및 CTLA-4-결합 도메인 또는 B2의 도메인은 유일한 결합 도메인일 수 있다.
- [0328] 폴리펩타이드에 분자를 접합시키기 위한 다른 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 카보다이이미드 접합(문헌[Bauminger & Wilchek, 1980, *Methods Enzymol.* **70**:151-159] 참조; 이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함됨)은 독소루비신을 포함하는 다양한 제제를 항체 또는 펩타이드에 접합시키기 위해 사용될 수 있다. 수용성 카보다이이미드, 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필) 카보다이이미드(EDC)는 결합 모이머티에 기능성 모이머티를 접합시키는 데 특히 유용하다. 추가 예로서, 접합은 과요오드산나트륨 산화 다음에 적절한 반응물의 환원적 알킬화에 의해, 또는 글루타르알데하이드 가교에 의해 달성될 수 있다. 그러나, 선택된 방법에 상관없이, 결정은 바람직하게는 본 발명의 폴리펩타이드의 부분으로서 존재할 때 부분 B1 및 B2가 그들의 표적 결합 특성을 보유하거나 또는 실질적으로 보유하도록 바람직하게 이루어져야 한다는 것이 인식된다.
- [0329] 본 발명의 폴리펩타이드를 (직접적으로 또는 간접적으로) 다른 분자에 연결하기 위해 동일한 기법이 사용될 수 있다. 다른 분자는 치료제 또는 검출 가능한 표지일 수 있다. 적합한 치료제는 세포독성 모이머티 또는 약물을 포함한다.
- [0330] 본 발명의 폴리펩타이드는 단리되거나 또는 실질적으로 단리된 형태로 제공될 수 있다. 실질적으로 단리된 임의의 주위 배지로부터 폴리펩타이드의 실질적이지만, 전체는 아닌 단리가 있을 수 있음을 의미한다. 폴리펩타이드는 그들의 의도된 사용을 방해하지 않고, 여전히 실질적으로 단리된으로서 여겨지는 담체 또는 희석제와 혼합될 수 있다.
- [0331] 본 발명의 예시적인 폴리펩타이드는 표 D에 나타낸 아미노산 서열 중 임의의 하나를 포함하거나 또는 이들로 이루어질 수 있다. 일 실시형태에서, 폴리펩타이드는 서열번호 125 내지 134의 그룹 내에서 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어지되, 선택적으로 상기 폴리펩타이드는 항체의 성분 부분으로서 제공된다.
- [0332] 항체의 중쇄 또는 경쇄 아미노산 서열의 예를 암호화하는 대표적인 폴리뉴클레오타이드는 표 B에 제시된 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나를 포함하거나 또는 이루어질 수 있다. 표 D에 나타낸 폴리펩타이드를 암호화하는 대표적인 폴리뉴클레오타이드는 또한 표 D에 나타낸 대응하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 이루어질

수 있다(인트론 서열을 소문자로 나타냄). 부분 B2의 예를 암호화하는 대표적인 폴리뉴클레오타이드는 표 E에 나타낸 바와 같은 서열번호: 25 내지 43 중 임의의 하나를 포함하거나 또는 이루어질 수 있다.

[0333] 본 발명의 실시형태: OX40 및 CD137에 대한 이중특이성 폴리펩타이드

[0334] 본 발명의 제1 양상의 대안의 실시형태에서, 상기 폴리펩타이드는 OX40 및 CD137에 특이적인 결합 도메인을 가진다.

[0335] 이들 결합 도메인은 상기 기재한 바와 같다.

[0336] 실시형태의 이중특이성 폴리펩타이드 - OX40에 특이적인 결합 도메인

[0337] OX40에 특이적인 결합 도메인은 상기 정의한 바와 같다.

[0338] 실시형태의 이중특이성 폴리펩타이드 - CD137에 특이적인 결합 도메인

[0339] 앞서 기재한 기능적 및 구조적 특징을 갖는 CD137에 특이적인 결합 도메인은 상기 정의한 바와 같다.

[0340] 바람직하게는 항체는 표 H 및 I의 서열을 참고로 하여 앞서 나타낸 바와 같은 1204/1205이다. 항-CD137 항체는 본 명세서에 기재한 임의의 특정 항-CD137 항체와 동일한 에피토프에 결합할 수 있다. 바람직하게는 이는 1204/1205로 표기된 항체와 동일한 에피토프에 결합한다.

[0341] 실시형태의 이중특이성 폴리펩타이드

[0342] 본 발명의 이중특이성 항체는 인간 CD137과 인간 OX40 둘 다에 특이적으로 결합할 수 있다. "CD137과 OX40 둘 다에 특이적으로 결합할 수 있는"은 상기 각각의 부분에 대해 제공한 정의에 따라 항-OX40 부분이 OX40에 특이적으로 결합하고, 항-CD137 부분이 CD137에 특이적으로 결합한다는 것을 의미한다. 이중특이성 항체는 본 명세서에 기재한 바와 같은 임의의 항-OX40 항체에 연결된 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 항-CD137 항체를 포함할 수 있다. 바람직하게는 각각의 표적에 대한 상이한 부분의 결합 특징은 별개의 독립체로 존재할 때의 개개 부분에 대한 상기 특징과 비교할 때, 그들이 본 발명의 이중특이성 항체의 부분으로서 존재할 때에 변화되지 않거나 또는 실질적으로 변화되지 않는다.

[0343] 전형적으로 이중특이성 분자는 단독으로 존재할 때 항-OX40 항체의 OX40에 대한 Kd 값과 바람직하게는 실질적으로 동일한 OX40에 대한 Kd를 가질 것이다. 대안적으로, 이중특이성 분자가 단독으로 존재할 때 항-OX40 항체의 OX40에 대한 Kd에 비해 증가된 OX40에 대한 Kd를 가진다면, 증가는 10배 이하, 바람직하게는 9배, 8배, 7배, 6배, 5배, 4배, 3배 또는 2배 이하이다. 추가로, 이중특이성 분자는 단독으로 존재할 때 CD137 결합 도메인의 CD137에 대한 Kd 값과 바람직하게는 실질적으로 동일한 CD137에 대한 Kd 값을 독립적으로 가질 것이다. 대안적으로, 이중특이성 분자는 단독으로 존재할 때 항-CD137 항체의 CD137에 대한 Kd에 대해 증가된 CD137에 대한 Kd를 가진다면, 증가는 10배 이하, 바람직하게는 9배, 8배, 7배, 6배, 5배, 4배, 3배 또는 2배 이하만큼이다.

[0344] OX40 결합에서 임의의 배수 변화는 주어진 이중특이성 분자의 결합 특징을 설명하기 위한 CD137 결합의 임의의 열거된 배수 변화와 독립적으로 조합될 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0345] 본 발명의 임의의 이중특이성 항체의 CD137 또는 OX40에 대한 결합 특징은 임의의 적합한 분석에 의해 평가될 수 있다. 특히, 각각의 별개 부분에 대해 상기 제시한 분석은 또한 이중특이성 항체에 적용될 수 있거나 표적 둘 다에 대한 동시 결합을 평가하기 위한 조합 분석이 사용될 수 있다. 본 발명의 이중특이성 폴리펩타이드의 결합 특징을 평가하기 위한 적합한 분석은 또한 실시예에 제시한다.

[0346] 실시형태의 이중특이성 폴리펩타이드는 OX40 또는 CD137 단독의 개개 작용제보다, 또는 이러한 개개 작용제의 조합보다 더 큰 정도로 면역계의 세포 활성을 조절할 수 있다. 특히, 이중특이성 폴리펩타이드의 투여는 더 높은 수준의 T 세포 활성을 생성한다. 효과기 T 세포 활성의 증가는 또한 개개 OX40 또는 CD137 작용제 단독(또는 이들의 조합)의 투여로부터 초래되는 것보다 더 국소화되는데, CD137과 OX40이 둘 다 고도로 발현되는 미세환경에서만 이중특이성 폴리펩타이드가 가장 큰 효과를 발휘하기 때문이다. 종양은 이러한 미세환경이다.

[0347] OX40 및 CD137의 세포 표면 발현 패턴은 부분적으로 중복되며, 따라서, 본 발명의 이중특이성 항체는 시스와 트랜스를 둘 다 표적화하도록 결합할 수 있다. 이는 동일한 세포 상에서 시스로 수용체 클러스터링 수준을 증가시킴으로써, 또는 트랜스로 두 세포 사이의 인공적인 면역학적 시냅스를 생성함으로써 FcγR-가교 독립적 방식으로 CD137 및 OX40을 통한 자극을 초래할 수 있고, 이는 결국 세포 둘 다에서 향상된 수용체 클러스터링 및 증가된 신호전달을 야기할 수 있다. 전반적으로, 상기 결과는 종양과괴성 활성의 생성을 위한 매우 강력한, 종양 관



런 면역 활성화일 것이다.

- [0348] 면역계의 세포 상에서 본 발명의 이중특이성 항체의 효과 측정은 임의의 적합한 분석에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 효과기 T 세포의 증가된 활성화는 이중특이성 항체의 단일특이성 성분에 대해 상기 기재한 바와 같은 분석에 의해 측정될 수 있고, 대조군에 대해 이중특이성 항체의 존재 하에서 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포에 의한 증식 또는 IL-2 생성의 측정을 포함한다. 대조군에 대한 증식 또는 IL-2 생성의 증가는 증가된 세포 활성화를 나타낸다. 이 유형의 전형적인 분석은 미국 특허 제20080233122호의 실시예 9에 개시되어 있다. 세포 증식 및/또는 IL-2 생성에 대한 분석은 잘 공지되어 있고, 또한 실시예에 예시되어 있다. 동일한 분석에서 평가할 때, 이중특이성 분자는 전형적으로 동일한 표적에 대한 단일특이성 제제 결합의 조합에 의해 유도되는 효과기 T 세포 활성화의 증가보다 적어도 1.5배 더 높거나 또는 적어도 2배 더 높거나, 더 바람직하게는 3배 더 높거나, 가장 바람직하게는 5배 더 높은 효과기 T 세포 활성화의 증가를 유도할 것이다.
- [0349] 본 발명은 서로 직접적으로 또는 간접적으로 결합된 OX40(항-OX40 항체) 및 CD137에 특이적으로 결합하는 항체(항-CD137 항체)에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하는 이중특이성 항체를 제공한다. "간접적으로 결합된"은 다른 모이어티(링커)가 항-CD137 항체에 항-OX40 항체를 연결한다는 것을 의미한다. 예시적인 링커는 서열번호 47 내지 50, 또는 144 중 임의의 하나에 나타낸 바와 같은 아미노산 서열의 펩타이드를 포함한다. 서열 GGGSGGGSGGGGS(서열번호 144)의 펩타이드가 특히 바람직하다.
- [0350] 항-OX40 항체는 임의의 적합한 수단에 의해 항-CD137 항체의 임의의 부분에, 또는 링커에 부착될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩타이드의 다양한 부분은 화학적 접합에 의해, 예컨대 펩타이드 결합에 의해 결합될 수 있다. 따라서, 본 발명의 폴리펩타이드는 선택적으로 펩타이드 링커에 의해 결합되는 항-OX40 항체(또는 이의 항원 결합 단편) 및 항-CD137 항체(또는 이의 항원 결합 단편)를 포함하는 융합 단백질을 포함하거나 또는 이루어질 수 있다. 이러한 융합 단백질에서, CD137-결합 도메인 또는 도메인 및 OX40-결합 도메인 또는 도메인은 존재하는 유일한 결합 도메인일 수 있다.
- [0351] 폴리펩타이드에 분자를 접합시키기 위한 다른 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 카보다이이미드 접합(문헌[Bauminger & Wilchek, 1980, *Methods Enzymol.* 70:151-159] 참조; 이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함됨)은 독소루비신을 포함하는 다양한 제제를 항체 또는 펩타이드에 접합시키기 위해 사용될 수 있다. 수용성 카보다이이미드, 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필) 카보다이이미드(EDC)는 결합 모이어티에 기능성 모이어티를 접합시키는 데 특히 유용하다. 추가 예로서, 접합은 과요오드산나트륨 산화 다음에 적절한 반응물의 환원적 알킬화에 의해, 또는 글루타르알데하이드 가교에 의해 달성될 수 있다. 그러나, 선택된 방법에 상관없이, 결정은 바람직하게는 본 발명의 이중특이성 항체의 부분으로서 존재할 때 이중특이성 항체의 항-OX40 및 항-CD137 부분이 그들의 표적 결합 특성을 보유하거나 또는 실질적으로 보유하도록 바람직하게 이루어져야 한다는 것이 인식된다.
- [0352] 본 발명의 임의의 항체를(직접적으로 또는 간접적으로) 다른 분자에 연결하기 위해 동일한 기법이 사용될 수 있다. 다른 분자는 치료제 또는 검출 가능한 표지일 수 있다. 적합한 치료제는 세포독성 모이어티 또는 약물을 포함한다.
- [0353] 본 발명의 이중특이성 항체는 임의의 적합한 형식으로 함께 배열된 항-OX40 항체(또는 이의 항원 결합 단편) 및 항-CD137 항체(또는 이의 항원 결합 단편)를 포함할 수 있다. 임의의 주어진 이중특이성 형식에서, 항-OX40 항체 및 항-CD137 항체는 각각 독립적으로 전체 항체 또는 이의 항원 결합 부분일 수 있다는 것이 인식될 것이다. 사용되는 특정 이중특이성 형식과 관계없이, 본 명세서에 기재된 이중특이성 항체는 전형적으로 OX40 결합 도메인(결합 도메인 1로서 지칭될 수 있음)의 조성물 및 CD137 결합 도메인(결합 도메인 2로서 지칭될 수 있음)의 조성물에 기반한 넘버링 계획에 의해 지칭될 수 있다. 따라서 넘버링 계획은 전형적으로 OX40 결합 도메인(결합 도메인 1)에 대해 형태 VH1/VL1 및 CD137 결합 도메인(결합 도메인 2)에 대해 VH2/VL2이며, VH1/VL1-VH2/VL2로서도 함께 기재된다. 따라서, 예를 들어, 1164/1135-1204/1205로서 지칭되는 이중특이성 항체는 VH 서열 1164 및 VL 서열 1135(즉, 1164/1135 = VH1/VL1)로 이루어진 적어도 하나의 OX40 결합 도메인, 및 VH 서열 1204 및 VL 서열 1205(즉, 1204/1205 = VH2/VL2)로 이루어진 적어도 하나의 CD137 결합 도메인을 포함한다. 이 넘버링 계획은 이중특이성 항체에 존재하는 결합 도메인의 총 수도 또는 이중특이성 항체 내 임의의 불변 영역의 존재 또는 부재도 반영하지 않는데, 이들 둘 다 사용되는 이중특이성 항체의 특정 형식에 의해 결정된다는 것이 인식될 것이다. 결합 도메인의 총 수 및 불변 영역의 존재 또는 부재는 당업계에 공지된 임의의 적합한 이중특이성 항체 형식에 따를 수 있다.
- [0354] 이중특이성 항체의 다수의 적합한 형식은 당업계에 공지되어 있으며, 본 발명의 이중특이성 항체는 임의의 이들

형식일 수 있다. 적합한 형식은 도 1 및 도 19에 기재된 것을 포함한다(또한 문헌[Kontermann & Brinkmann, 2015, *Drug Discov Today*. 838-847] 참조; 이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함됨).

- [0355] 도 19에서, 불변 영역은 밝은 회색으로 나타내고; 가변 중쇄 영역 VH1은 검정색 및 흰색으로 표시한 바와 같으며; 가변 경쇄 영역 VL1은 채워진 흰색으로 나타내고; 가변 중쇄 영역 VH2는 채워진 검정색으로 나타내며; 가변 경쇄 영역 VL2는 대각선으로 흰색으로 나타낸다. 따라서, OX40 결합 도메인(결합 도메인 1로서 지칭)은 전형적으로 채워진 흰색 도메인과 표시한 검정색 및 흰색 도메인의 쌍으로서 나타내며; CD137 결합 도메인(결합 도메인 2로서 지칭)은 전형적으로 채워진 검정색 도메인과 대각선으로 흰색 도메인의 쌍으로서 나타낸다. 그러나, 나타난 형식 모두에서, 결합 도메인 1 및 2가 전환될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 즉, OX40 결합 도메인은 CD137 도메인에 대해 도 19에 나타난 임의의 위치에서 생길 수 있고, 그 반대일 수도 있다.
- [0356] 이중특이성 항체에 대한 바람직한 형식은 kih 또는 "놉-인-홀(knob-in-hole)" 배열인데, 이는 도 19의 제2행의 첫 번째에 나타낸다. 이 배열에서, 각각의 항체의 중쇄의 CH3 도메인은 항-OX40 항체로부터의 중쇄와 항-CD137 항체로부터의 중쇄 사이의 이형이량체화를 허용하도록 돌연변이된다. 각각의 중쇄는 그의 대응하는 경쇄와 결합하여 하나의 완전한 OX40 결합 도메인 및 하나의 완전한 CD137 결합 도메인을 형성한다. 변형은 정확한 경쇄와의 결합을 촉진시키기 위해 중쇄 CH1 영역에 대해 이루어질 수 있다. Kih 형식 이중특이성 항체는 당업계에 잘 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Ridgway *et al* 1996; *Protein Eng* 9:617-621, 이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함됨] 참조.
- [0357] 본 발명의 이중특이성 항체에 대한 다른 바람직한 형식은 도 19의 제2 행에서 두 번째로 나타난 scFv<sub>2</sub>-Fc 형식이다. 이 배열에서, 각각의 표적에 특이적인 하나의 scFv는 불변 면역글로불린 도메인에 융합된다. 단일쇄는 중쇄의 Fc 영역에 융합될 수 있는데, 하나는 N-말단 끝에 특이적으로 융합되고, 다른 하나는 Fc 영역의 C-말단 끝에 특이적으로 융합된다(Park *et al.*, 2000, *Mol Immunol* 37(18):1123-30; 이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함됨).
- [0358] 본 발명의 이중특이성 항체에 대한 다른 바람직한 형식은 도 19의 제2 행에서 세 번째로 나타난 BITE/scFv<sub>2</sub> 형식이다. 이 배열에서, 두 scFv(OX40에 특이적인 하나 및 CD137에 특이적인 다른 하나)는 링커와 함께 융합된다(Brischwein *et al.*, 2007, *J Immunother* 30(8):798-807; 이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함됨). 링커는 도 19의 제4 행에 나타난 바와 같은 scFv-HSA-scFv 이중특이성 항체를 생성하는 용해도 및 혈청 반감기, 예컨대 인간 혈청 알부민(HSA)을 증가시키는 단백질을 선택적으로 포함할 수 있다.
- [0359] 본 발명의 이중특이성 항체에 대한 다른 바람직한 형식은 도 19의 제2 행에 나타난 네 번째 형식인 이중 가변 도메인(DVD) 면역글로불린이다. 이 배열에서, 제2 가변 도메인(VL2)은 제1 가변 경쇄(VL1)에 융합되고, 제2 가변 중쇄(VH2)는 IgG 분자의 제1 가변 중쇄(VH1)에 융합된다. VH1 및 VL1은 결합 부위 1을 형성하고, VH2 및 VL2는 결합 부위 2를 형성하여, 따라서 이중특이성 항체를 생성한다(Wu, 2007, *Nat Biotechnol* 25(11):1290-7; 이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함됨).
- [0360] 본 발명의 이중특이성 항체에 대한 다른 바람직한 형식은 VH1이 VL2에 융합되고, VH2가 짧은 펩타이드 링커에 의해 VL1에 융합되어 VH1/VL1 및 VH2/VL2 결합 부위를 형성하게 하는 이중 친화도 재표적화(Dual affinity retargeting: DART) 형식이다. 이 작제물은 결합 부위 사이의 이항화 브릿지의 형성에 의해 안정화될 수 있다. DART 형식은 IgG Fc 도메인에 융합되어, 1가 이중특이성 항체(DART-Fc) 또는 2가 이중특이성 항체(DART<sub>2</sub>-Fc)를 생성할 수 있다(Moore *et al.*, 2011, *Blood* 117(17):4542-51). DART, DART-Fc 및 DART<sub>2</sub>-Fc 형식은 도 19의 제3 행에 나타낸다.
- [0361] 본 발명의 이중특이성 항체에 대한 다른 바람직한 형식은 독 앤 락 기법(dock and lock technology: DNL)에 의해 생성된 이중특이성 항체이다. cAMP 의존적 단백질 키나제 A 및 A 키나제 앵커링 단백질(anchoring protein)은 각각의 표적에 대한 항체, Fab 단편 또는 scFv에 융합됨으로써, 다가 이중특이성 항체, 예를 들어, DNL-Fab<sub>3</sub>을 생성할 수 있다(Chang *et al.*, 2007, *Clin Cancer Res* 13(18 Pt 2):5586s-5591s, 도 19의 제4 행에 나타냄; 이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함됨).
- [0362] 본 발명의 이중특이성 항체에 대한 특히 바람직한 형식은 scFv-IgG 형식이다. 이 형식의 4가지 상이한 가능한 배열은 도 19의 상부 행에 나타낸다. 도 19에 나타난 바와 같이, scFv-IgG 형식에서, 항-OX40 항체는 전체 IgG 분자이고, 항-CD137 항체는 4개의 일반적인 위치(중쇄 불변 영역; 경쇄 불변 영역; 중쇄 가변 영역; 경쇄 가변 영역) 중 임의의 하나에서 항-OX40 항체에 연결된 scFv 항체이다. 각각의 경우에서, 역 배열이 또한 생각된다.

즉, 전체 IgG로서 항-CD137 항체 및 scFv로서 항-OX40 항체는 4개의 일반적 위치 중 임의의 하나에서 항-CD137 항체에 연결된다. scFv-IgG 형식에서, 전체 IgG 분자는 scFv에 직접 결합될 수 있거나 또는 링커를 통해 직접적으로 결합될 수 있다. 예시적인 링커는 서열번호 47 내지 50, 또는 144 중 임의의 하나에 나타난 바와 같은 아미노산 서열의 펩타이드를 포함하며, 서열 GGGSGGGSGGGGS(서열번호 144)의 펩타이드가 특히 바람직하다.

[0363] 도 19(도면의 상부 좌측)에 나타난 제1 scFv-IgG 배열에서, 이중특이성 항체는 중쇄 가변 서열 VH2(검정색으로 채움) 및 경쇄 가변 서열 VL2(대각선으로 흰색)로 이루어진 scFv 서열에 (선택적으로 링커를 통해) 연결된 중쇄 불변 서열(Hc; 회색으로 채움)에 연결된 중쇄 가변 서열 VH1(검정색 및 흰색으로 표시)을 포함하는 폴리펩타이드쇄의 두 복제물을 포함한다. 이쇄는 VH1-Hc-VH2/VL2(N 말단 - C 말단 순서)로서 지칭될 수 있다. 이중특이성 항체는 VL1-Lc(N 말단 - C 말단 순서)로서 지칭될 수 있는 경쇄 불변 서열(Lc; 회색으로 채움)에 연결된 경쇄 가변 서열 VL1(흰색으로 채움)을 포함하는 더 작은 쇠의 두 복제물을 포함한다. 도 19에 나타난 대안의 scFv-IgG 배열은 또한 유사한 방식으로 기재될 수 있는 각각의 두 상이한 쇠의 두 복제물을 포함한다. 따라서, 도 22의 상부 행에서 좌에서 우로 읽을 때, 제2 배열은 2개의 VH1-Hc 쇠 및 2개의 VL1-Lc-VH2/VL2 쇠를 포함한다. 제3 배열은 2개의 VH1/VH2-VH1-Hc 쇠 및 2개의 VL1-Lc 쇠를 포함한다. 제4 배열은 2개의 VH1-Hc 및 2개의 VH1/VH2-VL1-Lc 쇠를 포함한다.

[0364] 본 발명의 이중특이성 항체에 대한 가장 바람직한 scFv-IgG 형식은 도 19에 나타난 제1 scFv-IgG 배열이다(도면의 상부 좌측). 이 scFv-IgG 배열로부터 VH1-Hc-VH2/VL2 유형의 폴리펩타이드 쇠에 대한 예시적인 아미노산 서열은 표 F에 나타내고, 실시예의 이중특이성 분자에서 사용한다. 각각의 경우에, 아미노산 서열에 대해 밑줄/볼드체 서열은 VH1이고, 이탤릭체 서열은 중쇄 불변 서열 Hc이며(전형적으로 서열에서 IgG1 불변 도메인을 나타내지만, 이는 본 명세서에 개시한 것과 같은 임의의 적합한 IgG 불변 도메인으로 대체될 수 있음), 밑줄친 서열은 선택적 링커이고, 볼드체 서열은 VH2이며, 볼드 이탤릭체 서열은 VL2이다. 폴리펩타이드 쇠를 암호화하는 대응하는 예시적 뉴클레오타이드 서열은 표 F에 나타낸다. 뉴클레오타이드 서열은 인트론을 포함한다. 이 scFv-IgG 배열로부터의 VL1-Lc형의 폴리펩타이드 쇠에 대한 예시적인 아미노산 서열을 표 G에 나타내고, 실시예의 이중특이성 분자에서 사용한다. 각각의 경우에, 아미노산 서열에 대해, 밑줄/볼드체 서열은 VL1이고, 이탤릭체 서열은 경쇄 불변 서열 Lc이다(전형적으로 카파이지만, 임의의 적합한 경쇄 불변 영역으로 대체될 수 있다). 폴리펩타이드 쇠를 암호화하는 대응하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열은 또한 표 G에 나타낸다.

[0365] 본 발명은 단독으로 또는 바람직하게는 단일특이성 또는 이중특이성 항체의 부분으로서 표 F 및 G에 제시한 임의의 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진 폴리펩타이드를 제공한다. 표 F 및 G에 나타난 모든 서열에서, 중쇄 또는 경쇄 불변 영역에 대응하는 서열은 예시적이며, 임의의 다른 적합한 중쇄 또는 경쇄 불변 영역 서열로 대체될 수 있다. 바람직한 중쇄 및 경쇄 불변 영역 서열은 서열번호: 135, 136, 137, 138 및 139의 서열이다.

[0366] 본 발명의 이중특이성 또는 단일특이성 항체는 단리된 또는 실질적으로 단리된 형태로 제공될 수 있다. 실질적으로 단리된 것은 임의의 주변 배지로부터의 폴리펩타이드의 실질적이지만, 전체는 아닌 단리될 수 있음을 의미한다. 폴리펩타이드는 그들의 의도된 용도를 방해하지 않고 여전히 실질적으로 단리된으로서 여겨지는 담체 또는 희석제와 혼합될 수 있다.

[0367] 본 발명의 항체는 임의의 적합한 수단에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 항체의 모두 또는 일부는 상기 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드를 포함하는 세포에 의해 융합 단백질로서 발현될 수 있다.

[0368] 대안적으로 개개의 부분은 별도로 생성될 수 있고, 이어서, 후속적으로 함께 결합될 수 있다. 임의의 적합한 수단에 의해, 예를 들어 화학적 접합 방법 및 상기 약속한 링커를 이용하여 결합이 달성될 수 있다. 개개 부분의 별개의 생성은 임의의 적합한 수단에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어 선택적으로 별개의 세포에서 별개의 뉴클레오타이드로부터의 발현에 의해 있는 그대로 이하에 더 상세하게 설명한다.

[0369] 본 발명의 항체의 모두 또는 부분을 암호화하는 대표적인 폴리뉴클레오타이드는 표 B, F, G 및 H에 제시한 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 하나를 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 적합한 폴리뉴클레오타이드는 대안적으로 상기 정의한 바와 같은 임의의 이들 서열의 변이체일 수 있다.

[0370] 본 발명의 추가적인 양상

[0371] 본 발명의 제2 양상은 상기 기재한 바와 같은 개체에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 방법에서 사용하기 위한 본 발명의 제1 양상에 따른 이중특이성 폴리펩타이드를 포함한다.

[0372] 본 발명의 제3 양상은 개체에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법이며, 상기 방법은 개체에게 상기 기

제한 바와 같은 본 발명의 제1 또는 제2 양상에 따라 이중특이성 폴리펩타이드를 투여하는 단계를 포함한다.

[0373] 본 발명의 일 실시형태는 본 발명의 제2 양상에 따른 이중특이성 폴리펩타이드 또는 본 발명의 제3 양상에 따른 방법이되, 질환 또는 병태는 암이고, 선택적으로 개체는 인간이다.

[0374] 추가 실시형태에서, 상기 방법은 이중특이성 항체를 상기 기재한 바와 같이 전신으로 또는 국소로, 예컨대 종양 부위에서 또는 종양 배출 림프절 내로 투여하는 단계를 포함한다.

[0375] 암은 전립선암, 유방암, 결장직장암, 췌장암, 난소암, 폐암, 자궁경부암, 횡문근육종, 신경아세포종, 다발성 골수종, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 흑색종, 방광암, 위암, 두경부암, 간암, 피부암, 림프종 또는 교모세포종일 수 있다.

[0376] 본 발명의 제4 양상은 상기 기재한 바와 같이 본 발명의 제1 또는 제2 양상에 따른 이중특이성 폴리펩타이드의 적어도 하나의 폴리펩타이드 쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드이다.

[0377] 본 발명의 제5 양상은 본 발명의 제1 또는 제2 양상에 따른 이중특이성 폴리펩타이드 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 조성물이다.

[0378] 본 발명의 일 실시형태에서, 실시형태의 제1 또는 제2 양상에 따른 폴리펩타이드는 추가적인 치료 모이어티에 접합된다.

[0379] 본 발명의 제6 양상은 앞서 정의한 바와 같은 CD137에 특이적인 항체이다.

#### [0380] 본 발명의 실시형태

[0381] 본 발명의 실시형태는 다음의 단락에 기재되어 있다:

[0382] 1. CTLA-4와 OX40 둘 다에 특이적으로 결합할 수 있는 폴리펩타이드로서, 상기 폴리펩타이드는 B1 및 B2를 포함하되,

[0383] B1은 OX40에 특이적인 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고; 그리고

[0384] B2는 하기 i) 또는 ii)를 포함하거나 또는 이것으로 이루어진 CTLA-4에 특이적인 폴리펩타이드 결합 도메인인, 폴리펩타이드:

[0385] i) 서열번호 3의 아미노산 서열; 또는

[0386] ii) 야생형 인간 CD86보다 더 고친화도로 인간 CTLA-4에 결합된다면, 서열번호 3의 아미노산 서열과 비교할 때, 적어도 하나의 아미노산이 변화되는 아미노산 서열.

[0387] 2. 단락 1에 있어서, 상기 폴리펩타이드에 의해 특이적으로 결합된 CTLA-4는 영장류 또는 뮌린, 바람직하게는 인간, CTLA-4이고/이거나 폴리펩타이드에 의해 특이적으로 결합된 상기 OX40은 영장류, 바람직하게는 인간, OX40인, 폴리펩타이드.

[0388] 3. 단락 1 또는 2에 있어서, B1은 적어도 하나의 중쇄(H) 및/또는 적어도 하나의 경쇄(L)를 포함하고, B2는 상기 적어도 하나의 중쇄(H) 또는 적어도 하나의 경쇄(L)에 부착되는, 폴리펩타이드.

[0389] 4. 단락 3에 있어서, B1이 적어도 하나의 중쇄(H) 및 적어도 하나의 경쇄(L)를 포함하고, B2는 상기 중쇄 또는 상기 경쇄 중 하나에 부착되거나; 또는

[0390] B1이 2개의 동일한 중쇄(H) 및 2개의 동일한 경쇄(L)를 포함하고, B2는 중쇄 둘 다에 또는 경쇄 둘 다에 부착된, 폴리펩타이드.

[0391] 5. 단락 1 내지 단락 4 중 어느 하나에 있어서, N에서 C 방향으로 기재된, 다음의 식 중 임의의 하나에 따라 배열된 폴리펩타이드 쇄를 포함하거나 또는 이것으로 이루어진, 폴리펩타이드:

[0392] (A)  $L-(X)_n-B2$ ;

[0393] (B)  $B2-(X)_n-L$ ;

[0394] (C)  $B2-(X)_n-H$ ;

[0395] (D)  $H-(X)_n-B2$ ;



- [0396] 식 중, X는 링커이고, n은 0 또는 1이다.
- [0397] 6. 단락 5에 있어서, X는 아미노산 서열 SGGGSGGGGS(서열번호 47), SGGGSGGGGSAP(서열번호 48), NFSQP(서열번호 49), KRTVA(서열번호 50) 또는 (SG)<sub>m</sub>(m은 1 내지 7임)을 지니는 펩타이드인, 폴리펩타이드.
- [0398] 7. 단락 1 내지 단락 6 중 어느 하나에 있어서,  $50 \times 10^{-10}$  M,  $25 \times 10^{-10}$  M, 또는  $20 \times 10^{-10}$  M 미만의 K<sub>d</sub>로 인간 CD40에 결합하고/하거나  $60 \times 10^{-9}$  M,  $25 \times 10^{-9}$  M, 또는  $10 \times 10^{-9}$  M 미만의 K<sub>d</sub> 값으로 인간 CTLA-4에 결합하는, 폴리펩타이드.
- [0399] 8. 단락 1 내지 단락 7 중 어느 하나에 있어서, 효과기 T 세포, 바람직하게는 CD4<sup>+</sup> 효과기 T 세포의 활성 증가를 유도하되, 선택적으로 상기 증가는 별개의 분자로서 상기 T 세포에 투여되는 B1 및 B2의 조합에 의해 유도되는 효과기 T 세포 활성의 증가보다 적어도 1.5배, 4.5배 또는 7배 더 높은, 폴리펩타이드.
- [0400] 9. 단락 8에 있어서, T 세포 활성의 상기 증가는 T 세포에 의한 증식 및/또는 IL-2 생성의 증가인, 폴리펩타이드.
- [0401] 10. 단락 1 내지 단락 9 중 어느 하나에 있어서, B2 (ii)의 상기 아미노산 서열 내 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산은 서열번호 3의 아미노산 서열과 비교할 때 치환되고; 선택적으로 서열번호 3의 아미노산 서열에 비해서 삽입 또는 결실이 없는, 폴리펩타이드.
- [0402] 11. 단락 10에 있어서, 상기 제1 결합 도메인의 상기 아미노산 서열 내 상기 아미노산 치환 중 적어도 하나는 위치 122에 있되, 선택적으로 상기 아미노산 서열은 또한 위치 107, 121 및 125 중 적어도 하나에서 치환되는, 폴리펩타이드.
- [0403] 12. 단락 1 내지 단락 11 중 어느 하나에 있어서, 상기 B2의 아미노산 서열은 서열번호 8, 6, 7 및 9 내지 24 중 임의의 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진, 폴리펩타이드.
- [0404] 13. 단락 1 내지 단락 12 중 어느 하나에 있어서, B1은 B2와 독립적으로 존재할 때, 다음의 I 내지 III의 기능적 특징 중 적어도 하나를 나타내는, 폴리펩타이드:
- [0405] I.  $10 \times 10^{-10}$  M 미만, 더 바람직하게는  $5 \times 10^{-10}$  M 미만인 K<sub>D</sub> 값으로 인간 OX40에 결합;
- [0406] II. 유린 OX40에 결합하지 않음; 및
- [0407] III. 다른 인간 TNFR 슈퍼패밀리 구성원, 예를 들어 인간 CD137 또는 CD40에 결합하지 않음.
- [0408] 14. 단락 1 내지 단락 13 중 어느 하나에 있어서, B1은 다음의 (a) 내지 (f):
- [0409] (a) 8개의 아미노산의 길이이며, 공통서열: "G, F, T, F, G/Y/S, G/Y/S, Y/S, Y/S/A"를 포함하는, 중쇄 CDR1 서열;
- [0410] (b) 8개의 아미노산의 길이이며, 공통서열: "I, G/Y/S/T, G/S/Y, S/Y, G/S/Y, G/S/Y, G/S/Y, T"를 포함하는, 중쇄 CDR2 서열;
- [0411] (c) 9 내지 17개의 아미노산의 길이이며, 공통서열: "A, R, G/Y/S/H, G/Y/F/V/D, G/Y/P/F, -/H/S, -/N/D/H, -/Y/G, -/Y, -/Y, -/W/A/V, -/A/Y, -/D/A/Y/G/H/N, Y/S/W/A/T, L/M/I/F, D, Y"를 포함하는, 중쇄 CDR3 서열
- [0412] (d) 서열: "Q, S, I, S, S, Y"로 이루어진 경쇄 CDR1 서열;
- [0413] (e) 서열: "A, A, S"로 이루어진 경쇄 CDR2 서열;
- [0414] (f) 8 내지 10개의 아미노산의 길이이고, 공통서열: "Q, Q, S/Y/G, -/Y/H/G, -/S/Y/G/D, S/Y/G/D, S/Y/G/T, P/L, Y/S/H/L/F, T"를 포함하는 경쇄 CDR3 서열
- [0415]로부터 독립적으로 선택되는 임의의 1, 2, 3, 4, 5 또는 모두 6가지 특징을 포함하되;
- [0416] (c)의 상기 중쇄 CDR3 서열은 공통서열 "A, R, Y/H, D, Y, A/Y/G, S/W/A, M/L, D, Y"를 포함하는 바람직하게는 10개의 아미노산의 길이인 서열이거나, 또는 공통서열 "A, R, G/Y, V/F/Y, P, H, G/Y/H, Y, F/I, D, Y"를 포함하는 길이가 11개의 아미노산의 CDR3 서열이고; 그리고
- [0417] (f)의 상기 경쇄 CDR3 서열은 바람직하게는 서열 "Q, Q, S, Y, S, T, P, Y, T"로 이루어진, 폴리펩타이드.

- [0418] 15. 단락 1 내지 단락 14 중 어느 하나에 있어서, B1은 표 A(1)에 나타난 바와 같은 VH 서열의 모두 3개의 중쇄 CDR 서열 및/또는 표 A(2)에 나타난 바와 같은 VL 서열의 모두 3개의 경쇄 CDR 서열을 포함하거나, B1은 표 B에 나타난 바와 같은 중쇄 VH 서열 및/또는 경쇄 VL 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.
- [0419] 16. 단락 1 내지 단락 15 중 어느 하나에 있어서, B1은 공통서열 "A, R, G/Y, V/F/Y, P, H, G/Y/H, Y, F/I, D, Y"를 포함하는 11개의 아미노산의 길이인 중쇄 CDR3 서열; 및 서열번호 97의 경쇄 VL 서열(표 B에 나타난 바와 같은 1135)을 포함하되, 선택적으로 서열번호 97의 경쇄 VL 서열은 서열번호 129의 더 긴 서열의 부분(표 D에 나타난 바와 같은 1141)으로서 존재하는, 폴리펩타이드.
- [0420] 17. 단락 1 내지 단락 16 중 어느 하나에 있어서, B1은 인간 Fc 영역 또는 상기 영역의 변이체를 포함하되, 상기 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 영역, 바람직하게는 IgG1 또는 IgG4 영역인, 폴리펩타이드.
- [0421] 18. 단락 1 내지 단락 17 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 125 내지 134 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이루어지되, 상기 폴리펩타이드는 항체의 성분의 부분으로서 제공되는, 폴리펩타이드.
- [0422] 19. 단락 1 내지 단락 18 중 어느 하나에 있어서, 개체에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 방법에서 사용하기 위한, 폴리펩타이드.
- [0423] 20. 개체에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 개체에게 단락 1 내지 단락 19 중 어느 하나에 따른 폴리펩타이드를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0424] 21. 단락 19에 있어서, 또는 단락 20에 있어서, 상기 질환 또는 병태는 암이되, 선택적으로 상기 개체는 인간인, 폴리펩타이드 또는 방법.
- [0425] 22. 단락 21에 있어서, 상기 방법은 폴리펩타이드를 전신으로 또는 국소로, 예컨대 종양 부위에서 또는 종양 배출 림프절 내로 투여하는 단계를 포함하는, 폴리펩타이드 또는 방법.
- [0426] 23. 단락 21 또는 22에 있어서, 상기 암은 전립선암, 유방암, 결장직장암, 췌장암, 난소암, 폐암, 자궁경부암, 횡문근육종, 신경아세포종, 다발성 골수종, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 흑색종, 방광암, 위암, 두경부암, 간암, 피부암, 림프종 또는 교모세포종인, 폴리펩타이드 또는 방법.
- [0427] 24. 단락 1 내지 18 중 어느 하나에 따른 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리펩타이드.
- [0428] 25. 추가적인 치료적 모이어티에 접합된 단락 1 내지 18 중 어느 하나에 따른 폴리펩타이드.
- [0429] 26. 단락 1 내지 18 중 어느 하나에 따른 폴리펩타이드 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 조성물.
- [0430] 추가적인 별개의 실시형태가 다음의 단락에 기재된다:
- [0431] 1. 서로 직접적으로 또는 간접적으로 결합되는 OX40에 특이적으로 결합하는 항체(항-OX40 항체) 및 CD137에 특이적으로 결합하는 항체(항-CD137 항체)를 포함하는 이중특이성 항체.
- [0432] 2. 단락 1에 있어서, 특이적으로 결합되는 CD137은 영장류 또는 무린, 바람직하게는 인간 CD137이고/이거나 특이적으로 결합되는 OX40은 영장류, 바람직하게는 인간, OX40인, 이중특이성 항체.
- [0433] 3. 단락 1 또는 단락 2에 있어서,  $50 \times 10^{-10} \text{ M}$ ,  $25 \times 10^{-10} \text{ M}$ , 또는  $20 \times 10^{-10} \text{ M}$  미만의 Kd로 인간 OX40에 결합하고/하거나  $10 \times 10^{-9} \text{ M}$ ,  $4 \times 10^{-9} \text{ M}$ , 또는  $1.2 \times 10^{-9} \text{ M}$  미만의 Kd 값으로 인간인간 CD137에 결합하는, 이중특이성 항체.
- [0434] 4. 단락 1 내지 단락 3 중 어느 하나에 있어서, 효과기 T 세포 활성의 증가를 유도하되, 선택적으로 상기 증가는 별개의 분자로서 T 세포에 투여되는 대응하는 단일특이성 항체의 조합에 의해 유도되는 효과기 T 세포 활성의 증가보다 적어도 1.5배, 2배, 3배 또는 5배 더 높은, 이중특이성 항체.
- [0435] 5. 단락 4에 있어서, 상기 T 세포 활성의 증가는 T 세포에 의한 증식 및/또는 IL-2 생성 및/또는 IFN- $\gamma$  생성의 증가이되, 선택적으로 T 세포는 CD4+ 또는 CD8+ T 세포인, 이중특이성 항체.
- [0436] 6. 단락 1 내지 단락 5 중 어느 하나에 있어서, 항-OX40 항체 및 항-CD137 항체는 아미노산 서열 GGGGSGGGSGGGGS(서열번호 144), SGGGSGGGGS(서열번호 47), SGGGSGGGGSAP(서열번호 48), NFSQP(서열번호 49), KRTVA(서열번호 50) 또는 (SG) $_m$ ( $m = 1$  내지 7임)의 펩타이드인 링커를 통해 서로 간접적으로 결합되는, 이중특이성 항체.



- [0437] 7. 단락 1 내지 단락 6 중 어느 하나에 있어서, scFv-IgG 형식 이중특이성 항체인, 이중특이성 항체.
- [0438] 8. 단락 1 내지 단락 7 중 어느 하나에 있어서, 항-OX40 항체는 항-CD137 항체와 독립적으로 존재할 때 다음의 기능성 특징 중 적어도 하나를 나타내는, 이중특이성 항체:
- [0439] I.  $10 \times 10^{-10}$  M 미만, 더 바람직하게는  $5 \times 10^{-10}$  M 미만인  $K_D$  값으로 인간 OX40에 결합;
- [0440] II. 류틴 OX40에 결합하지 않음; 및
- [0441] III. 다른 인간 TNFR 슈퍼패밀리 구성원, 예를 들어 인간 CD137 또는 CD40에 결합하지 않음.
- [0442] 9. 단락 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-OX40 항체는 다음의 (a) 내지 (f):
- [0443] (a) 8개의 아미노산의 길이이며, 공통서열: "G, F, T, F, G/Y/S, G/Y/S, Y/S, Y/S/A"을 포함하는, 중쇄 CDR1 서열;
- [0444] (b) 8개의 아미노산의 길이이며, 공통서열: "I, G/Y/S/T, G/S/Y, S/Y, G/S/Y, G/S/Y, G/S/Y, T"를 포함하는, 중쇄 CDR2 서열;
- [0445] (c) 9 내지 17개의 아미노산의 길이이며, "A, R, G/Y/S/H, G/Y/F/V/D, G/Y/P/F, -/H/S, -/N/D/H, -/Y/G, -/Y, -/Y, -/W/A/V, -/A/Y, -/D/A/Y/G/H/N, Y/S/W/A/T, L/M/I/F, D, Y"의 공통서열을 포함하는, 중쇄 CDR3 서열,
- [0446] (d) 서열: "Q, S, I, S, S, Y"으로 이루어진 경쇄 CDR1 서열;
- [0447] (e) 서열: "A, A, S"로 이루어진 경쇄 CDR2 서열;
- [0448] (f) 8 내지 10개의 아미노산의 길이이며, 공통서열: "Q, Q, S/Y/G, -/Y/H/G, -/S/Y/G/D, S/Y/G/D, S/Y/G/T, P/L, Y/S/H/L/F, T"를 포함하는 경쇄 CDR3 서열
- [0449]로부터 독립적으로 선택되는 임의의 1, 2, 3, 4, 5 또는 모두 6가지의 특징을 포함하되,
- [0450] (c)의 상기 중쇄 CDR3 서열은 바람직하게는 공통서열 "A, R, Y/H, D, Y, A/Y/G, S/W/A, M/L, D, Y"을 포함하는 10개의 아미노산의 길이인 서열 또는 공통서열 "A, R, G/Y, V/F/Y, P, H, G/Y/H, Y, F/I, D, Y"를 포함하는 11개의 아미노산의 길이의 CDR3 서열이고; 그리고
- [0451] (f)의 상기 경쇄 CDR3 서열은 바람직하게는 서열 "Q, Q, S, Y, S, T, P, Y, T"로 이루어진, 이중특이성 항체.
- [0452] 10. 단락 1 내지 단락 9 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-OX40 항체는 표 A(1)에 나타난 바와 같은 VH 서열의 모두 3개의 중쇄 CDR 서열 및/또는 표 A(2)에 나타난 바와 같은 VL 서열의 모두 3개의 경쇄 CDR 서열을 포함하거나, 또는 상기 항-OX40 항체는 표 B에 나타난 바와 같은 중쇄 VH 서열 및/또는 경쇄 VL 서열을 포함하는, 이중특이성 항체.
- [0453] 11. 단락 1 내지 단락 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-OX40 항체는 공통서열 "A, R, G/Y, V/F/Y, P, H, G/Y/H, Y, F/I, D, Y"를 포함하는 11개의 아미노산의 길이의 중쇄 CDR3 서열; 및 서열번호 97의 경쇄 VL 서열(표 B에 나타난 바와 같은 1135)를 포함하되, 선택적으로 상기 서열번호 97의 경쇄 VL 서열은 서열번호 129의 더 긴 서열의 부분(표 D에 나타난 바와 같은 1141)으로서 존재하는, 이중특이성 항체.
- [0454] 12. 단락 1 내지 단락 11 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-OX40 항체는 항-CD137 항체와 독립적으로 존재할 때, OX40에 대한 결합에 대해 단락 8 내지 단락 11 중 임의의 하나에 나타난 바와 같은 항-OX40 항체와 경쟁하는, 이중특이성 항체.
- [0455] 13. 단락 1 내지 단락 12 중 어느 하나에 있어서, 항-CD137 항체는 항-OX40 항체와 독립적으로 존재할 때 다음의 기능적 특징 중 적어도 하나를 나타내는, 이중특이성 항체:
- [0456] I.  $2 \times 10^{-9}$  M 미만, 더 바람직하게는  $1.2 \times 10^{-9}$  M 미만인  $K_D$  값으로 인간 CD137에 대한 결합; 및
- [0457] II. 시험관내 CD8+ T 세포 활성의 증가를 야기하는 능력으로서, 선택적으로 상기 활성의 증가는 상기 T 세포에 의한 증식 및/또는 IL-2 생성 및/또는 IFN- $\gamma$  생성의 증가인, 능력.
- [0458] 14. 단락 1 내지 단락 13 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-CD137 항체는 표 I(1)의 제1 행 나타난 바와 같은 VH 서열의 모두 3개의 중쇄 CDR 서열 및/또는 표 I(2)의 제1 행에 나타난 바와 같은 VL 서열의 모두 3개의 경쇄 CDR 서열을 포함하거나, 또는 상기 항-CD137 항체는 표 H, 서열번호 177 내지 180에 나타난 바와 같은 중

쇄 VH 서열 및/또는 경쇄 VL 서열을 포함하는, 이중특이성 항체.

- [0459] 15. 단락 1 내지 단락 14 중 어느 하나에 있어서, 항-OX40 항체와 독립적으로 존재할 때 항-CD137 항체는 단락 14에 나타낸 바와 같은 항-CD137 항체와 CD137에 대한 결합에 대해 경쟁하는, 이중특이성 항체.
- [0460] 16. 단락 1 내지 단락 15 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-OX40 및/또는 항-CD137 항체는 인간 Fc 영역 또는 상기 영역의 변이체를 포함하되, 상기 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 영역, 바람직하게는 IgG1 또는 IgG4 영역인, 이중특이성 항체.
- [0461] 17. 단락 1 내지 단락 16 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161 또는 163 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 이중특이성 항체.
- [0462] 18. 단락 1 내지 단락 17 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 165, 167, 169, 171 또는 173 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 이중특이성 항체.
- [0463] 19. 단락 1 내지 단락 18 중 어느 하나에 있어서,
- [0464] - 서열번호 165, 및 서열번호: 149, 153, 159 및 163 중 임의의 하나; 또는
- [0465] - 서열번호 167 및 서열번호 151; 또는
- [0466] - 서열번호 169 및 서열번호 155; 또는
- [0467] - 서열번호 171 및 서열번호 157; 또는
- [0468] - 서열번호 173 및 서열번호 161의 아미노산 서열을 포함하는, 이중특이성 항체.
- [0469] 20. 개체에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 방법에서 사용하기 위한 단락 1 내지 단락 19 중 어느 하나에 따른 이중특이성 폴리펩타이드.
- [0470] 21. 개체에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 방법으로서, 개체에게 단락 1 내지 단락 20 중 어느 하나에 따른 이중특이성 폴리펩타이드를 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 방법.
- [0471] 22. 단락 20에 있어서, 또는 단락 21에 있어서, 상기 질환 또는 병태는 암이되, 선택적으로 상기 개체는 인간인, 이중특이성 항체 또는 방법.
- [0472] 23. 단락 22에 있어서, 상기 방법은 상기 이중특이성 항체를 전신으로 또는 국소로, 예컨대 종양 부위에서 또는 종양 배출 림프절 내로 이중특이성 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 이중특이성 항체 또는 방법.
- [0473] 24. 단락 22 또는 단락 23에 있어서, 상기 암은 전립선암, 유방암, 결장직장암, 췌장암, 난소암, 폐암, 자궁경부암, 횡문근육종, 신경아세포종, 다발성 골수종, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 흑색종, 방광암, 위암, 두경부암, 간암, 피부암, 림프종 또는 교모세포종인, 이중특이성 항체 또는 방법.
- [0474] 25. 단락 1 내지 20 중 어느 하나에 따른 이중특이성 항체의 적어도 하나의 폴리펩타이드쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.
- [0475] 26. 단락 1 내지 20 중 어느 하나에 따른 이중특이성 항체 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 조성물.
- [0476] 27. 단락 13 내지 15 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 CD137에 특이적인 항체.

### 도면의 간단한 설명

- [0477] 본 발명의 특정 양상을 구현하는 바람직한, 비제한적 예를 다음의 도면을 참고로 하여 이제 기재할 것이다:
- 도 1은 본 발명의 이중특이성 폴리펩타이드에 대한 예시적인 배열 구조의 개략적 표현을 도시한 도면. 항-OX40 항체 가변 도메인을 검정색으로 채우고; 불변 도메인을 흰색으로 채운다. CTLA-4 결합 도메인을 대각선으로 음영 표시한다.
- 도 2는 ELISA 결합 분석에 의해 결정된 바와 같은 본 발명의 폴리펩타이드의 CTLA-4 결합 도메인의 CTLA-4 결합 특성을 도시한 도면.
- 도 3은 ELISA 저해 분석에 의해 결정된 바와 같은 본 발명의 폴리펩타이드의 CTLA-4 결합 도메인의 CTLA-4 결합

특성을 도시한 도면.

도 4는 본 명세서에 개시된 인간 야생형 CD86 아미노산 서열의 개략적 표현을 도시한 도면. (A)는 N-말단 신호 서열(서열번호 3)이 없는 인간 CD86의 단량체 가용성 세포의 도메인의 아미노산 서열이고; (B)는 N-말단 신호 서열(서열번호 4)을 포함하는, 인간 야생형 CD86의 단량체 세포의 및 막관통 도메인의 아미노산 서열이며; (C)는 인간 CD86의 전장 아미노산 서열(젠뱅크 ABK41931.1; 서열번호 44)이다. A의 서열은 선택적으로 N 말단, 즉, 볼드체로 나타낸 위치 24 및 25에서 알라닌 및 프롤린을 결여할 수 있다. B 및 C의 신호 서열은 밑줄 표시한다. 아미노산 위치의 넘버링은 N 말단으로부터 출발해서 서열번호 4 및 44에 기반한다.

도 5는 본 발명의 폴리펩타이드의 CTLA-4 결합 도메인이 인간과 무린 CTLA-4 둘 다에 대해 유사한 규모의 결합 친화도를 가진다는 것을 보여주는 저해 ELISA의 결과를 도시하는 도면.

도 6은 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정되는 바와 같은 예시적인 항-OX40 항체에 대한 해리 속도 상수 대 결합 속도 상수의 플롯을 도시한 도면.

도 7은 유세포분석에 의해 측정되는 CHO 세포에 대해 과발현된 인간 OX40에 대한 예시적인 항-OX40 항체 결합을 도시한 도면.

도 8은 상이한 예시적 항-OX40 항체와 함께 시험관내에서 인큐베이션시킬 때 T 세포에 의한 IL-2 생성 수준을 도시한 도면. y-축은 시험 항체에 의한 IL-2 생성의 최고 값/기준 항체의 최고 값의 비이다. 적어도 4명의 공여자로부터의 평균 및 SEM 값을 나타낸다.

도 9는 개개 표적 OX40 및 CTLA4에 대한 예시적인 이중특이성 분자의 결합을 위한 ELISA 분석 결과를 도시한 도면.

도 10은 OX40과 CTLA4 둘 다에 대한 예시적인 이중특이성 분자 결합의 표면 플라즈몬 공명 분석 결과를 도시한 도면. 상이한 이중특이성 항체는 센서 위로 통과하였다(시작은 I로 표시함). 표면의 근처 포화에서, 완충제를 적용하고(II), 후속적으로 CTLA-4(III)를 실선으로 표시한 제2 결합상을 생성하는 센서 표면 위로 통과시켰다. 3분 후에, 완충제(IV)를 적용하고 나서, 다음의 해리상은 CTLA-4와 OX40 Ab 둘 다의 해리를 반영한다. 대조군으로서, CTLA-4가 없는 완충제만을 첨가하였고, 점선으로 표시하였다.

도 11은 OX40과 CTLA-4 둘 다에 동시에 예시적인 이중특이성 분자의 결합을 나타내는 ELISA 분석 결과를 도시한 도면.

도 12는 적정 시리즈에서 상이한 예시적인 이중특이성 분자와 함께 시험관내에서 인큐베이션시킬 때 T 세포에 의한 IL-2 생성 수준을 도시한 도면: A) 1164/1141 및 1166/1141 B) 1168/1141 및 1170/1263 C) 1514/1581 및 1520/1141 D) 1526/1585 및 1542/1141 또는 각각의 표적에 대한 두 대응하는 단일특이성 항체의 조합물(아이소타입 IgG 항체에 결합된 단클론성 OX40 항체 또는 CTLA-4-결합 도메인: 1756/1757). CD3(UCHT1) 및 CTLA-4(오렌시아(Orencia))로 코팅한 U-형 비조직 배양 처리된 96-웰 플레이트에서 상기 분석을 수행하였다. 4명의 공여자 중의 평균을 제시한다.

도 13은 1.49nM로 상이한 예시적인 이중특이성 분자 또는 각각의 표적에 대한 대응하는 단일특이성 항체의 조합물(아이소타입 항체에 결합된 a-OX40 mAbs 또는 CTLA-4-도메인: 1756/1757)과 함께 시험관내에서 인큐베이션시킬 때 T 세포에 의한 IL-2 생성 수준을 도시한 도면. CTLA-4(오렌시아)와 함께 또는 이것 없이(+ 또는 -로 표시함) 항-CD3(UCHT1)로 코팅한 U-형 비조직 배양 처리된 96-웰 플레이트에서 분석을 수행하였다. 4명의 공여자 중의 평균 및 SD를 제시한다.

도 14는 유세포분석기에 의해 측정한 CHO 세포 상에서 과발현된 인간 및 사이노몰거스 원숭이 CD137에 대한 예시적인 항-CD137 항체 1204/1205의 결합을 도시한 도면.

도 15는 CD8 T 세포 작용제 분석에서의 기준 항체 111/112에 비해 예시적인 항-CD137 항체 1204/1205의 IFN  $\gamma$  생성의 정규화된 자극 지수를 도시한 도면.

도 16은 하기 적정 시리즈에서 상이한 예시적인 이중특이성 분자와 함께 시험관내에서 인큐베이션시켰을 때 T 세포에 의한 IL-2 생성 수준을 도시한 도면: A) 1164/1135-1204/1205, B) 1166/1167-1204/1205, C) 1168/1135-1204/1205, D) 1170/1171-1204/1205, E) 1482/1483-1204/1205, F) 1520/1135-1204/1205, G) 1526/1527-1204/1205, H) 1542/1135-1204/1205; 또는 각각의 표적에 대한 두 대응하는 단일특이성 항체의 조합물. 아이소타입 대조군 1188/1187(IgG1)을 모든 실험에서 음성 대조군으로서 사용한다. 항-CD3 항체(UCHT1)로 코팅한 U-형

비조직 배양 처리 196-웰 플레이트에서 72시간 동안 세포를 배양시켰다. 2명의 공여자의 평균 IL-2 수준을 제시한다.

도 17은 각각의 표적에 대한 대응하는 단일특이성 항체(항-OX40 mAb 1164/1135 또는 mAb 항-CD137 1204/1205 또는 아이소타입 대조군 1188/1187(IgG1))에 비교하여, 예시적인 1nM에서 이중특이성 분자 1164/1135-1204/1205와 함께 시험관내에서 인큐베이션시켰을 때 말초 혈액 단핵구 세포에 의한 IL-2 생성 수준을 도시한 도면. 세포를 항-CD3 항체(UCHT1)로 코팅한 U-형 비조직 배양 처리된 96-웰 플레이트에서 48시간 동안 배양시켰다. 2명의 공여자의 평균 IL-2 수준을 제시한다.

도 18은 OX40과 CD137 둘 다에 대한 동시에 예시적인 이중특이성 분자의 결합을 나타내는 ELISA 분석 결과를 도시한 도면.

도 19는 본 발명의 이중특이성 항체에 대한 예시적인 형식 구조의 개략적 제시를 도시한 도면. 각각의 형식에서, 불변 영역은 밝은 회색으로 채워서 나타내고; 가변 중쇄 영역 VH1은 검정색과 흰색 체크무늬로 나타내며; 가변 경쇄 영역 VL1은 흰색으로 채워서 나타내고; 가변 중쇄 영역 VH2는 검정색으로 채워서 나타내며; 가변 경쇄 영역 VL2는 대각선으로 흰색으로서 나타낸다. OX40 결합 도메인(결합 도메인 1)은 전형적으로 채워진 흰색 도메인과 함께 검정색과 흰색 체크무늬 도메인의 쌍(VH1/VL1)으로서 나타내고; CD137 결합 도메인(결합 도메인 2)은 전형적으로 채워진 검정색 도메인 및 대각선 흰색 도메인의 쌍(VH2/VL2)으로서 나타낸다. 그러나, 나타낸 모든 형식에서, 결합 도메인 1 및 2는 전환될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 즉, OX40 결합 도메인은 CD137 도메인에 대해 이 도면에서 나타낸 위치에서 일어나며, 그 반대일 수 있다. 더 나아가, 결합 도메인 2는 상이하나 가변 중쇄 및 경쇄 순서로, 즉, VH2/VL2 또는 VL2/VH2 순서로 일어날 수 있다.

도 20은 세포 상에서 발현되고 유세포 분석에 의해 측정된 인간 CD137 및 사이노몰거스 CD137에 대한 상이한 CD137 항체의 결합을 도시한 도면.

도 21은 인간/마우스 CD137 키메라의 개요를 도시한 도면(마우스 서열 = 검정색 선, 인간 서열 = 흰색 선).

도 22는 예로부터의 결과가 CD137L 결합을 차단하는 능력을 평가한 것임을 도시한 도면. 100% 결합은 차단 없음을 반영한다. 100% 이하의 신호는 결합의 차단을 반영한다(좌측에서 우측으로의 항체 농도 0.25, 2.5 및 25 $\mu$ g/ml).

도 23은 IFN $\gamma$  방출에 의해 측정된 바와 같은 CD8 T 세포를 자극하는 단일특이성 CD137 항체의 능력을 도시한 도면.

도 24는 이중 ELISA로부터의 결과를 도시한 도면. CD137을 ELISA 웰에 코팅하고 나서, 이중특이성 항체를 상이한 농도로 첨가하였다. 바이오틴일화된 CTLA-4를 이용하여 결합을 검출하였다.

도 25는 1.5nM CD137-CTLA4 이중특이성 항체로 자극한 인간 CD8 양성 T 세포 또는 CTLA-4 결합만을 지니는 아이소타입 대조군으로부터 측정된 상청액 중의 IFN $\gamma$  수준을 도시한 도면. 상기 분석을 CTLA-4와 함께 또는 이 없이 CD3으로 코팅한 플레이트 상에서 수행하였다.

도 26은 CD137-CTLA4 이중특이성 항체로(상이한 농도에서) 자극한 인간 CD8 양성 T 세포 또는 CTLA-4 결합만을 지니는 아이소타입 대조군으로부터 측정된 상청액 중의 IFN $\gamma$  수준의 완전 희석 곡선을 도시한 도면. 상기 분석을 CTLA-4와 함께 CD3으로 코팅한 플레이트 상에서 수행하였다.

도 27은 CTLA-4 및 OX40을 표적화하는 예시적인 이중특이성 항체에 의해 유도된 ADCC에 비교하여, 단독으로 및 조합하여 단일특이성 CTLA-4(CTLA-4 결합 부분, 즉, 도메인을 갖는 대조군 IgG) 및 OX40(1166/1167) 결합 분자에 의한 상이한 농도에서 ADCC의 유도를 도시한 도면.

도 28. CTLA-4와 OX40을 둘 다 발현시키는 CHO 세포를 1166/1261, 또는 2개의 단일특이성 결합제 1166/1167(OX40 특이적 단클론성 항체) 및 CTLA-4 결합 부분을 갖는 대조군 IgG(단일특이성 CTLA4 결합 IgG 용합 단백질)(200nM 내지 0.0034nM), 다음에 PE-접합된 항-인간 IgG의 농도를 감소시키면서 염색하였다. 유세포 분석을 이용하여 형광을 검출하였다. '대조군 IgG'는 음성 아이소타입 대조군이다.

도 29. HEK-CTLA4 및 CHO-OX40을 PKH26 및 PKH67로 각각 염색하고 나서, 1166/1261 또는 2개의 단일특이성 OX40 및 CTLA-4 결합 분자의 조합물(1166/1167 및 CTLA-4 결합 부분을 지니는 대조군 IgG)과 함께 인큐베이션시켰다. 유세포분석(대표적인 실험)을 이용하여 이중-양성/음성 세포의 백분율을 정량화하였다.

도 30. 상이한 시점에 측정된 다음에 투여한 이중특이성 OX40-CTLA-4 항체 1166/1261 및 단일특이성 OX40 항체

1166/1167의 혈장 수준. 두 상이한 ELISA 방법(OX40을 웰 상에서 코팅하고, 항-Fc를 사용하여 결합을 검출한 ELISA-1, 및 OX40을 웰 상에서 코팅하고, 검출을 위해 바이오틴일화된 CTLA-4를 사용한 ELISA-2)을 사용하였다.

도 31. HT-29 결장 암종 세포( $4 \times 10^6$ )를 제0일에 우측 및 옆구리/등쪽에 피하로 접종하였다. 인간 PBMC 세포( $7 \times 10^6$ )를 동일한 날에 복강내로 투여하였다. 제6일, 제13일 및 제20일에 복강내 주사(667nmol/용량)에 의해 처리를 행하였다. N(마우스)=5/공여자, n(공여자=4)(HT29 반응자로부터 데이터를 모았다).

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0478] 서열번호 1은 인간 CTLA-4의 아미노산 서열(젠뱅크: AAD00698.1에 대응)이다.
- [0479] 서열번호 2는 인간 CD28의 아미노산 서열(젠뱅크: AAA51944.1에 대응)이다.
- [0480] 서열번호 3은 N 말단으로부터의 23개 아미노산 신호 서열을 제외한 인간 야생형 CD86의 단량체 세포외 도메인의 아미노산 서열이다.
- [0481] 서열번호 4는 N-말단 신호 서열을 포함하는 인간 야생형 CD86의 단량체 세포외 및 막관통 도메인의 아미노산 서열이다(도 4 참조). 본 명세서의 아미노산 위치의 모든 넘버링은 N 말단으로부터 시작해서 서열번호 4의 위치에 기반한다. 따라서, 서열번호 3의 N 말단에서 알라닌을 24로 넘버링한다.
- [0482] 서열번호 5는 피치(Peach) 등(Journal of Biological Chemistry 1995, vol 270(36), 21181-21187)에 개시된 인간 CD86의 세포외 도메인의 돌연변이체 형태의 아미노산 서열이다. 야생형 서열의 위치 79에서 H는 서열번호 5의 서열에 대한 대응하는 위치에서 A로 치환된다. 이 변화는 본 명세서에서 H79A로서 지칭된다. 본 명세서에서 언급되는 다른 아미노산 치환에 대해 동일한 명명법을 사용한다. 위치의 넘버링은 상기 약술한 바와 같은 서열번호 4에 기반한다.
- [0483] 서열번호: 6 내지 24는 본 발명의 특정 단백질의 아미노산 서열이다.
- [0484] 서열번호: 25 내지 43은 각각 서열번호 6 내지 24 각각의 아미노산 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열이다.
- [0485] 서열번호 44는 인간 CD86의 전장 아미노산 서열(젠뱅크: ABK41931.1에 대응)이다.
- [0486] 서열번호 45는 무린 CTLA-4의 아미노산 서열(UniProtKB/Swiss-Prot: P09793.1에 대응)이다.
- [0487] 서열번호 46은 무린 CD28의 아미노산 서열(젠뱅크: AAA37395.1에 대응)이다.
- [0488] 서열번호: 47 내지 50은 본 발명의 이중특이성 폴리펩타이드에서 사용될 수 있는 다양한 링커이다.
- [0489] 서열번호 51은 인간 OX40의 아미노산 서열(젠뱅크에 대응: NP\_003318.1)이다
- [0490] 서열번호: 52 내지 88은 본 명세서에 개시된 항-OX40 항체의 예시적인 CDR 서열이다.
- [0491] 서열번호: 89 내지 124는 본 명세서에 개시된 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 예시적인 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열이다.
- [0492] 서열번호: 125 내지 134는 본 명세서에 개시된 이중특이성 폴리펩타이드의 예시적인 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열이다.
- [0493] 서열번호 135는 예시적인 중쇄 불변 영역 아미노산 서열이다.
- [0494] 서열번호 136은 예시적인 경쇄 불변 영역 아미노산 서열이다.
- [0495] 서열번호 137은 힌지 영역(위치 108) 내 Ser으로부터 Pro으로 그리고 CH3 영역(위치 315) 내 His으로부터 Arg으로의 돌연변이를 지니는 예시적인 변형된 인간 중쇄 IgG4 불변 영역 서열이다. 돌연변이는 감소된 혈청 반감기 및 IgG4의 코어 힌지의 안정화를 초래하여 IgG4를 더 안정하게 만들고, Fab 아암 교환을 방지한다.
- [0496] 서열번호 138은 예시적인 야생형 인간 중쇄 IgG4 불변 영역 서열이다. 이는 서열번호 137의 돌연변이가 없는 서열이다.
- [0497] 서열번호 139는 힌지 영역(위치 108) 내 Ser의 Pro으로의 단일 돌연변이를 지니는 예시적인 변형된 인간 중쇄 IgG4 불변 영역 서열이다. 돌연변이는 IgG4의 코어 힌지의 안정화를 초래하여 IgG4를 더 안정하게 만들고, Fab



아암 교환을 방지한다.

- [0498] 서열번호 140은 서열번호 137의 IgG4 불변 영역을 암호화하는 예시적인 cDNA 서열(즉, 인트론 결여)이다.
- [0499] 서열번호 141은 서열번호 137의 IgG4 불변 영역을 암호화하는 예시적인 게놈 DNA 서열(즉, 인트론 도입)이다.
- [0500] 서열번호 142는 서열번호 138의 IgG4 불변 영역을 암호화하는 예시적인 cDNA 서열(즉, 인트론 결여)이다.
- [0501] 서열번호 143은 서열번호 138의 IgG4 불변 영역을 암호화하는 예시적인 게놈 DNA 서열(즉, 인트론을 포함)이다.
- [0502] 서열번호 144는 본 발명의 이중특이성 폴리펩타이드에서 사용될 수 있는 링커이다.
- [0503] 서열번호: 145 및 146은 각각 서열번호 135의 IgG1 불변 영역을 암호화하는 예시적인 cDNA 및 게놈 DNA 서열이다.
- [0504] 서열번호: 147은 서열번호 136의 경쇄 카파 영역을 암호화하는 예시적인 DNA 서열이다.
- [0505] 서열번호 148은 인간 CD137의 아미노산 서열(젠뱅크에 대응: AAH06196.1)이다.
- [0506] 서열번호: 149 내지 174는 본 명세서에 개시된 예시적인 이중특이성 항체의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열이다.
- [0507] 서열번호 175는 서열번호 139의 IgG4 영역을 암호화하는 예시적인 cDNA 서열(즉, 인트론 결여)이다.
- [0508] 서열번호 176은 서열번호 139의 IgG4 영역을 암호화하는 예시적인 게놈 DNA 서열(즉, 인트론 포함)이다.
- [0509] 서열번호: 177 내지 196은 본 명세서에 개시된 항-CD137 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 예시적인 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열이다.
- [0510] 서열번호: 197 내지 206은 본 발명의 예시적인 이중특이성 폴리펩타이드이다.
- [0511] 서열번호 207 내지 226은 CD137 결합 도메인에 대한 예시적인 CDR 서열(서열번호 80 및 81에서와 같음)에 대응한다
- [0512] 표(서열)

표 A(1) - 예시적인 중쇄 CDR 서열 (OX40 항체)

VH 번호	서열	H CDR1	서열	H CDR2	서열	H CDR3
1166	52	GFTFGGY	60	ISGSGGST	69	ARYDYASMDY
1170		As 1166	61	IPGSGGST	70	ARYDYYWMDY
1164	53	GFTFYGSS	62	IYSSGGYT	71	ARGVPHGYFDY
1168	54	GFTFSGSS	63	ISYYGGYT	72	ARYFPHYFDY
1482	55	GFTFSSYA	64	ISYYSGYT	73	ARGYGYLDY
1490		As 1482		As 1168	74	ARYYPHHYIDY
1514	56	GFTFGYYY	65	ISSYGSYT	75	ARSGYSNWANSFDY
1520		As 1482		As 1166	76	ARYYYSHGYVYGTLDY
1524	57	GFTFGSYY	66	IGSYGYT	77	ARHDYGALDY
1526	58	GFTFSGYS	67	IGSYGYT	78	ARYYFHDYAAYSLDY
1542	59	GFTFGSSS	68	IGYYSYSTS	79	ARGYPHHYFDY

표 A(2) - 예시적인 경쇄 CDR 서열 (OX40 항체)

VL 번호	서열	L CDR1	서열	L CDR2	서열	L CDR3
1167	80	QSISSY	81	AAS	82	QQYYWYGLST
1171		As 1167		As 1167	83	QQGHGSYPHT
1135		As 1167		As 1167	84	QQSYSTPYT
1483		As 1167		As 1167	85	QQYGSLLT
1515		As 1167		As 1167	86	QQGDYTLFT
1525		As 1167		As 1167	87	QQYGPSGLFT
1527		As 1167		As 1167	88	QQYGSDSLLT

[0513]

표 B - 예시적인 서열 (OX40 항체)

서열 번호	쇄 번호	유형	서열
89	1167, 경쇄 VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYYWYGLSTF GQGTKLEIK
90	1167, 경쇄 VL	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGAGCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCAT CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCA GTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCT CACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGTACTACTGGTAC GGTCTGTCCACTTTTGCCAGGGGACCAAGC TGGAGATCAAA
91	1166, 중쇄 VH	aa	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGGY YMSWVRQAPGKLEWVSAISGSGGSTYYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARYDYASMDYWGQGTLVTVSS
92	1166, 중쇄 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGC TTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCT CCTGTGCAGCCAGCGGATTACCTTTGGTGG TACTACATGTCTTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTA GTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTATGCAGA CTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGT GACAATCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAT GAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGT ATATTATTGTGCGCGCTACGACTACGCTTCTA TGGACTATTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAC CGTCTCCTCA
93	1171, 경쇄 VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGHGSPHTF GQGTKLEIK
94	1171, 경쇄 VL	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGAGCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCAT CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCA GTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCT CACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGGGTCATGGTTCT TACCCGCACACTTTTGCCAGGGGACCAAGC TGGAGATCAAA

[0514]

95	1170, 중쇄 VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGGY YMSWVRQAPGKLEWVSYPGSGGSTYYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARYDYYWMDYWGQGLTVTVSS
96	1170, 중쇄 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGAGGC TTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCT CCTGTGCAGCCAGCGGATTACCTTTGGTGG TACTACATGTCTTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATACATT CTGGTTCTGGTGGTTCTACATACTATGCAGAC TCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTG ACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATG AACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTAT ATTATTGTGCGCGCTACGACTACTACTGGATG GACTATTGGGGCCAGGAACCCTGGTCACC GTCTCCTCA
97	1135, 경쇄 VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFLTISLQPEDFATYYCQSYSTPYTFG QGKLEIK
98	1135, 경쇄 VL	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGAGCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCAT CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCA GTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCT CACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGAGTTACAGTACC CCTTATACTTTTGCCAGGGGACCAAGCTGG AGATCAAA
99	1164, 중쇄 VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYGS SMYWVRQAPGKLEWVSIGIYSSGGYTSYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGVPHGYFDYWGQGLTVTVSS
100	1164, 중쇄 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGAGGC TTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCT CCTGTGCAGCCAGCGGATTACCTTTTACGG TTCTTCTATGTACTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTT ACTCTTCTGGTGGTTACACATCTTATGCAGAC TCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTG ACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATG AACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTAT ATTATTGTGCGCGCGGTGTTCTCATGGTTAC TTTGACTATTGGGGCCAGGAACCCTGGTCA CCGTCTCCTCA
101	1168, 중쇄 VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGS SMWVRQAPGKLEWVSSISYYGGYTYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARYFPHYFFDYWGQGLTVTVSS

[0515]



102	1168, 중쇄 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGC TTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCT CCTGTGCAGCCAGCGGATTACCTTTAGTGG TTCTTCTATGTCTTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCTATTT CTTACTACGGTGGTTACACATACTATGCAGAC TCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTG ACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATG AACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTAT ATTATTGTGCGCGCTACTTCCCGCATTACTAC TTTGA CTATTGGGGCCAGGGAACCTGGTCA CCGTCTCCTCA
103	1483, 경쇄 VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFLTISLQPEDFATYYCQYGSLLTFGQ GTKLEIK
104	1483, 경쇄 VL	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGAGCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCAT CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCA GTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCT CACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGTACGGTTCTCTG CTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGA TCAAA
105	1482, 중쇄 VH	aa	EVQLLES GGGVLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLEWVS YISYYSGYTY ADSV KGRFTISRDN SKNTLYQMNSLRAEDTAVYYCA RGYGYLDYWGQGLTVTVSS
106	1482, 중쇄 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGC TTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCT CCTGTGCAGCCAGCGGATTACCTTTAGCAG CTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATACATTT CTTACTACTCTGGTTACACATACTATGCAGAC TCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTG ACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATG AACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTAT ATTATTGTGCGCGCGGTTACGGTTACTTGGA CTATTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTC TCCTCA
107	1490, 중쇄 VH	aa	EVQLLES GGGVLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLEWVS GISYYGGYTY ADS VKGRFTISRDN SKNTLYQMNSLRAEDTAVYYC ARYYPHHYIDYWGQGLTVTVSS

[0516]

108	1490, 중쇄 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGC TTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCT CCTGTGCAGCCAGCGGATTACCTTTAGCAG CTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTT CTTACTACGGTGGTTACACATACTATGCAGAC TCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTG ACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATG AACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTAT ATTATTGTGCGCGCTACTACCCGCATCATTAC ATTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCA CCGTCTCCTCA
109	1515, 경쇄 VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFLTIISSLQPEDFATYYCQQGDYLTFTFG QGTKLEIK
110	1515, 경쇄 VL	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGAGCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCAT CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCA GTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCT CACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGGGTGATTACACT CTGTTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGG AGATCAAA
111	1514, 중쇄 VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGYY YMSWVRQAPGKGLEWVSGISSYGSYTYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSGYSNWANSFDYWQGGLTVTVSS
112	1514, 중쇄 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGC TTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCT CCTGTGCAGCCAGCGGATTACCTTTGGTTA CTACTACATGTCTTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTT CTTCTTACGGTAGTTACACATACTATGCAGAC TCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTG ACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATG AACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTAT ATTATTGTGCGCGCTCTGGTTACTCTAACTGG GCTAACTCTTTTGACTATTGGGGCCAGGGAA CCCTGGTCACCGTCTCCTCA
113	1520, 중쇄 VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARYYYSHGYVYGTLDYWQGGLTVTVSS

[0517]



114	1520, 중쇄 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGC TTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCT CCTGTGCAGCCAGCGGATTCACCTTTAGCAG CTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTA GTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTATGCAGA CTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGT GACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAT GAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGT ATATTATTGTGCGCGCTACTACTACTCTCATG GTTACTACGTTTACGGTACTTTGGACTATTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
115	1525, 경쇄 VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFLTITSLQPEDFATYYCQYGPSGLFTF GQGTKLEIK
116	1525, 경쇄 VL	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGAGCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCAT CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCA GTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCT CACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGTACGGTCCGTCT GGTCTGTTCACTTTTGCCAGGGGACCAAGC TGGAGATCAAA
117	1524, 중쇄 VH	aa	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSY YMGWVRQAPGKGLEWVSSIGSYGYTYADSD VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARHDY GALDYWGQGLTVTVSS
118	1524, 중쇄 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGC TTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCT CCTGTGCAGCCAGCGGATTCACCTTTGGTTC TACTACATGGGTTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCTATTG GTTCTTACTACGGTTACACATACTATGCAGAC TCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTG ACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATG AACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTAT ATTATTGTGCGCGCCATGACTACGGTGCTTT GGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAC CGTCTCCTCA
119	1527, 경쇄 VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFLTITSLQPEDFATYYCQYGSDSLTF GQGTKLEIK

[0518]

120	1527, 경쇄 VL	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGAGCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCAT CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCA GTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCT CACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGTACGGTTCTGAT TCTCTGCTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGC TGGAGATCAAA
121	1526, 중쇄 VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGY SMYWVRQAPGKGLEWVSGIGYSYGYTYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARYYFHDYAAYSLDYWGQGLTVTVSS
122	1526, 중쇄 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGAGGC TTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCT CCTGTGCAGCCAGCGGATTCACCTTTTCTGG TACTCTATGTA CTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATT GGTTACTCTGGTTACGGTACATACTATGCAGA CTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGT GACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAT GAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGT ATATTATTGTGCGCGCTACTACTTCCATGACT ACGCTGCTTACTCTTTGGACTATTGGGGCCA GGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
123	1542, 중쇄 VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSS SMYWVRQAPGKGLEWVSGIGYYSYSTSYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGYPHHYFDYWGQGLTVTVSS
124	1542, 중쇄 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGAGGC TTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCT CCTGTGCAGCCAGCGGATTCACCTTTGGTTC TTCTTCTATGTA CTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATT GGTTACTACTCTTACTCTACATCTTATGCAGA CTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGT GACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAT GAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGT ATATTATTGTGCGCGCGGTTACCCGCATCATT ACTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGT CACCGTCTCCTCA

[0519]

표 C - 인간 CD86 도메인의 예시적인 변이체

서열 번호.	표기	서열
6	900	LKIQAYFNETADLPCQFANSQNSLSELVFWQDQENLVNEVYL GKEKFDSDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHK KPSGLVKIHEMNSELSVLA
7	901	LKIQAYFNETADLPCQFANSQNLTLSELVFWQDQENLVNEVYL GKEKFDSDVHSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHKKP TGMIKIHEMNSELSVLT
8	904	LKIQAYFNETADLPCQFANSQNSLSELVFWQDQENLVNEVYL KERFSDVSDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHKKP SGMVKIHQMDSELSVLA
9	906	LKIQAYINETADLPCQFANSQNSLSELVFWQDQENLVNEVYL KERFSDVSDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGYQCIIHHKKP TGLVKIHEMNSELSVLA
10	907	LKIQAYFNETADLPCQFANSQNSLSELVFWQDQENLVNEVYL GKEKFDSDVHSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKK PTGMIKIHEMNSELSVLA
11	908	LKIQAYFNETADLPCQFANSQNSLSELVFWQDQENLVNEVYL GKEKFDSDVHSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHKK PTGMVKIHEMNSELSVLA
12	910	LKIQAYFNETADLPCQFANSQNSLSELVFWQDQENLVNEVYL GKEKFDSDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHKK PTGMVKIHEMNSELSVLA
13	915	LKIQAYFNETADLPCQFANSQNSLSELVFWQDQENLVNEVYL GKEKFDSDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGYQCIIHHKKP SGLIKIHQMDSELSVLA
14	938	LKIQAYFNETADLPCQFANSQNSLSELVFWQDQENLVNEVYL GKEKFDSDVHSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHKKP TGMVKIHQMDSELSVLA
15	1038	APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNSLSELVFWQDQENLVNEVY LGKEKFDSDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHK KPTGMVKIHEMNSELSVLA
16	1039	APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNSLSELVFWQDQENLVNEVY LGKEKFDSDVSSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHK KPSGMVKIHQMDSELSVLA
17	1040	APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNSLSELVFWQDQENLVNEVY LGKERFSDVSDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGRYQCIIHH KKPTGMINIHQMDSELSVLA
18	1041	APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNSLSELVFWQDQENLVNEVY LGKEKFDSDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHK KPTGLVKIHEMNSELSVLA
19	1042	APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNSLSELVFWQDQENLVNEVY LGKEIFSDVSSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHK PSGMVKIHQMDSELSVLA
20	1043	APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNSLSELVFWQDQENLVNEVY LGKEKFDSDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHK KPTGMVKIHEMNSELSVLA
21	1044	APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNLTLSELVFWQDQENLVNEVY LGKEKFDSDVSSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHK KPTGMVKIHEMNSELSVLA

[0520]

22	1045	APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNLTLSELVFWQDQENLVNEVY LGKEKFDSDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHK KPTGLVKIHEMNSELSVLA
23	1046	APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNSLSELVFWQDQENLVNEVY LGKEKFDSDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIEDKGIYQCIIHH KKPSGMVKIHQMDSELSVLA
24	1047	APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNSLSELVFWQDQENLVNEVY LGKEKFDSDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHK KPTGLVKIHEMNSELSVLA

[0521]



표 D - OX40 및 CTLA-4에 대한 예시적인 폴리펩타이드

서열 번호.	표기	유형	서열
125	1261 = 1167 경쇄 VL(불변 카파서열, 링커 (밑줄) 및 CD86 돌연변이체 1040 )	aa	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYYWYGLSTF GGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQLSSPVTKSFNRGECSGGGGSGGGGSAPL KIQAYFNETADLPCQFANSQNLSELVFWQD QENLVLNEVYLGERFDSVDSKYMGRTSFDS SWTLRLHNLQIKDKGRYQCIIHHKPTGMINIHQ MNELSVLA</p> <p>경쇄는 바람직하게는 1166 VH 서열을 포함하는 중쇄와 조립된다</p> <p>따라서, 완전한 분자는 1166/1261 로 표기될 수 있다</p>
126	1261 = 1267 경쇄 VL(불변 카파서열, 링커 및 CD86 돌연변이체 1040 )	nt	<p>GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGAGCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCAT CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCATCACGTTTCA GTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCT CACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGTACTACTGGTAC GGTCTGTCCACTTTTGCCAGGGGACCAAGC TGGAGATCAAACgtgagtcgtacgtagcaagcttgatc gaattctaaactctgagggggtcgatgacgtggccattcttgct aaagcattgagttactgcaaggctcagaaaagcatgcaaagccct cagaatggctgcaaagagctccaacaaaacaattagaactttatt aagggaatagggggaagctaggaagaaactcaaacatcaaga tttaataacgctcttggtctccttgctataattatctgggataagcatg ctgtttctgtctgccctaactgccctgtgattatccgcaacaca cacccaagggcagaacttggtacttaaacaccatcctgttgctctt tcctcagGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC TCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCT GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGTAGCGGAGGAGGAGGAAG CGGAGGAGGAGGAAGCGCCCCCTCAAAAT CCAAGCGTACTTCAACGAACTGCAGACTTA</p>

[0522]

			CCGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGA GCCTGAGCGAACTGGTGGTTTTCTGGCAGGA TCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTAT CTGGGCAAAGAGCGGTTTCGACAGCGTGGAC AGCAAGTATATGGGCCGCACCAGCTTTGATA GCGACAGCTGGACCCCTGCGTCTGCACAATCT GCAAATCAAAGATAAGGGTAGGTACCAAGTGC ATTATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTATGA TTAATATTCACCAAATGAACCTCCGAGTTGTCT GTCCTGGCG
127	1263= 1171 경쇄 VL(불변 카파서열, 링커 (밀줄) 및 CD86 돌연변이체 1040 )	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQGHGSYPHTF GQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGECSSGGGSSGGGGSAPL KIQAYFNETADLPCQFANSQNLSELVFWQD QENLVLNEVYLGKERFDSVDSKYMGRTSFSDSD SWTLRLHNLQIKDKGRYQCIIHKKPTGMINIHQ MNELSVLA  경쇄는 바람직하게는 1170 VH 서열을 포함하는 중쇄와 조립된다  따라서, 완전한 분자는 1170/1263 으로 표기될 수 있다.
128	1263= 1171 경쇄 VL(불변 카파서열, 링커 및 CD86 돌연변이체 1040 )	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGAGCGCATCTGTAGGAGACCGCGTACCAT CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCA GTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCT CACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGGGTCATGGTTCT TACCCGCACACTTTTGCCAGGGGACCAAGC TGGAGATCAAACGtgagtcgtacgtagcaagcttgatac gaattctaaactctgaggggtcgatgacgtggcattcttgct aaagcattgagtttactgcaaggtcagaaaagcatgcaaagccct cagaatggctgcaaagagctccaacaaaacaatttagaacttatt aaggaataggggaagctaggaagaaactcaaacatcaaga tttaaatagcctcttggtctcctgctataattatctgggataagcatg ctgtttctgtctgtccctaactgcccgtgtgattatccgcaacaaca cacccaagggcagaactttgtacttaaacaccatcctgtttgctctt tcctcagGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC TCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA

[0523]



			AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCT GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC AAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGTAGCGGAGGAGGAGGAAG CGGAGGAGGAGGAAGCGCCCCCTCAAAAT CCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTA CCGTGTCAGTTTGCCAATTCGAGAATCTGA GCCTGAGCGAACTGGTGGTTTTCTGGCAGGA TCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTAT CTGGGCAAAGAGCGGTTTCGACAGCGTGGAC AGCAAGTATATGGGCCGACCAGCTTTGATA GCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCT GCAAATCAAAGATAAGGGTAGGTACCAAGTGC ATTATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTATGA TTAATATTCACCAAATGAACTCCGAGTTGTCT GTCCTGGCG
129	1141= 1135 경쇄 VL(불변 카파서열, 링커 (밀줄) 및 CD86 돌연변이체 1040 )	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYSTPYTFG QGTELEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECSGGGGSGGGGSAPLKI QAYFNETADLPCQFANSQNLSSELVFWQDQ ENLVLNEVYLGKERFDSVDSKYMGRTSFDS WTLRLHNLQIKDKGRYQCIIHHKKPTGMINIHQM NSELSVLA  경쇄는 바람직하게는 1164, 1168, 1520, 또는 1542 VH 서열을 포함하는 중쇄와 조립된다  따라서, 완전한 분자는 1164/1141, 1168/1141, 1520/1141 또는 1542/1141 로 표기될 수 있다.

[0524]

130	1141= 1135 경쇄 VL(불변 카파서열, 링커 및 CD86 돌연변이체 1040 )	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGAGCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCAT CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCA GTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCT CACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGAGTTACAGTACC CCTTATACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGG AGATCAAACgtgagtcgtacgtagcaagctgatatgaatt ctaaactctgagggggtcggtgacgtggccattcttgcctaaag cattgagttagtcaaggtcagaaaagcatgcaagccctcaga atggctgcaaagagctccaacaaaacaatttagaactttattaagg aatagggggaagctaggaagaaactcaaacatcaagattttaa atacgcttcttggtctccttgctataattatctgggataagcatgctgtt tctgtctgtccctaacatgccctgtgattatccgcaacaacacacc caagggcagaactttgtactaaacaccatcctgttctcttctcctc agGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGG AACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACT TCTATCCCAGAGAGGCCAAAAGTACAGTGGA GGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAG GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCAACAAAGAGCTTCAACA GGGGAGAGTGTAGCGGAGGAGGAGGAAGCG GAGGAGGAGGAAGCGCCCCCTCAAATCC AAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTACC GTGTCAGTTTGCCAATTGCGAGAATCTGAGC CTGAGCGAACTGGTGGTTTTCTGGCAGGATC AGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCT GGGCAAAGAGCGGTTGACAGCGTGGACAG CAAGTATATGGGCCGACACAGCTTTGATAGC GACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGC AAATCAAAGATAAGGGTAGGTACCAAGTGCATT ATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTATGATTA ATATTCACCAAATGAACTCCGAGTTGTCTGTC CTGGCG
131	1581= 1515 경쇄 VL(불변 카파서열, 링커 (밀줄) 및 CD86 돌연변이체 1040	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGDYTLFTFG QGTLKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECSSGGGSGGGGSAPLKI QAYFNETADLPCQFANSQNLSELVFWQDQ ENLVLNEVYLGKERFDSVDSKYMGRTSFDS WTLRLHNLQIKDKGRYQCIIHHKKPTGMINIHQM NSELSVLA

[0525]

			<p>경쇄는 바람직하게는 1514 VH 서열을 포함하는 중쇄와 조립된다</p> <p>따라서, 완전한 분자는 1514/1581 로 표기될 수 있다.</p>
132	1581= 1515 경쇄 VL(불변 카파서열, 링커 및 CD86 돌연변이체 1040 )	nt	<p>GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGAGCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCAT CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCA GTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCT CACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGGGTGATTACACT CTGTTCACTTTTGCCAGGGGACCAAGCTGG AGATCAAACgtgagtcgtacgctagcaagcttgatcgaatt ctaaactctgaggggtcggatgacgtggccattcttgctaaag cattgagtttactgcaaggtcagaaaagcatgcaagccctcaga atggctgcaaagagctccaacaaaacaattagaactttaagg aatagggggaagctaggaagaactcaaacatcaagatttaa atacgtctctgtctcctgctataattatctgggataagcatgctgtt tctgtctgtccctaacatgccctgtgattatccgcaaacacacacc caagggcagaactttgtacttaaacaccatcctgttctcttctc agGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGG AACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACT TCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAA GGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAG GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGGAGAGTGTAGCGGAGGAGGAGGAAGCG GAGGAGGAGGAAGCGCCCCCTCAAAATCC AAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTACC GTGTCAGTTTGCCAATTCGAGAATCTGAGC CTGAGCGAACTGGTGGTTTTCTGGCAGGATC AGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCT GGGCAAAGAGCGGTTGACAGCGTGGACAG CAAGTATATGGGCCGCACCAGCTTTGATAGC GACAGCTGGACCTGCGTCTGCACAACTCTGC AAATCAAAGATAAGGGTAGGTACCAAGTGCATT ATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTATGATTA ATATTCACCAAATGAACTCCGAGTTGTCTGTC CTGGCG</p>

[0526]

133	1585= 1527 경쇄 VL(불변 카파서열, 링커 (밑줄) 및 CD86 돌연변이체 1040 )	aa	<p>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYGSDSLLTF GQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC<u>SGGGGSGGGGSAPL</u> KIQAYFNETADLPCQFANSQNLSELVFWQD QENLVLENYLGERFDSVDSKYMGRTSFSDSD SWTLRLHNLQIKDKGRYQCIIHHKKPTGMINIHQ MNSELSVLA</p> <p>경쇄는 바람직하게는 1526 VH 서열을 포함하는 중쇄와 조립된다</p> <p>따라서, 완전한 분자는 1526/1585 로 표기될 수 있다.</p>
134	1585= 1527 경쇄 VL(불변 카파서열, 링커 및 CD86 돌연변이체 1040 )	nt	<p>GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGAGCGCATCTGTAGGAGACCGCGTACCAT CACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCA GTGGCAGTGGGAAGCGGGACAGATTTCACTCT CACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGTACGGTTCTGAT TCTCTGCTCACTTTTGCCAGGGGACCAAGC TGGAGATCAAACTgtgagtcgtacgtagcaagcttgatc gaattctaaactctgaggggtcggatgacgtggccattcttgcct aaagcattgagttactgcaaggtcagaaaagcatgcaagccct cagaatggctgcaagagctccaacaaaacaattagaacttatt aagggaataggggaagctaggaagaaactcaaacatcaaga tttaaatacgtctctgtctcctgtctataattatctgggataagcatg ctgtttctgtctgtccctaacatgccctgtgattatccgcaacaaca cacccaagggcagaacttgtacttaaacaccatcctgttgcctct tcctcagGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC TCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCT GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC AAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGTAGCGGAGGAGGAGGAAG CGGAGGAGGAGGAAGCGCCCCCTCAAAAT CCAAGCGTACTTCAACGAACTGCAGACTTA CCGTGTCAAGTTGCCAATTCGAGAATCTGA GCCTGAGCGAACTGGTGGTTTTCTGGCAGGA TCAGGAGAACCTGTTCTGAACGAAGTCTAT CTGGGCAAAGAGCGGTTTCGACAGCGTGGAC</p>

[0527]

			<p>AGCAAGTATATGGGCCGCACCAGCTTTGATA GCGACAGCTGGACCTGCGTCTGCACAACTCT GCAATCAAAGATAAGGGTAGGTACCAAGTGC ATTATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTATGA TTAATATTACCAAAATGAATCCGAGTTGTCT GTCCTGGCG</p>
--	--	--	--

[0528]



표 E- B2 예시적인 폴리뉴클레오타이드 암호화 B2 - CTLA-4

서열 번호		
25	900	CTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTACCGTG TCAGTTTGCCAATTTCGCAGAATCAAAGCCTGAGCGAACTGGTG GTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTA TCTGGGCAAAGAGAAATTCGACAGCGTGGACAGCAAGTATATG GGCCGCACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGC ACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTATCTACCAAGTGCCTGATC CACCATAAGAAGCCGAGCGGTCTGGTGAAGATTCACGAGATGA ACTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
26	901	CTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTACCGTG TCAGTTTGCCAATTTCGCAGAATCTGACCCTGAGCGAACTGGTG GTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTA TCTGGGCAAAGAGAAATTCGACAGCGTGCATAGCAAGTATATG GGCCGCACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGC ACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTATCTACCAAGTGCCTGATC CACCATAAGAAGCCGACGGGTATGATTAAGATTCACGAGATGAA CTCCGAGTTGTCTGTCCTGACC
27	904	CTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTACCGTG TCAGTTTGCCAATTTCGCAGAATCAAAGCCTGAGCGAACTGATCG TTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTAT CTGGGCAAAGAGCGGTTTCGACGCCGTGGACAGCAAGTATATGG GCCGCACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCA CAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTATCTACCAAGTGCATTATCC ACCATAAGAAGCCGAGCGGTATGGTGAAGATTCACCAAATGGA CTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
28	906	CTCAAAATCCAAGCGTACATCAACGAAACTGCAGACTTACCGTG TCAGTTTGCCAATTTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAACTGGTG GTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTA TCTGGGCAAAGAGCGGTTTCGACAGCGTGGACAGCAAGTATATG GGCCGCACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGC ACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTTTCTACCAAGTGCATTATC CACCATAAGAAGCCGACGGGTCTGGTGAAGATTCACGAGATGA ACTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
29	907	CTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTACCGTG TCAGTTTGCCAATTTCGCAGAATCAAAGCCTGAGCGAACTGGTG GTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTA TCTGGGCAAAGAGAAATTCGACAGCGTGCATAGCAAGTATATG GGCCGCACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGC ACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTCTGTACCAAGTGCATTATC CACCATAAGAAGCCGACGGGTATGATTAAGATTCACGAGATGAA CTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG

[0529]



30	908	CTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTACCGTG TCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCAAAGCCTGAGCGAACTGGTG GTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTA TCTGGGCAAAGAGAAAATTCGACAGCGTGCATAGCAAGTATATG GGCCGCACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGC ACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTATCTACCAAGTGCATTATC CACCATAAGAAGCCGACGGGTATGGTGAAGATTACAGAGATGA ACTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
31	910	CTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTACCGTG TCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCAAAGCCTGAGCGAACTGGTG GTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTA TCTGGGCAAAGAGAAAATTCGACAGCGTGGACAGCAAGTATATG GGCCGCACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGC ACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTATCTACCAAGTGCATTATC CACCATAAGAAGCCGACGGGTATGGTGAAGATTACAGAGATGA ACTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
32	915	CTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTACCGTG TCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCAAAGCCTGAGCGAACTGGTG GTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGATCCTGAACGAAGTCTA TCTGGGCAAAGAGAAAATTCGACAGCGTGGACAGCAAGTATATG GGCCGCACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGC ACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTTTCTACCAAGTGCATTATC CACCATAAGAAGCCGACGGGTCTGATTAAGATTACCAAATGGA CTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
33	938	CTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTACCGTG TCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAACTGGTG GTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGATCCTGAACGAAGTCTA TCTGGGCAAAGAGCGGTTTCGACAGCGTGCATAGCAAGTATATG GGCCGCACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGC ACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTCTGTACCAAGTGCATTATC CACCATAAGAAGCCGACGGGTATGGTGAAGATTACAGAGATGA ACTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
34	1038	GCCCCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTT ACCGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAA CTGGTGGTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACG AAGTCTATCTGGGCAAAGAGAAAATTCGACAGCGTGGACAGCAA GTATATGGGCCGACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTG CGTCTGCACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTATCTACCAAGT GATTATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTATGGTGAAGATTAC GAGATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
35	1039	GCCCCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTT ACCGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAA CTGGTGGTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACG AAGTCTATCTGGGCAAAGAGAAAATTCGACAGCGTGAAGTAGCAA GTATATGGGCCGACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTG CGTCTGCACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTATCTACCAAGT GATTATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTATGGTGAAGATTAC AAATGGACTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG

[0530]



36	1040	GCCCCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTT ACCGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAA CTGGTGGTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACG AAGTCTATCTGGGCAAAGAGCGGTTTCGACAGCGTGGACAGCAA GTATATGGGCCGCACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTG CGTCTGCACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTAGGTACCAAGT CATTATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTATGATTAATATTCACC AAATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
37	1041	GCCCCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTT ACCGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAA CTGGTGGTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACG AAGTCTATCTGGGCAAAGAGAAATTCGACAGCGTGGACAGCAA GTATATGGGCCGCACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTG CGTCTGCACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTATCTACCAAGT CATTATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTCTGGTGAAGATTAC GAGATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
38	1042	GCCCCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTT ACCGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAA CTGGTGGTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACG AAGTCTATCTGGGCAAAGAGATTTTCGACAGCGTGAGTAGCAA GTATATGGGCCGCACCAGCTTTGATAGTGACAGCTGGACCCTG CGTCTGCACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTATCTACCAAGT CATTATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTATGGTGAAGATTAC AAATGGAATCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
39	1043	GCCCCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTT ACCGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAA CTGGTGGTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACG AAGTCTATCTGGGCAAAGAGAAATTCGACAGCGTGATAGCAA GTATATGGGCCGCACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTG CGTCTGCACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTATCTACCAAGT CATTATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTATGATTAAGATTAC AGATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
40	1044	GCCCCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTT ACCGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAA CTGGTGGTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACG AAGTCTATCTGGGCAAAGAGAAATTCGACAGCGTGCTAGCAA GTATATGGGCCGCACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTG CGTCTGCACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTATCTACCAAGT CATTATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTATGATTAAGATTAC AGATGAGCTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
41	1045	GCCCCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTT ACCGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAA CTGGTGGTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACG AAGTCTATCTGGGCAAAGAGAAATTCGACAGCGTGGACAGCAA GTATATGGGCCGCACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTG CGTCTGCACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTCTGTACCAAGT CATTATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTCTGGTGAAGATTAC GAGATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG

[0531]

42	1046	GCCCCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTT ACCGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCAAAGCCTGAGCGAA CTGGTGGTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACG AAGTCTATCTGGGCAAAGAGAAATTCGACAGCGTGGACAGCAA GTATATGGGCCGCACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTG CGTCTGCACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTATCTACCAAGT CATTATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTATGGTGAAGATTAC AAATGGAATCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
43	1047	GCCCCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTT ACCGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAA CTGGTGGTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACG AAGTCTATCTGGGCAAAGAGAAATTCGACAGCGTGGACAGCAA GTATATGGGCCGCACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTG CGTCTGCACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTATCTACCAAGT CATTATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTCTGGTGAAGATTAC GAGATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG

[0532]

표 F - 예시적인 서열

서열 번호.	표기	서열
149	<b>VH1:</b> 1164 (볼드체 밑줄) IgG1 불변 도메인(이탤릭체) 링커 (밑줄) <b>VH2:</b> 1204(볼드체) <b>VL2:</b> 1205(볼드체, 이탤릭체)의 융합	<b><u>EVQLLES</u>GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYGSSMYW</b> <b><u>VRQAPGKGLEWVSGIYSSGGYTSYADSVKGRFTISR</u></b> <b><u>DSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVPHGYFDYW</u></b> <b><u>G</u>QGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV</b> <b><u>KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL</u></b> <b><u>SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD</u></b> <b><u>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV</u></b> <b><u>TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ</u></b> <b><u>YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE</u></b> <b><u>KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG</u></b> <b><u>FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK</u></b> <b><u>LTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</u></b> <b><u>GKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLES</u>GGGLVQPGGSL</b> <b><u>RLSCAASGFTFSSYYMGWVRQAPGKGLEWVSGIGSY</u></b> <b><u>YGYTGYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT</u></b> <b><u>AVYYCARAYDYNYYYAYFDYWGGQGLTVTVSS</u>GGGG</b> <b><u>SGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD</u>RVTITCRA</b> <b><u>SQSIS</u>SYLNWYQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF</b> <b><u>SGSGSGTDFTLTIS</u>SLQPEDFATYYCQQSVPHYPFTFG</b> <b><u>QG</u>TKLEIKR</b>
		이 서열은 전형적으로 카파 서열(서열번호 136)에 융합된 VL1 1135 (서열번호 97)를 포함하는 경쇄 서열과 함께 발현되어 1164/1135-1204/1205 이중특이성 항체를 조립된다.

[0533]



150	서열번호 149 를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGAGGCTTGGT ACAGCCTGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAG CCAGCGGATTACCTTTTACGGTTCTTCTATGTA GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTTACTCTTCTGGTGGTTACACATCTT ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCC GTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAATGA ACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTATATTATT GTGCGCGCGGTGTTCCCTCATGGTTACTTTGACTATT GGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAGGT GAGTTaaCgtacgtagcaagcttctggggcagggcagcctgac ggcttggggcagggaggggctaaggtaggcaggtggcgcagccag gtgcacacccaatgccatgagccagacactggacgtgaacctgcgg acagttaagaacccaggggctctgcgcccggggccagctgtccaca ccgcggtcacatggcaccacctctctgcagCCTCCACCAAGGGC CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGC ACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAAGTACAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTT GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA GCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGgtgag aggccagcacaggaggagggtgtctgtggaagccaggtcagcgctc ctgctggagcgcacccggctatgcagccccagtcagggcagcaaggca aagcccgctgtcctcttcacccggaggcctctgcccggccactcatgctcag ggagagggtctctgtgcttttccccaggctctgggcaggcacaggtaggtg cccctaaccagggccctgcacacaaaggggcagggtgctggctcagacct gccaagagccatatccggggaggacctgcccctgacctagcccacccca aaggccaaactctccactccctcagctcgacacctctctctccagattcc agtaactcccaatctctctctgcagAGCCCAAATCTTGTGACAA AACTACACATGCCACCGTGCCCAAGtaagccagccca ggcctcgccctccagctcaaggcgggacaggtgcccctagtagcctgcat ccagggaacagggcccgccgggtgtgacacgtccacctccatctctcctc agCACCTGAACCTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCT CTTCCCCCCTAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCAACAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGtggggacccgtgggtgaggggacacatggaca gaggccgggtcggccacccctctgcccgtgagtgaccgtgtaccaacct ctgtccctacagGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACA CCCTGCCCCCATCCCGGATGAGCTGACCAAGAAC CAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGG GCAGCCGGAGAACAATAAAGACCACGCCTCCCG TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCA AGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT
-----	--------------------------------------	--

[0534]

		<p>CCGGGTAAAGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAG  GAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGAGGTGCAGCTGCTC  GAGAGCGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGT  CCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGGATTCACCT  TTTCTTCTTACTACATGGGTTGGGTCCGCCAGGCTC  CAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGGT  TCTTACTACGGTTACACAGGTTATGCAGACTCCGTG  AAGGGCCGGTTACCATCTCCCGTGACAATTCCAAG  AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCC  GAGGACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCGCTTAC  TACGACTACAATACTACTACGCTTACTTTGACTATT  GGGGCCAGGGAACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGGT  GGAGGCGGTTTACGGCGGAGGTGGATCCGGCGGTG  GCGGATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCT  CCCTGAGCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCA  CTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAA  ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCCTAAGC  TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGG  TCCCATCACGTTTTCAGTGGCAGTGGAAGCGGGACA  GATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAA  GATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTCTGTTCCGC  ACTACCGTTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGG  AGATCAAACGC</p>
151	<p><b>VH1:</b> 1166  (볼드체 밑줄)  IgG1 불변  도메인(이탈릭체)  링커 (밑줄)  <b>VH2:</b>  1204(볼드체)  <b>VL2:</b> 1205  (볼드체,  이탈릭체)의  융합</p>	<p><b><u>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGGYMSW</u></b>  <b><u>VRQAPGKGLEWVSAISGSGSTYYADSVKGRFTISR</u></b>  <b><u>DSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYDYASMDYWG</u></b>  <b><u>QGTLVTVSS</u></b>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLV  KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL  SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  KHTCTPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV  TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ  YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG  FYPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK  LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP  GKGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSL  RLSCAASGFTFSSYYMGWVRQAPGKGLEWVSGIGSY  YGYTGYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDT  AVYYCARAYDYNNYYAYFDYWGQGTLVTVSSGGGG  SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA  SQSISSYLNWYQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF  SGSGSGDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVHPYPTFG  QGTKLEIKR</p> <p>이 서열은 전형적으로 카파 서열(서열번호 136)에  융합된 VL1 1167 (서열번호 89)를 포함하는 경쇄  서열과 함께 발현되어 1166/1167-1204/1205  이중특이성 항체를 조립된다.</p>

[0535]



152	서열번호 151 을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGAGGCTTGGT ACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAG CCAGCGGATTACCTTTGGTGGTACTACATGTCTT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATA CTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTC CCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAT GAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTATATTA TTGTGCGCGCTACGACTACGCTTCTATGGACTATTG GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTG AGTTaaCgtacgtagcaagcttctggggcaggccagcctgacctgg ctttggggcaggagggggctaaggtgaggcagggtggccagccaggtg cacaccaatgcccagagccagacactggacgtgaacctgcgggaca gttaagaacccaggggcctctgcgcctgggcccagctctgtccacaccg cggtcacatggcaccacctctctgcagCCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACC TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCTGGTCAA GGACTACTTCCCGAACCAGGTGACGGTGTCTGTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGG CAGCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGgtgagaggc cagcacaggaggagggtgtctgtggaagccaggctcagcgctcctgc ctggacgcacccgggtatgcagccccagtcagggcagcaaggcaggcc ccgtctgcctcttcacccggaggcctctgcccggccactcatgctcagggag agggtctctggcttttccaggctctgggcaggcacaggtaggtgcccct aaccaggccctgcacacaaaggggcagggtgctgggctcagacctgcca agagccatatccgggaggaccctgcccctgacctaaagccaccccaagg ccaaactctccactccctcagctcggacacctctctctccagattccagta actcccaatctctctcagAGCCCAAATCTTGTGACAAAAC TCACACATGCCACCGTGCCAGGtaagccagcccaggcct cgccctcagctcaaggcgggacagggtgccttagagtagcctgcacccagg gacaggccccagccgggtgctgacacgtccacctccatctcttctcagCA CCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTC CCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTG GTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA AGCCAAAGgtgggacccgtgggtgagggccacatggacagagg ccggctcggccaccctctgcctgagagtgaccgtgtaccaacctctgtcc ctacagGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCT GCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG CCGGAGAACAACATAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCT CACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
-----	--------------------------------------	--

[0536]

		GTAAAGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAG CGGAGGAGGAGGAAGCGAGGTGCAGCTGCTCGAGA GCGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCT GCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGGATTACCTTTTC TTCTTACTACATGGGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG GAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGGTTCTTA CTACGGTTACACAGGTTATGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTACACATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACAC GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGA CACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCGCTTACTACGA CTACAATACTACTACGCTTACTTTGACTATTGGGGC CAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGG CGGTTACAGCGGAGGTGGATCCGGCGGTGGCGGAT CGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGA GCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCC GGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGA TCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCAT CACGTTTCAGTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCA CTCTACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGTCTGTTCCGCACTACCC GTTCACTTTTGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA ACGC
153	<b>VH1: 1168</b> (볼드체 밑줄) IgG1 불변 도메인(이탈릭체) 링커 (밑줄) <b>VH2:</b> 1204(볼드체)의 융합	<b><u>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGSSMSW</u></b> <b><u>VRQAPGKGLEWVSSISYYGGYTTYADSVKGRFTISRD</u></b> <b><u>NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYFPHYFDYWG</u></b> <b><u>QGTLVTVSS</u></b> ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KHTCTPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSYYMGWVRQAPGKGLEWVSGIGSY YGYTGYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARAYDYNNYYAYFDYWGGQGLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRA SQSISSYLNWYQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVPHYPTFG QGKLEIKR
		이 서열은 전형적으로 카파 서열(서열번호 136)에 융합된 VL1 1135(서열번호 97)를 포함하는 경쇄 서열과 함께 발현되어 1168/1135-1204/1205 이중특이성 항체를 조립된다.

[0537]

154	서열번호 153 을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTGGT ACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAG CCAGCGGATTACCTTTAGTGGTTCTTCTATGTCTTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTCTCATCTATTTCTTACTACGGTGGTTACACATACT ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCC GTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGA ACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTATATTATT GTGCGCGCTACTTCCCGCATTACTACTTTGACTATTG GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTG AGTTaaCgtacgctagcaagctttctggggcaggccaggcctgacctgg cttggggcagggaagggggtaaggtaggcaggtaggcgcccaggctg cacaccaatgcccagagccagactggagctgaacctgcggaca gttaagaacccaggggctctgcgctggggccagctgtccacacccg cggtcacatggcaccacctcttgcagCCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACC TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGG CACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGtgagaggc cagcacagggaaggaggtgtctgctggaagccaggctcagcgtcctgc ctggacgcatccggctatgcagcccagtcagggcagcaaggcaggcc ccgtctgctcttcacccggaggcctctgcccggccactcatgctcagggag agggctcttctgcttttccccaggctctgggcaggcacaggctagggtcccct aaccaggccctgcacacaaagggcagggtctgggtcagacgtgcc agagccatatccggaggaccctgcccctgacctaaagcccccacaaagg ccaaactctccactccctcagctcggacacctctctcctccagattccagta actcccaatcttctctgcagAGCCCAAATCTTGTGACAAAAC TCACACATGCCCCACCGTGCCCAAGtaagccagccaggcct cgccctcagctcaaggcgggacagggtccctagagtagcctgcatccagg gacaggccccagccgggtgctgacacgtccactccatcttctcctcagCA CCTGAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTC CCCCCAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTG GTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA AGCCAAAAGtggggacccgtggggtgcgaggccacatggacagagg ccggctcggcccaccctctgcccgtgagagtaccgctgtaccaacctctgtcc ctacagGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCT GCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG CCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCT CACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
-----	--------------------------------------	---

[0538]



		GTAAAGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAG CGGAGGAGGAGGAAGCGAGGTGCAGCTGCTCGAGA GCGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCT GCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGGATTACCTTTTC TTCTTACTACATGGGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG GAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGGTTCTTA CTACGGTTACACAGGTTATGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTACACCATCTCCCGTGACAATCCAAGAACAC GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGA CACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCGCTTACTACGA CTACAATACTACTACGCTTACTTTGACTATTGGGGC CAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGG CGGTTTCAGGCGGAGGTGGATCCGGCGGTGGCGGAT CGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGA GCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCC GGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGA TCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCAT CACGTTTCAGTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCA CTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGTCTGTTCCGCACTACCC GTTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA ACGC
155	<b>VH1:</b> 1170 (볼드체 밑줄) IgG1 불변 도메인(이탈릭체) 링커 (밑줄) <b>VH2:</b> 1204(볼드체) <b>VL2:</b> 1205 (볼드체, 이탈릭체)의 융합	<b><u>EVQLLES</u>GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGGYMSW</b> <b><u>VRQAPGKGLEWVS</u>YIPGSGGSTYYADSVKGRFTISR</b> <b><u>DSKNT</u>LYLQMNSLR</b> AEDTAVYYCARYDYYWMDYWG <b><u>QGTLVTVSS</u></b> ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGSGGGGSGGGGSEVQLLES <b><u>GGGLVQPGGSL</u></b> <b><u>RLSCAASGFTFSS</u></b> YMGWVRQAPGKGLEWVSGIGSY YGYTGYADSVKGRFTISRDSKNTLYLQMNSLR <b><u>AEDT</u></b> <b><u>AVYYCAR</u></b> AYDYNYYYAFDYWG <b><u>QGTLVTVSS</u></b> GGGG SGGGGSGGGGSD <b><u>IQMTQSP</u></b> SSLASV <b><u>GDRVIT</u></b> TCRA SQSIS <b><u>SYLNWYQ</u></b> KPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTD <b><u>FTLTIS</u></b> SLQPEDFATYYCQSV <b><u>PHYPTFG</u></b> <b><u>QGTKLEIKR</u></b>  이 서열은 전형적으로 카파 서열(서열번호 136)에 융합된 VL1 1171 (서열번호 93)을 포함하는 경쇄 서열과 함께 발현되어 1170/1171-1204/1205 이중특이성 항체를 조립된다.

[0539]

156	서열번호 155 를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGAGGCTTGGT ACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAG CCAGCGGATTACCTTTGGTGGTTACTACATGTCTT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCATACTTCTGTTCTGGTGGTTCTACATAC TATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCC CGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATG AACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTATTAT TGTGCGCGCTACGACTACTACTGGATGGACTATTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGA GTTaaCgtacgctagcaagctttctggggcaggccaggcctgaccttggt ttggggcagggaagggggctaaggtgaggcagggtggcggcaggcagggtgc acaccaatgcccagagcccagacactggagcgtgaacctcgcgacag ttaagaacccaggggcctctgcccctggggccagctctgtccacaccgc ggtcacatggcaccacctcttctgagCCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACC TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCGAACCAGGTGACGGTGTCTGTGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGG CACCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGgtgagaggc cagcacagggaaggagggtgtctgtggaagccaggctcagcgtcctgc ctggacgcacccggctatgcagccccagtcagggcagcaaggcaggcc cgtctgcctcttcacccggaggcctctgcccggccactcatgctcaggag agggctcttctggtttttccaggctctgggcaggcacaggctagggtcccct aaccaggccctgcacacaaaggggcagggtgtgggtcagacctgccca agagccatatccggaggaccctgcccctgacctaaagccaccccaagg ccaaactctccactccctcagctcggacacctctctcctccagattccagta actcccaatctctctcagAGCCCAAATCTTGTGACAAAAC TCACACATGCCACCGTGCCAGGtaagccagcccaggcct cgccctcagctcaaggcgggacagggtgcccctagtagctgcacccagg gacaggcccccagccgggtgctgacacgtccacctccatcttctcagCA CCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTC CCCCCAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTG GTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA AGCCAAAAGtggggaccctggtgggtgagaggccacatggacagagg ccggctcggcccaccctctgcccctgagagtgaccgctgtaccaacctctgtcc ctacagGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCT GCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG CCGGAGAACAACATAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCT CACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCTGTCTCCGG
-----	--------------------------------------	--

[0540]



		GTAAAGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAG CGGAGGAGGAGGAAGCGAGGTGCAGCTGCTCGAGA GCGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCT TTCCTTACTACATGGGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG GAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGGTTCTTA CTACGGTTACACAGGTTATGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACAC GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGA CACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCGCTTACTACGA CTACAATACTACTACGCTTACTTTGACTATTGGGGC CAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGG CGGTTTCAGGCGGAGGTGGATCCGGCGGTGGCGGAT CGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGA GCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCC GGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGA TCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCAT CACGTTTCAGTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCA CTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGTCAACAGTCTGTTCCGCACTACCC GTTCACTTTTGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA ACGC
157	<b>VH1:</b> 1482 (볼드체 밑줄) IgG1 불변 도메인(이탤릭체) 링커 (밑줄) <b>VH2:</b> 1204(볼드체) <b>VL2:</b> 1205 (볼드체, 이탤릭체)의 융합	<b><u>EVQLLES</u>GGGLVQPGGSLRLS</b> <b><u>CAASGFTFSSYAMSW</u></b> <b><u>VRQAPGKGLEWVS</u>YISYSGYTYADSVKGRFTISR</b> <b><u>DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGYLDYWGG</u></b> <b><u>QTLVTVSS</u></b> <b><u>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA</u>LGCLVK</b> <b><u>DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS</u></b> <b><u>VVTVPS</u>SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK</b> <b><u>THTCPPCPAPEL</u>LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT</b> <b><u>CVVVDVSHEDPEVK</u>FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY</b> <b><u>NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK</u></b> <b><u>TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF</u></b> <b><u>YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL</u></b> <b><u>TVDKSRWQQGNV</u>FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</b> <b><u>KGGGSGGGGSGGGGSEVQLLES</u>GGGLVQPGGSLR</b> <b><u>LSCAASGFTFSSY</u>MGWVRQAPGKGLEWVSGIGSY</b> <b><u>YGTGYADSVKGRFTISR</u>DNSKNTLYLQMNSLRAEDT</b> <b><u>AVYYCARAYDY</u>NYYYAYFDYWGGQTLVTVSSGGGGS</b> <b><u>GGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS</u></b> <b><u>QSIS</u>SYLNWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS</b> <b><u>GSGSGTDFTLTIS</u>SLQPEDFATYYCQSVPHYPFTFG</b> <b><u>QGTKLEIKR</u></b>  이 서열은 전형적으로 카파 서열(서열번호 136)에 융합된 VL1 1483 (서열번호 103)을 포함하는 경쇄 서열과 함께 발현되어 1482/1483- 1204/1205 이중특이성 항체를 조립된다.

[0541]

158	서열번호 157 을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGAGGCTTGGT ACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAG CCAGCGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCATACATTTCTTACTACTCTGGTTACACATAC TATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCC CGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATG AACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTATATTAT TGTGCGCGCGGTTACGGTTACTTGGAATTATTGGGCG CAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGAGTTa aCgtacgctagcaagcttctggggcaggccaggcctgaccttggcttggg gcaggagggggctaaggtgaggcagggtggcgccaggcagggtgcacac ccaatgcccagagcccagacactggacgtgaacctcgcgacagttaa gaacccaggggcctctgcgcctgggcccagctctgtcccacaccggtc acatggcaccacctctcttgcagCCTCCACCAAGGGCCCCATCG GTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCT GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGA CAGGCGCCCTGACCAGCGCGCTGCACACCTTCCCG GCTGTCTACAGTCTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGgtgagaggccagc acaggaggagggtgtctgtggaagccaggctcagcgtcctgctgga cgatcccggtatgcagcccagtcaggccagcaaggcaggcccggtc tgctcttcacccggaggcctctgcccggcactcatgctcaggagagg tcttctgcttttccaggctctgggcaggccacaggctagggtcccctaacc caggccctgcacacaaaggggcagggtgctgggctcagacctgccaagag ccataccgggaggaccctgcccctgacctaagcccacccaaaggccaa actctccactccctcagctcggacaccttctctctccagattccagtaactcc caatctctctctgcagAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCAC ACATGCCCCACGTGCCAGGtaagccagccaggcctcgcct ccagctcaaggcgggacagggtgcctagatgacctgcacccaggacag gccccagccgggtgctgacacgtccacctccatctctctcagCACCTG AACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCC CTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCG GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA GCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAAT GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCC CTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCC AAAGgtgggacccgtgggtgagggccacatggacagaggccgggt cgcccaccctctgcccgtgagagtaccgtgtaccaacctctgtccctacag GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCC CCATCCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACAGGTGAG CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGA CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACT CCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTACCG TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
-----	--------------------------------------	--

[0542]

		GGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGGAG GAGGAGGAAGCGAGGTGCAGCTGCTCGAGAGCGG GGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCC TCTCCTGTGCAGCCAGCGGATTACCTTTTCTTCTTA CTACATGGGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGGTTCTTACTACG GTTACACAGGTTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGT TCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGT ATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACG GCTGTATATTATTGTGCGCGCGCTTACTACGACTACA ACTACTACTACGCTTACTTTGACTATTGGGGCCAGG GAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGT TCAGGCGGAGGTGGATCCGGCGGTGGCGGATCGG ACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCG CATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGG CAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCA GCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACG TTTCAGTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCT CACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAAC TTATTACTGTCAACAGTCTGTTCCGCACTACCCGTTT ACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGC
159	<b>VH1:</b> 1520 (볼드체 밑줄) IgG1 불변 도메인(이탤릭체) 링커 (밑줄) <b>VH2:</b> 1204(볼드체) <b>VL2:</b> 1205 (볼드체, 이탤릭체)의 융합	<b><u>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW</u></b> <b><u>VRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISR</u></b> <b><u>DSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYYSHGYVYG</u></b> <b><u>TLDYWGQGLTVTVSS</u></b> ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPETVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQK SLSLSPGKGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLLESGGGLV <b><u>QPGGSLRLSCAASGFTFSSYMGWVRQAPGKGLEW</u></b> <b><u>VSGISYYGYTGYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMN</u></b> <b><u>SLRAEDTAVYYCARAYDYNYYYAYFDYWGGQGLVT</u></b> <b><u>VSSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD</u></b> <b><u>RVITITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQ</u></b> <b><u>SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSV</u></b> <b><u>PHYPTTFGQGTKLEIKR</u></b>

이 서열은 전형적으로 카파 서열(서열번호 136)에  
융합된 VL1 1135 (서열번호 97)을 포함하는 경쇄  
서열과 함께 발현되어 1520/1135-  
1204/1205 이중특이성 항체를 조립된다.

[0543]



160	서열번호 159 를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGAGGCTTGGT ACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAG CCAGCGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATA CTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTC CCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAT GAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTATATTA TTGTGCGCGCTACTACTACTCTCATGGTTACTACGTT TACGGTACTTTGGAATTGTTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGGTGAGTTaaCgtacgctagcaagctt tctggggcaggccaggcctgaccttggcttggggcaggaggagggttaag gtgaggcaggtggcgccagcaggtgcacaccaatgcccagagccca gacactggacgctgaacctgcgggacagttaagaacccaggggcctctgc gccttgggcccagctctgtcccacaccggtcacatggcaccacctctctg cagCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGA ACCGGTGACGGTGTCTGTGAAGTCAAGCGCCCTGA CCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGgtgagaggccagcacaggaggagggtgctc tcttgaagccaggctcagcgtcctcctggacgcatccggctatgcagc ccagtcaggcagcaaggcaggccccgtctcctctcaccggaggc ctctgcccggccactcatgctcaggaggagggtcttctggcttttcccagg ctctgggcaggcacaggctagggtcccccaacccaggccctgcacacaaa ggggcagggtgctgggctcagacctgccaagagccatccggaggaccc tgcccctgacctagcccaccccaaggccaaactctccactccctcagctc ggacacctctctctccagattccagtaactccaatctctctcagAG CCCAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCG TGCCCAAGtaagccagcccaggcctgcctccagctcaaggcgga cagggtcccctagagtagcctgcatccaggacaggccccagccgggtgct gacagctccacctccatctctctcagCACCTGAATCCTGGGG GGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCCTAAACCCAAG GACACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCACA TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGA GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACC GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCC CATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGgtgggacccg tggggtgaggggcccacatggacagaggccggctggcccaccctctgcc ctgagagtgcagcgtgtaccaacctctgtccctacagGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGG ATGAGCTGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGG AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTAC AAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGA
-----	--------------------------------------	--

[0544]



		AGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGAGGAGGA GGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAA GCGAGGTGCAGCTGCTCGAGAGCGGGGAGGCTT GGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTG CAGCCAGCGGATTACCTTTTCTTCTACTACATGGG TTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGT GGGTCTCAGGTATTGGTTCTTACTACGGTTACACAG GTTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCT CCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAA TGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTATATT ATTGTGCGCGCGCTTACTACGACTACAACCTACTACTA CGCTTACTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCCTGGT CACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTACGGCGGAG GTGGATCCGGCGGTGGCGGATCGGACATCCAGATG ACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCATCTGTAGGA GACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAG CATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGC AGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGTCTGCAACCTGAAGATTTGCAACTATTACTGTC AACAGTCTGTTCCGCACTACCCGTTCACTTTTGGCC AGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGC
161	<b>VH1:</b> 1526 (볼드체 밀줄) IgG1 불변 도메인(이탈릭체) 링커 (밀줄) <b>VH2:</b> 1204(볼드체) <b>VL2:</b> 1205 (볼드체, 이탈릭체)의 융합	<b><u>EVQLLES</u>GGGLVQPGGSLRLS</b> <b><u>CAASGFTFS</u></b> <b><u>GYSMYW</u></b> <b><u>VRQAPGKGLEWVSGIGYSGYGYT</u></b> <b><u>YADSVKGRFTISR</u></b> <b><u>DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYFHDYAAYS</u></b> <b><u>SLDYWGQGLTVTVSS</u></b> <b><u>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA</u></b> <b><u>LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG</u></b> <b><u>LYSLSSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE</u></b> <b><u>PKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS</u></b> <b><u>RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP</u></b> <b><u>REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL</u></b> <b><u>PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT</u></b> <b><u>LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF</u></b> <b><u>FLYSKLTVDKSRWQQGNVFS</u></b> <b><u>CSVMHEALHNHYTQKSL</u></b> <b><u>SLSPGKGGGSGGGGSGGGGSEVQLLES</u></b> <b><u>GGGLVQPG</u></b> <b><u>GS</u></b> <b><u>SLRLS</u></b> <b><u>CAASGFTFS</u></b> <b><u>SYM</u></b> <b><u>GWVRQAPGKGLEWVS</u></b> <b><u>GIGSYGYTGYADSVKGRFTISR</u></b> <b><u>DNSKNTLYLQMNSL</u></b> <b><u>RAEDTAVYYCARAYDYNYYYAYFDYWGQGLTVTVS</u></b> <b><u>SGGGSGGGGSGGGGSDI</u></b> <b><u>QMTQSPSSLSASV</u></b> <b><u>GDRV</u></b> <b><u>TITCRASQSISSYL</u></b> <b><u>NWYQQKPKGAPKLLIYAASSLQSG</u></b> <b><u>VPSRFSGSGSDFTLT</u></b> <b><u>ISSLPEDFATYYCQ</u></b> <b><u>QSVPH</u></b> <b><u>YPFTFGQGTKLEIKR</u></b>

이 서열은 전형적으로 카파 서열(서열번호 136)에  
융합된 VL1 1527(서열번호 119)을 포함하는 경쇄  
서열과 함께 발현되어 1526/1527-  
1204/1205 이중특이성 항체를 조립된다.

[0545]

162	서열번호 161 을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열	<p>GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGAGGCTTGGT ACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAG CCAGCGGATTACCTTTTCTGGTTACTCTATGTACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTGGTTACTCTGGTTACGGTACATACT ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCC GTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGA ACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTATATTATT GTGCGCGCTACTACTTCCATGACTACGCTGCTTACT CTTTGGACTATTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACC GTCTCCTCA</p> <p>GGTGAGTTaaCgtacgctagcaagcttctggggcaggccaggcctg accttgcttggggcagggaggggctaaggtgaggcaggtggcgccag ccaggtgcacaccaatgccatgagccagacactggacgtgaacct gchgacagttaagaaccaggggctctgcccctgggcccagctctgtcc cacaccggtgcacatggcaccacctctcttgagCCTCCACCAAG GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAG AGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGAC ACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAG CTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGg tgagaggccagcacagggagggaggtgtctgtggaagccaggtcag cgctctgctggagcgcacccggtatgcagcccagtcagggcagcaa ggcagggccgctgtgctcttcacccggagggcctctgcccggccactcatg ctcagggagaggtctcttgcttttcccaggctctgggcaggcacaggt aggtgcccctaaccagggcctgcacacaaaggggcaggtgctgggtca gacctgccaagagccatatccgggagggaccctgcccctgacctaaagcca ccccaaaggccaaactctccactccctcagctggacacctctctctccca gattccagtaactcccaatctctctctgcagAGCCCAAATCTTGTGA CAAACTCACACATGCCACCGTGCCCAAGtaagccag cccaggcctgcccctccagctcaaggcgaggacaggtgcccctagagtagcct gcatccagggacagggcccagccgggtgctgacacgtccacctcatctctt cctcagCACCTGAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTT CCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTA CCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTTGACACAGG ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT CCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAGCCAAAGgtgggaccgtggggtgaggggacacat ggacagaggccggtctgcccaccctctgcccctgagagtgaccgtgtacc aacctctgtccctacagGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA TGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTC CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACA GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT</p>
-----	--------------------------------------	--

[0546]

		<p>CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAAGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGG AGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGAGGTGCAGCTG CTCGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGGATT ACCTTTTCTTCTTACTACATGGGTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTAT TGGTTCTTACTACGGTTACACAGGTATGCAGACTCC GTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCC AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGT GCCGAGGACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCGCT TACTACGACTACAATACTACTACGCTTACTTTGACT ATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GGTGGAGGCGGTTTCAAGCGGAGGTGGATCCGGCG GTGGCGGATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCCCTGAGCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACC ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTAT TTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCCCT AAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGAAAGT GGGGTCCCATCACGTTTCAAGTGGCAGTGGAAGCGG GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACC TGAAGATTTTGAACCTATTACTGTCAACAGTCTGTT CCGCACTACCGTTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAG CTGGAGATCAAACGC</p>
163	<p><b>VH1:</b> 1542 (볼드체 밑줄) IgG1 불변 도메인(이탤릭체) 링커 (밑줄) <b>VH2:</b> 1204(볼드체) <b>VL2:</b> 1205 (볼드체, 이탤릭체)의 융합</p>	<p><b><u>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSSSMYW</u></b> <b><u>VRQAPGKGLEWVSGIGYYSYSTSYADSVKGRFTISRD</u></b> <b><u>NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYPHHYFDYWG</u></b> <b><u>QGTLTVTVSS</u></b>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSP GKGGGSGGGGSGGGGSE<b><u>EVQLLESGGGLVQPGGSL</u></b> <b><u>RLSCAASGFTFSSYYMGWVRQAPGKGLEWVSGIGSY</u></b> <b><u>YGYTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT</u></b> <b><u>AVYYCARAYDYNNYYAYFDYWGQGTLVTVSS</u></b>GGGG SGGGGSGGGGSD<b><u>IQMTQSPSSLSASVGDRTITCRA</u></b> <b><u>SQSISSYLNWYQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF</u></b> <b><u>SGSGSGDFTLTISSLQPEDFATYYCQSVPHYPFTFG</u></b> <b><u>QGTKLEIKR</u></b></p> <p>이 서열은 전형적으로 카파 서열(서열번호 136)에 융합된 VL1 1135(서열번호 97)를 포함하는 경쇄 서열과 함께 발현되어 1542/1135- 1204/1205 이중특이성 항체를 조립된다.</p>

[0547]



164	서열번호 163 을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGAGGCTTGGT ACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAG CCAGCGGATTACCTTTGGTTCTTCTTATGTACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTCTCAGGTATTGGTTACTACTCTTACTCTACATCTT ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCC GTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAATGA ACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTATATTATT GTGCGCGCGGTTACCCGCATCATTACTTTGACTATT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGT GAGTTaaCgtacgctagcaagcttctgggagggcagccagcctgacctt ggcttggggcagggaggggctaaggtagggcaggtggcgccagccag gtgcacaccaatgcccagagccagacactggagctgaacctgcgg acagttaagaacccaggggctctgcgcccgggcccagctgtcccaca ccgcggtcacatggcaccacctctctgagCCTCCACCAAGGGC CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGC ACCTCTGGGGGACACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAAGTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTT GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGgtgag aggccagcacaggaggagggtgtctgtggaagccaggtcagcgctc ctgcctggagcgtcccggtatgcagccccagtcagggcagcaaggca ggccccgtctgcctcttcacccggaggcctctgcccggccactcatgctcag ggagagggtctctggttttccccaggctctgggcaggcacaggctagggtg cccctaaccaggccctgcacacaaaggggcaggtgctgggtcagacct gccaagagccatatccggaggaccctgcccctgacctgaagccacccca aaggccaaactctccactccctcagctcgacacctctctctccagattcc agtaactcccaatctctctcagAGCCCCAAATCTTGTGACAA AACTACACATGCCCCACCGTGCCCCAGtaagccagccca ggcctcgccctccagctcaaggcgggacaggtgcccctagatagcctgcat ccagggaagggcccgagccgggtgctgacagtcacacctccatctctcctc agCACCTGAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCT CTTCCCCCCTAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGCTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGACCAAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGtggggacccgtgggtgaggggacacatggaca gaggccgggtcgggccaccctctgcccctgagagtgaccgctgtaccaacct ctgtccctacagGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACA CCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAAC CAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGG GCAGCCGGAGAACAATAAAGACCACGCCTCCCG TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCA AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT
-----	--------------------------------------	--

[0548]



	CCGGGTAAAGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAG GAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGAGGTGCAGCTGCTC GAGAGCGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGT CCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGGATTACCT TTTCTTCTTACTACATGGGTTGGGTCCGCCAGGCTC CAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGGT TCTTACTACGGTTACACAGGTTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCC GAGGACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCGCTTAC TACGACTACAACCTACTACTACGCTTACTTTGACTATT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGT GGAGGCGGTTTCAAGCGGAGGTGGATCCGGCGGTG GCGGATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCT CCCTGAGCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCA CTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCCTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGG TCCCATCACGTTTTCAGTGGCAGTGGAAGCGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAA GATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTCTGTTCCGC ACTACCCGTTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGG AGATCAAACGC
--	---

[0549]

표 G - 예시적인 서열

서 열 번 호.	표기	서열
165	<b>VL1: 1135</b> (볼드체 밑줄) 카파 불변 도메인(이탈릭체) 의 융합 (즉, 서열번호 97 및 136 의 융합)	<b><u>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQ</u></b> <b><u>QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLT</u></b> <b><u>SSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGGTKLEIKRTVAA</u></b> <i>PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV</i> <i>DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYE</i> <i>KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>  서열번호 149, 153, 159 또는 163 중 임의의 하나와 조립되어 1164/1135-1204/1205, 1168/1135-1204/1205, 1520/1135-1204/1205 또는 1542/1135-1204/1205 이중특이성 항체를 형성할 수 있다.
166	서열번호 165 를 암호화하는 뉴클레오타이드	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGC GCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGG GCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATC AGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAC GTTTCAGTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTC TCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAA CTTATTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTTATAC TTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACgtgagt cgtacgctagcaagcttgatatcgaattctaactctgaggggctcggatgac gtggccattcttgcctaaagcattgagttactgcaaggtcagaaaagcatgc aaagccctcagaatggctgcaagagctcaacaaaacaatttagaacttt attaaggaataggggaagctggaagaaactcaaacatcaagatttaa atacgcttctgtctccttgctataattatcgggataagcatgctgtttctgtctg tccctaacaatgcctgtgattatccgcaaacacacccaagggcagaact ttgttacttaaacaccatcctgtttgctcttctcctcagGAAGTGTGGCTG CACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA GTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCA GGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAA GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0550]

167	<b>VL1: 1167</b> (볼드체 밑줄) 카파 불변 도메인(이탈릭체) 의 융합 (즉, 서열번호 89 및 136 의 융합)	<b><u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQ</u></b> <b><u>QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT</u></b> <b><u>SSLQPEDFATYYCQYYWYGLSTFGQGTKLEIKRTVA</u></b> <i>APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK</i> <i>VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADY</i> <i>EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>  서열번호 151 과 조립되어 1166/1167-1204/1205 이중특이성 항체를 형성할 수 있다.
168	서열번호 167 을 암호화하는 뉴클레오타이드	<i>GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGC</i> <i>GCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGG</i> <i>GCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATC</i> <i>AGCAGAAACCAGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCT</i> <i>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAC</i> <i>GTTTCAGTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTC</i> <i>TCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAA</i> <i>CTTATTACTGTCAACAGTACTACTGGTACGGTCTGTC</i> <i>CACTTTTGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACG</i> <i>TGAGTCgtacgctagcaagcttgatatgaattctaaactctgaggggtc</i> <i>ggatgacgtggccattcttgctaaagcattgattactgcaaggtcagaaa</i> <i>agcatgcaaaagccctcagaatggctgcaaaagctccaacaaaacaattta</i> <i>gaactttattaaggaataggggaagctaggaagaaactcaaacatcaa</i> <i>gattttaataacgcttcttggtctccttgctataattatctgggataagcatgctgtt</i> <i>tctgtctgccctaacatgcccgtgtgattatccgcaaacacacaccaaggg</i> <i>cagaactttgttacttaaacaccatcctgttgcctcttctcagGAACTGT</i> <i>GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGA</i> <i>TGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTG</i> <i>CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGT</i> <i>ACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA</i> <i>CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGG</i> <i>ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGA</i> <i>GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT</i> <i>GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC</i> <i>ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT</i>
169	<b>VL1: 1171</b> (볼드체 밑줄) 카파 불변 도메인(이탈릭체) 의 융합 (즉, 서열번호 93 및 136 의 융합)	<b><u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQ</u></b> <b><u>QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT</u></b> <b><u>SSLQPEDFATYYCQGGHGSYPHTFGQGTKLEIKRTVA</u></b> <i>APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK</i> <i>VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADY</i> <i>EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>  서열번호 155 와 조립되어 1170/1171-1204/1205 이중특이성 항체를 형성할 수 있다
170	서열번호 169 를 암호화하는 뉴클레오타이드	<i>GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGC</i> <i>GCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGG</i> <i>GCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATC</i> <i>AGCAGAAACCAGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCT</i>

[0551]

		<p>ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAC  GTTTCAGTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTC  TCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAA  CTTATTACTGTCAACAGGGTCAATGGTTCTACCCGCA  CACTTTTGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACG  TGAGTCgtacgctagcaagcttgatatgaattctaaactctgagggggtc  ggatgacgtggccattcttgctaaagcattgagttactgcaaggtcagaaa  agcatgcaaagccctcagaatggctgcaaagagctccaacaaaacaattta  gaactttattaaggaataggggaagctaggaagaaactcaaaacatcaa  gattttaaatacgcttcttggtctccttgctataattatctgggataagcatgctgtt  tctgtctgtccctaacatgcccgtgattatccgcaaacacacaccaaggg  cagaactttgttacttaaacaccatcctgttcttcttctcagGAACTGT  GGTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGA  TGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTG  CCTGCTGAAATACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGT  ACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA  CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGG  ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGA  GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT  GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC  ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT</p>
171	<p><b>VL1: 1483</b>  (볼드체 밑줄)  카파 불변  도메인(이탈릭체)  의 융합  (즉, 서열번호  103 및 136 의  융합)</p>	<p><b><u>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQ</u></b>  <b><u>QKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGSDFTLT</u></b>  <b><u>SSLQPEDFATYYCQQYGSLTFGGQTKLEIKRTVAAP</u></b>  SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRKAVQWKVD  NALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEK  HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p> <p>서열번호 157 과 조립되어 1482/1483-1204/1205  이중특이성 항체를 형성할 수 있다</p>
172	<p>서열번호 171 을  암호화하는  뉴클레오타이드</p>	<p>GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGC  GCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGG  GCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATC  AGCAGAAACAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT  ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAC  GTTTCAGTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTC  TCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAA  CTTATTACTGTCAACAGTACGGTTCTCTGCTCACTTT  TGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTGAGT  Cgtacgctagcaagcttgatatgaattctaaactctgagggggtcggatga  cgtggccattcttgctaaagcattgagttactgcaaggtcagaaaagcatg  caaagccctcagaatggctgcaaagagctccaacaaaacaatttagaacttt  attaaggaataggggaagctaggaagaaactcaaaacatcaagatttaa  atacgcttcttggtctccttgctataattatctgggataagcatgctgtttctgtctg  tcctaacatgcccgtgattatccgcaaacacacaccaagggcagaact  ttgtacttaaacaccatcctgttcttcttctcagGAACTGTGGCTG  CACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA  GTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT  GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG  GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCA</p>

[0552]



		GGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAA GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAA GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
173	<b>VL1: 1527</b> (볼드체 밑줄) 카파 불변 도메인(이탈릭체) 의 융합 (즉, 서열번호 119 및 136 의 융합)	<b><u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQ</u></b> <b><u>QKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGTDFLT</u></b> <b><u>SSLQPEDFATYYCQYGSDDLTFGQGTKEIKRTVA</u></b> <i>APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK</i> <i>VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADY</i> <i>EKHKVVACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>  서열번호 161 과 조립되어 1526/1527-1204/1205 이중특이성 항체를 형성할 수 있다
174	서열번호 173 을 암호화하는 뉴클레오타이드	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGC GCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGG GCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATC AGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCT ATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAC GTTTCAGTGGCAGTGGAAGCGGACAGATTTCACTC TCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAA CTTATTACTGTCAACAGTACGGTTCTGATTCTCTGCT CACTTTTGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACG TGAGTCgtacgctagcaagcttgatcgaattctaaactctgaggggtc ggatgacgtggccattcttgcctaaagcattgagttactgcaaggtcagaaa agcatgcaaagccctcagaatggctgcaaagagctccaacaaaacaattta gaactttattaaggaataggggaagctaggaagaaactcaaacatcaa gattttaaatacgtcttggctccttgctataattatctgggataagcatgctgtt tctgtctgccctaacaatgccctgtgattatccgcaacacacacccaagg cagaactttgtacttaaacaccatcctgttgcctcttcctcagGAACTGT GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGA TGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTG CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGT ACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0553]



표 H-CD137 및 CTLA-4 에 대한 예시적인 CD137 결합 도메인 및 이중특이성

폴리펩타이드

서열 번호	쇄 번호	유형	서열
177	1205, 경쇄 VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQ PEDFATYYCQQSVPHYPFTFGQGTKLEIK
178	1205, 경쇄 VL	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCG CATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGC TGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTC AGTGGCAGTGAAGCGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGAACCTATTAC TGCAACAGTCTGTTCCGCACTACCCGTTCACTTTTG CCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
179	1204, 중쇄 VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMGWV RQAPGKGLEWVSGISYYGYTGYADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAYDYNNYYAYFDYW GQGTLVTVSS
180	1204, 중쇄 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTA CAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCC AGCGGATTCACCTTTTCTTCTACTACATGGGTGGGT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTC AGGTATTGGTTCTTACTACGGTTACACAGGTTATGCA ACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGTGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG CGTGCCGAGGACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGC CTTACTACGACTACAATACTACTACGCTTACTTTGAC TATTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
181	1214 (VH)	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSSISGGGYTGYADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVGHFPDYWGQGT LVTVSS
182	1214 (VH)	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTA CAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCC AGCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGG TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCT CATCTATTGGTTCTGGTGGTGGTTACACAGGTTATGCA GACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGTGACA ATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GCGTGCCGAGGACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGC GTTGGTCATCCGTTTACTATTGGGGCCAGGGAACCC TGGTCACCGTCTCCTCA
183	1215 (VL)	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQ PEDFATYYCQQDAYPHTFGQGTKLEIK

[0554]

184	1215 (VL)	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCG CATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGC TGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTC AGTGGCAGTGGGAAGCGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCACAGGACGCTTACCCGCACACTTTTGCCAGG GGACCAAGCTGGAGATCAAA
185	1618 (VH)	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYGSMYVW RQAPGKGLEWVSSISGSGSTYYADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSSYYGSYSIDYWGQ GTLVTVSS
186	1618 (VH)	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGAGGCTTGGA CAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCC AGCGGATTACCTTTTCTACGGTTCTATGACTGGGT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTC ATCTATTTCTTCTGGTTCTGGTTCTACATACTATGCAG CTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAAT TCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGC GTGCCGAGGACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCTC TTCTTACTACGGTTCTTACTACTCTATTGACTATTGGG GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
187	1619 (VL)	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ PEDFATYYCQQYYDNLPTFGQGTGLEIK
188	1619 (VL)	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCG CATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGC TGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTC AGTGGCAGTGGGAAGCGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCACAGTACTACGACAACCTGCCCACTTTTGCC AGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
189	1620 (VH)	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYMYWV RQAPGKGLEWVSGISSGSGSYTYADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVGPYFDYWGQGLV TVSS
190	1620 (VH)	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGAGGCTTGGA CAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCC AGCGGATTACCTTTTCTGGTTACTACATGACTGGGT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTC AGGTATTTCTTCTTCTGGTTCTTACATACTATGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG CGTGCCGAGGACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCT CTGTTGGTCCGTACTTTGACTATTGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTCTCCTCA
191	1621 (VL)	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ PEDFATYYCQQVGPYTFGQGTGLEIK

[0555]

192	1621 (VL)	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCG CATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGC TGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTC AGTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCTACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTATTAC TGCAACAGGGTGTGGTCCGTACACTTTTGCCAGG GGACCAAGCTGGAGATCAAA
193	1626 (VH)	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGGYSMYWV RQAPGKGLEWVSSIGGYSTYYADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYYGSIDYWGQGLV TVSS
194	1626 (VH)	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGAGGCTTGGA CAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCC AGCGGATTACCTTTGGTGGTACTCTATGTACTGGGT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTC ATCTATTGGTGGTACTACTACTCTACATACTATGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG CGTGCCGAGGACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCT CTTACTACGGTTCTATTGACTATTGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTCTCCTCA
195	1627 (VL)	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQ PEDFATYYCQGGTGYGPLTFGQGTGLEIK
196	1627 (VL)	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCG CATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGC TGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTC AGTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCTACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTATTAC TGCAACAGGGTACTGGTTACGGTCCGCTCACTTTTG GCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
197	1761 = 1205 경쇄 VL(불변 카파서열, 링커 및 CD86 돌연변이체 1040(인트론 서열을 포함)을 지님)	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCG CATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGC TGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTC AGTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCTACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTATTAC TGCAACAGTCTGTTCCGCACTACCCGTTCACTTTTG CCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTgagtcgtacgcta gcaagcttgatatcgaattctaaactctgagggggtcggtgacgtggcattctt tgccataaagcattgagtttactgcaaggtcagaaaagcatgcaaagccctcag aatggctgcaaagagctccaacaaaacaatttagaactttattaaggaatagg gggaagctaggaagaaactcaaacatcaagatttaataacgcttcttggtctc cttgctataattatctgggataagcatgctgtttctgtctgtccctaacatgccctgtg attatccgcaaacaacacaccaaggcgagaacttggtactaaacaccatcc tggttgcttcttctcagGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC GCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG

[0556]



			AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAG GACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC GCCCCTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG CGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGCCC CCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAACTGCAGA CTTACCGTGTGAGTTTGCCAATTCGAGAATCTGAGC CTGAGCGAACTGGTGGTTTTCTGGCAGGATCAGGAGA ACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCTGGGCAAAGAGCG GTTTCGACAGCGTGGACAGCAAGTATATGGGCCGCAC CAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCAC AATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTAGGTACCAGTGCA TTATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTATGATTAATATT CACCAATGAACTCCGAGTTGTCTGTCTGGCG
198	1761 = 1205 경쇄 VL(불변 카파서열, 링커 (말줄) 및 CD86 돌연변이체 1040 을 지님)	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ PEDFATYYCQQSVPHYPFTFGQGTGLEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGECSGGGGSGGGGSAPLKIQAY FNETADLPQCFANSQNLSELVVFWDQENLVNEVYL GKERFDSVDSKYMGRSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGRY QCIIHHKKPTGMINIHQMNSELSVLA  경쇄는 바람직하게는 1204 VH 서열을 포함하는 중쇄와 조립된다  따라서, 완전한 분자는 1204/1761 로 표기될 수 있다
199	1763 = 1215 경쇄 VL(불변 카파서열, 링커 및 CD86 돌연변이체 1040 을 지님)	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCG CATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGC TGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTC AGTGGCAGTGGGAAGCGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTC AACAGGACGCTTACCCGCACACTTTTGCCAGG GGACCAAGCTGGAGATCAAACGTgagtcgtacgctagcaagct tgatatcgaattctaaactctgaggggctcgatgacgtggccattcttgccctaa agcattgagtttactgcaaggtcagaaaagcatgcaaagccctcagaatggct gcaaagagctccaacaaaacaatttagaactttattaaggaatagggggaag ctaggaagaaactcaaacatcaagatttaatacgtcttggtctccttgctat aattatctgggataagcatgctgtttctgtctgtccctaactgcccgtgattatcc gcaaacaacacaccaagggcagaacttggtacttaaacaccatcctgttgct tccttcctcagGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTCC TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGA GGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAA TCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGAC AGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA

[0557]



			CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA CGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCC CGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGCGG AGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGCCCCC TCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAACTGCAGACTTA CCGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGAGCCTGA GCGAACTGGTGGTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCT GGTTCTGAACGAAGTCTATCTGGGCAAAGAGCGGTTT GACAGCGTGGACAGCAAGTATATGGGCCGACACAGC TTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATC TGCAAATCAAAGATAAGGGTAGGTACAGTGCATTATC CACCATAAGAAGCCGACGGGTATGATTAATATTACCA AATGAACTCCGAGTTGTCTGCTCCTGGCG
200	1763 = 1215 경쇄 VL(불변 카파서열, 링커 (밀줄) 및 CD86 돌연변이체 1040 을 지님)	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQDAYPHTFGQGTKEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECSSGGGSG GGGSAPLKIAYFNETADLPCQFANSQNLSELVFWQ DQENLVLENYLGKERFDSVDSKYMGRTSFDSDSWTLR LHNLQIKDKGRYQCIIHHKKPTGMINIHMNSELSVLA  경쇄는 바람직하게는 1214 VH 서열을 포함하는 중쇄와 조립된다  따라서, 완전한 분자는 1214/1763 으로 표기될 수 있다
201	1765 = 1619 경쇄 VL(불변 카파서열, 링커 및 CD86 돌연변이체 1040 을 지님)	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCG CATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGC TGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTC AGTGCCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCACAGTACTACGACAACCTGCCCACCTTTGGCC AGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTgagtcgtacgctagc aagcttgatacgaattctaaactctgagggggtcgatgacgtggcattcttg cctaaagcattgagtttactgcaaggtcagaaaagcatgcaaagccctcagaa tggtgcaaagagctccaacaaaacaatttagaactttattaaggaatagggg gaagctaggaagaaactcaaacatcaagattttaatacgccttcttggtctcct gctataattatctgggataagcatgctgtttctgtctgtccctaacaatgcctgtgat tatccgcaaacaacacaccaagggcagaactttgtacttaaacaccatcctg ttgctctttctcagGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC GCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAG GACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG CGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGCCC

[0558]

			CCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGAC CTTACCGTGTCTAGTTTGGCAATTCGACAGATCTGAGC CTGAGCGAACTGGTGGTTTTCTGGCAGGATCAGGAGA ACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCTGGGCAAAGAGCG GTTTCGACAGCGTGGACAGCAAGTATATGGGCCGCAC CAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCAC AATCTGCAAAATCAAAGATAAGGGTAGGTACCAAGTGA TTATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTATGATTAATATT CACCAATGAACCTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
202	1765 = 1619 경쇄 VL(불변 카파서열, 링커 (밑줄) 및 CD86 돌연변이체 1040 을 지님)	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGDFTLTISLQ PEDFATYYCQQYYDNLPTFGQGQTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECSSGGGSG GGGSAPLKIAYFNETADLPCQFANSQNLSELVFWQ DQENLVLNEVYLGKERFSDSKYMGRTSFDSDSWTLR LHNLQIKDKGRYQCIHHKKPTGMINIHMNSELSVLA  경쇄는 바람직하게는 1618 VH 서열을 포함하는 중쇄와 조립된다  따라서, 완전한 분자는 1618/1765 로 표기될 수 있다
203	1767 = 1621 경쇄 VL(불변 카파서열, 링커 및 CD86 돌연변이체 1040 을 지님)	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCG CATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGC TGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTC AGTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGAACCTATTAC TGTC AACAGGGTGTGGTCCGTACACTTTTGCCAGG GGACCAAGCTGGAGATCAAACGTgagtcgtacgctagcaagct tgatatcgaattctaaactctgagggggtcggatgacgtggccattcttgctaa agcattgagtttactgcaaggtcagaaaagcatgcaaagccctcagaatggct gcaaagagctccaacaaaacaatttagaactttattaaggaatagggggaag ctaggaagaaactcaaacatcaagattttaataacgcttcttgctccttgctat aattatctgggataagcatgctgtttctgtctgtccctaacatgccctgtgattatcc gcaaacaacacaccaagggcagaactttgtacttaaacaccatcctgtttgct tcttctcagGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTCC TCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGA GGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAA TCGGGTAACCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGAC AGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA CGCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCC CGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGCGG AGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGCCCCC TCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTA CCGTGTCAGTTTGCCAATTCGACAGATCTGAGCCTGA GCGAACTGGTGGTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCT

[0559]



			GGTTCTGAACGAAGTCTATCTGGGCAAAGAGCGGTTTC GACAGCGTGGACAGCAAGTATATGGGCCGACACCAGC TTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATC TGCAAATCAAAGATAAGGGTAGGTACCAGTGCAATTATC CACCATAAGAAGCCGACGGGTATGATTAATATTCACCA AATGAACTCCGAGTTGTCTGTCTCTGGCG
204	1767 = 1621 경쇄 VL(불변 카파서열, 링커 (밀줄) 및 CD86 돌연변이체 1040 을 지님)	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQ PEDFATYYCQQGVGPYTFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGECSSGGGSG GGGSAPLKIAYFNETADLPCQFANSQNLSELVFWQ DQENLVLENYLGKERFDSVDSKYMGRTSFSDSDSWTLR LHNLQIKDKGRYQCIIHHKKPTGMINIHMNSELSVLA  경쇄는 바람직하게는 1620 VH 서열을 포함하는 중쇄와 조립된다  따라서, 완전한 분자는 1620/1767 로 표기될 수 있다
205	1769= 1627 경쇄 VL(불변 카파서열, 링커 (밀줄) 및 CD86 돌연변이체 1040 을 지님)	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCG CATCTGTAGGAGACCGCGTACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGC TGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAGTTTC AGTGGCAGTGGAAAGCGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCACACAGGGTACTGGTTACGGTCCGCTCACTTTTG GCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTgagtcgtacgc tagcaagcttgatatcgaattctaaactctgaggggctggatgacgtggccatt cttgcctaaagcattgagttactgcaaggtcagaaaagcatgcaaaagccctc agaatggctgcaaaagagctccaacaaacaatttagaactttattaagggaata gggggaagctaggaagaactcaaacatcaagattttaatacgccttctgtgt ctccttgctataattatctgggataagcatgctgtttctgtctgtccctaactgcct gtgattatccgcaaacacacaccaagggcagaactttgtacttaaacacca tcctgttctcttctcagGAACGTGTGGCTGCACCATCTGTCTT CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCC CAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGAG CAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA AAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAG CTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT AGCGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGC CCCCCTCAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCA GACTTACCGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAAGTCTGA GCCTGAGCGAACTGGTGGTTTTCTGGCAGGATCAGGA GAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCTGGGCAAAGAG CGGTTGACAGCGTGGACAGCAAGTATATGGGCCGC ACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGC

[0560]

			ACAATCTGCAATCAAAGATAAGGGTAGGTACCAGTG CATTATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTATGATTAATA TTCACCAAATGAACTCCGAGTTGTCTGTCTCTGGCG
206	1769= 1627 경쇄 VL(불변 카파서열, 링커 (밀줄) 및 CD86 돌연변이체 1040 을 지님)	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQ PEDFATYYCQQGTGYGPLTFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGECSSGGGSG GGGSAPLKIAYFNETADLPCQFANSQNLSELVFWQ DQENLVLENYLGKERFDSVDSKYMGRTSFSDSDSWTLR LHNLQIKDKGRYQCIIHHKKPTGMINIHMNSELSVLA  경쇄는 바람직하게는 1626 VH 서열을 포함하는 중쇄와 조립된다  따라서, 완전한 분자는 1626/1769 로 표기될 수 있다

[0561]

**표 I(1) - 예시적인 CD137 CDR 서열**

항체	CDRH1	CDRH2	CDRH3
<b>1204/1205</b>	GFTFSSYY (서열번호 207)	IGSYGYT (서열번호 212)	ARAYDYNNYYAYFDY (서열번호 217)
<b>1214/1215</b>	GFTFSSYA (서열번호 208)	IGSGGGYT (서열번호 213)	ARVGHPFDY (서열번호 218)
<b>1618/1619</b>	GFTFSYGS (서열번호 209)	ISSGSGST (서열번호 214)	ARSSYYGSYYSIDY (서열번호 219)
<b>1620/1621</b>	GFTFSGYY (서열번호 210)	ISSGSGYT (서열번호 215)	ARSVGPYFDY (서열번호 220)
<b>1626/1627</b>	GFTFGGYS (서열번호 211)	IGGYYST (서열번호 216)	ARSYYGSIDY (서열번호 221)

[0562]

**표 I(2) - 예시적인 CD137 CDR 서열**

항체	CDRL1	CDRL2	CDRL3
<b>1204/1205</b>	QSISSY (서열번호 80)	AAS (서열번호 81)	QQSVPHYPFT (서열번호 222)
<b>1214/1215</b>	QSISSY (서열번호 80)	AAS (서열번호 81)	QQDAYPHT (서열번호 223)
<b>1618/1619</b>	QSISSY (서열번호 80)	AAS (서열번호 81)	QQYYDNLPT (서열번호 224)
<b>1620/1621</b>	QSISSY (서열번호 80)	AAS (서열번호 81))	QQGVGPYT (서열번호 225)
<b>1626/1627</b>	QSISSY (서열번호 80)	AAS (서열번호 81))	QQGTGYGPLT (서열번호 226)

[0563]



[0564]

# 기타 서열

## 서열번호 1 (인간 CTLA-4)

MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSI  
CTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLGIIGNGTQIYVIAKEKKPSYNRGLCEN  
APNRARM

## 서열번호 2 (인간 CD28)

MLRLLALNLFPSIQVTGNKILVKQSPMLVAYDNAVNLSCYSYNLFSSREFRASLHKGLDSAVEV  
CVVYGNYSQQQLQVYSKTGFNCDGKLGNESVTFYLNQLYVNQTDIYFCKIEVMYPPPYLDNEKSNG  
TIIHVKGKHLCPSPLPFGPSKPFWVLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMT  
PRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS

## 서열번호 3

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYMGRTSF  
DSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVLA

## 서열번호 4

MDPQCTMGLSNILFVMAFLLSGAAPLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWDQENLVL  
NEVYLGKEKFDSVHSKYMGRTSFSDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSEL  
SVLANFSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKMSVLLRTKNSTIEYDGIMQKSQDNVTE  
LYDVSISLSVSFPDVTNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELEDPQPPPDHIP

## 서열번호 5

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWDQENLVLNEVYLGKEKFDSVASKYMGRTSF  
DSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVLA

## 서열번호 44 (인간 CD86)

MDPQCTMGLSNILFVMAFLLSGAAPLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWDQENLVL  
NEVYLGKEKFDSVHSKYMGRTSFSDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSEL  
SVLANFSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKMSVLLRTKNSTIEYDGIMQKSQDNVTE  
LYDVSISLSVSFPDVTNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELEDPQPPPDHIPWITAVLPTVIICV  
MVFCLILWKWKKKRPRNSYKCGTNTMERESEQTKKREKIHIPERSDEAQRVFKSSKTSSCDKS  
DTCF

[0565]

서열번호 45 (유린 CTLA-4)

MACLGRLRRYKAQLQLPSRTWPFVALLTLLFIPVFSEAIQVTQPSVVLASSHGVASFPCEYSPSHN  
TDEV RVTVLRQTNDQMTEVCATTFTEKNTVGFLDYPFCSGTFNESRVNLTIQGLRAVD TGLYLCK  
VELMYPPPYFVGMGNGTQIYVIDPEPCPDSDFLWLWILVAVSLGLFFYSFLVSAVSLSKMLKKRSP  
LTTGVYVKMPPEPECEKQFQPYFIPIN

서열번호 46 (유린 CD28)

MTLRLLFLALNFFSVQVTENKILVKQSPLLVVD SNEVSLSCRYSYNLLAKEFRASLYKGVNSDVE  
VCVGNNGNTYQPPQFRSNAEFNC DGD FDN ETVTFR LWNLHVNHDTIYFCKIEFMYPPPYLDNERSN  
GTIIHIKEKHLCHTQSSPKLFWALVVAGVLF CYGLLVTVALCVIWTNSRRNRLQVTTMNMTPR  
RPGLTRKPYQPYAPARDFAAAYRP

서열번호 51 (인간 OX40)

MCVGARRLG RGP CAALLLLGLGLSTVTGLHCVGDTYPSNDRCCHECRPGNGMVSRCSRSQNTVCR  
PCGPGFYNDVVS SKPCKPCTWCNLRSGSERKQLCTATQDTVCR CRAGTQPLDSYKPGVDCAPCFP  
GHFSPGDNQACKPWTNCTLAGKHTLQPASNSSDAICEDRDPFATQPQETQGP PARPITVQPT EAW  
PRTSQGPSTRPVEVPGGRAVAAILGLGLVLGLLGLPLAILLALYLLRRDQRLPPDAH KPPGGGSFR  
TPIQEEQADAHSTLAKI

서열번호 140

gcttccacca agggcccatc cgtcttccccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag  
agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg  
tggaactcag gcgccttgac cagcggcggtg cacaccttcc cggtgtcct acagtccctca  
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc  
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc  
aaatatggtc ccccatgccc accttgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc  
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg  
tgcggtgggtg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat  
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac  
cgtgtgtgca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag  
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaacctctc caaagccaaa  
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgccccat cccaggagga gatgaccaag  
aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag  
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccgt gctggactcc  
gacggctcct tcttctctca cagcaggcta accgtggaca agagcagggtg gcaggagggg  
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accgctacac acagaagagc  
ctctccctgt ctctgggtaa a

[0566]

서열번호 141

agcttttctgg ggcaggccgg gcctgacttt ggctgggggc agggaggggg ctaaggtgac  
gcaggtggcg ccagccaggt gcacacccaa tgcccatgag ccagacact ggaccctgca  
tgaccatcg cggatagaca agaaccgagg ggctctgctg ccctggggcc agctctgtcc  
cacaccgcg tcacatggca ccacctctct tgcagcttcc accaagggcc catccgtctt  
ccccctggcg ccctgctcca ggagcacctc cgagagcaca gccgccctgg gctgctgggt  
caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg  
cgtgcacacc ttccgggctg tcctacagtc ctcaggactc tactccctca gcagcgtgggt  
gaccgtgccc tccagcagct tgggcacgaa gacctacacc tgcaacgtag atcacaagcc  
cagcaacacc aaggtggaca agagagttgg tgagaggcca gcacaggag ggaggggtgc  
tgctggaagc caggctcagc cctcctgcct ggacgcaccc cggctgtgca gcccagccc  
agggcagcaa ggcagcccc atctgtctcc tcaaccggag gcctctgacc accccactca  
tgctcaggga gagggctctt tggatttttc caccaggctc ccggcaccac aggctggatg  
cccctacccc aggccctgcg catacagggc aggtgctgct ctcagacctg ccaagagcca  
tatccgggag gacctgccc ctgacctaa cccaccccaa aggccaaact ctccactccc  
tcagctcaga caccttctct cctcccagat ctgagtaact cccaatcttc tctctgcaga  
gtccaaatat ggtcccccac gccaccttg cccaggtaag ccaaccagc cctcgccctc  
cagctcaagg cgggacaggt gccctagagt agcctgcatc cagggacagg cccagccgg  
gtgctgacgc atccacctcc atctcttctc cagcacctga gttcctgggg ggaccatcag  
tcttctgtt ccccccaaaa ccaaggaca ctctcatgat ctccggacc cctgaggtca  
cgtgcgtgggt ggtggacgtg agccaggaag accccgaggt ccagttcaac tggtagctgg  
atggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agcccgggga ggagcagttc aacagcacgt  
accgtgtgggt cagcgtctct accgtctgct accaggactg gctgaacggc aaggagtaca  
agtgaagggt ctccaacaaa ggctcccggt cctccatcga gaaaaccatc tccaaagcca  
aaggtgggac ccacgggggt cgagggccac acggacagag gccagctcgg cccacctct  
gccctgggag tgaccgctgt gccaacctct gtccctacag ggcagccccg agagccacag  
gtgtacaccc tgccccatc ccaggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc  
ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg  
gagaacaact acaagaccac gcctcccggt ctggactcgg acggctcctt ctctctctac  
agcaggctaa ccgtggacaa gagcaggtgg caggagggga atgtcttctc atgctccgtg  
atgcatgagg ctctgcacaa ccgtacaca cagaagagcc tctccctgtc tctgggtaaa  
tgagtgccag ggccggcaag cccccgtcc ccgggtctctc ggggtcgcg gaggatgctt  
ggcacgtacc ccgtctacat acttcccagg caccagcat ggaaataaag caccaccac  
tgccctgggc ccctgtgaga ctgtgatggt tctttccacg ggtcaggccg agtctgaggc  
ctgagtgaca tgagggaggc agagcgggtc cactgtccc cacactgg

[0567]



서열번호 142

gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag  
 agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg  
 tggaactcag gcgccttgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgttcct acagtccctca  
 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc  
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc  
 aaatatggtc ccccatgccc atcatgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc  
 ttctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg  
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat  
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac  
 cgtgtggtca gcgtctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag  
 tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa  
 gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag  
 aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgcctggag  
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctccgt gctggactcc  
 gacggctcct tcttctctca cagcaggcta accgtggaca agagcagggtg gcaggagggg  
 aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc  
 ctctccctgt ctctgggtaa a

서열번호 143

agctttcttg ggcaggccgg gcctgacttt ggctgggggc agggaggggg ctaaggtagc  
 gcagggtggc ccagccagggt gcacacccaa tgcccatgag ccagacact ggaccctgca  
 tggaccatcg cggatagaca agaaccgagg ggctctgctg ccctggggcc agctctgtcc  
 cacaccgagg tcacatggca ccacctctct tgcagcttcc accaagggcc catccgtctt  
 cccctggcg ccctgtcca ggagcacctc cgagagcaca gcgccttg gctgctggt  
 caaggactac ttccccgaac cgggtgacgt gtctgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg  
 cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc tactccctca gcagcgtggt  
 gaccgtgccc tccagcagct tgggcacgaa gacctacacc tgcaacgtag atcacaagcc  
 cagcaacacc aagggtggaca agagagttgg tgagaggcca gcacaggag ggagggtgtc  
 tgctggaagc caggctcagc cctcctgcct ggacgcaccc cggctgtgca gcccagccc  
 agggcagcaa ggcctgcccc atctgtctcc tcaccoggag gcctctgacc accccactca  
 tgctcaggga gagggtcttc tggatttttc caccaggctc ccggcaccac aggttgatg  
 ccctacccc aggcctgctg catacagggc aggtgctgct ctcagacctg ccaagagcca  
 tatccgggag gaccctgccc ctgacctaaag cccaccccaa aggccaaact ctccactccc  
 tcagctcaga caccttctct cctcccagat ctgagtaact cccaatcttc tctctgcaga  
 gtccaaatat ggtcccccat gccatcatg cccaggtaag ccaaccagc cctcgccctc  
 cagctcaagg cgggacagggt gccctagagt agcctgcatc cagggacagg cccagccgg

[0568]



gtgctgacgc atccacctcc atctcttcct cagcacctga gttcctgggg ggaccatcag  
tcttctcgtt cccccaaaa cccaaggaca ctctcatgat ctcccggacc cctgaggtca  
cgtgctggtt ggtggacgtg agccaggaag accccgaggt ccagttcaac tggtagctgg  
atggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagttc aacagcacgt  
accgtgtggt cagcgtcttc accgtcctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca  
agtgaaggt ctccaacaaa ggctcccggt cctccatcga gaaaaccatc tccaaagcca  
aaggtgggac ccacgggggt cgagggccac acggacagag gccagctcgg cccaccctct  
gccctgggag tgaccgctgt gccaacctct gtccctacag ggcagccccg agagccacag  
gtgtacaccc tgccccatc ccaggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc  
ctgggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg  
gagaacaact acaagaccac gcctcccggt ctggactccg acggctcctt cttcctctac  
agcaggctaa ccgtggacaa gagcaggtgg caggagggga atgtcttctc atgtccgtg  
atgcatgagg ctctgcacaa ccactacaca cagaagagcc tctccctgtc tctgggtaaa  
tgagtgccag ggccggcaag ccccgctcc ccgggctctc ggggtcgcgc gaggatgctt  
ggcacgtacc ccgtctacat acttcccagg caccagcat ggaaataaag caccaccac  
tgccctgggc ccctgtgaga ctgtgatggt tctttccacg ggtagggccg agtctgaggc  
ctgagtgaca tgaggaggc agagcgggtc ccactgtccc cacactgg

서열번호 145

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg  
ggcacagcgg cctggggtg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgctg  
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca  
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc  
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc  
aaatcttggt acaaaaactca cacatgcca ccgtgcccag cactgaact cctgggggga  
ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct  
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg  
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac  
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctctgacc aggactgggt gaatggcaag  
gagtacaagt gcaaggctct caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc  
aaagccaaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag  
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc  
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggt  
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg  
cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg  
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa

[0569]

서열번호 146

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg  
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg  
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtccctca  
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc  
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttggtgag  
aggccagcac agggagggag ggtgtctgct ggaagccagg ctacgcgtc ctgcctggac  
gcatcccggc tatgcagccc cagtccaggg cagcaaggca ggccccgtct gcctcttcaa  
ccggaggcct ctgcccggcc cactcatgct caggagagg gtcttctggc tttttcccca  
ggctctgggc aggcacaggc taggtgcccc taaccaggc cctgcacaca aaggggcagg  
tgctgggctc agacctgcca agagccatat ccgggaggac cctgcccctg acctaagccc  
accccaaagg ccaaactctc cactccctca gctcgacac cttctctcct ccagattcc  
agtaactccc aatcttctct ctgcagagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc  
accgtgcccc ggtaagccag ccaggcctc gccctccagc tcaaggcggg acagggtgcc  
tagagtagcc tgatccagg gacaggcccc agccgggtgc tgacacgtcc acctccatct  
cttctcagc acctgaactc ctggggggac cgtcagttct cctcttcccc ccaaaacca  
aggacaccct catgatctcc cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc  
acgaagcccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggt cataatgcc  
agacaaagcc ggggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaccg  
tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagt caaggtctcc aacaaagccc  
tccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg tgggaccctg ggggtgcgag  
ggccacatgg acagaggccg gctcgcccca ccctctgcc tgagagtac cgtgtacca  
acctctgtcc ctacagggca gcccagaaa ccacagggtg acacctgcc cccatcccgg  
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctg tcaaaggctt ctatcccagc  
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccacgcct  
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc ctctacagca agctcacctg ggacaagagc  
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac  
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa

서열번호 147

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcato ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct  
ggaactgcct ctgttggtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag  
tggaagggtg ataacgcct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac  
agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc acctgacgc tgagcaaagc agactacgag  
aaacacaaag tctacgcctg cgaagtacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaag  
agcttcaaca ggggagagtg t

[0570]

서열번호 148 (인간 CD137, 아미노산 서열 : >gil571321|gb|AAA53133.1| 4-1BB [호모 사피엔스])

MGNSCYNIVATLLLLVLNFERTRSLQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDIC  
RQCKGVFRTRKECSSTSNAECDCTPGFHC LGAGCSMCEQDCKQGQELTKKGCKDCCFGTFNDQKR  
GICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCGPSPADLSPGASSVTPPAPAREPGHSPQIISFFLALT  
STALLFLLFFLT LRFVS VVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCEL

서열번호 175

gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag  
agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg  
tggaactcag gcgcctgac cagcggcgtg cacacottcc cggctgtcct acagtccctca  
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc  
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc  
aaatatggtc ccccatgccc accttgccca gcacctgagt tcttgggggg accatcagtc  
ttctgtttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg  
tgcggtggtg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat  
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac  
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag  
tgcaaggtct ccaacaaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaacctctc caaagccaaa  
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag  
aaccaggta cgcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag  
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgccctccgt gctggactcc  
gacggctcct tcttctctca cagcaggcta accgtggaca agagcagggtg gcaggagggg  
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc  
ctctccctgt ctctgggtaa a

서열번호 176

agctttcttg ggcaggccgg gcctgacttt ggctgggggc agggaggggg ctaagggtgac  
gcaggtggcg ccagccaggt gcacacccaa tgcccatgag cccagacact ggaccctgca  
tggaccatcg cggatagaca agaaccgagg ggctctgctg ccctggggcc agctctgtcc  
cacaccgagg tcacatggca ccacctctct tgcagcttcc accaagggcc catccgtctt  
ccccctggcg ccctgctcca ggagcacctc cgagagcaca gccgcctgg gctgcctggt  
caaggactac ttccccgaac cggtgacgggt gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg  
cgtgcacacc ttccgggctg tcttacagtc ctcaggactc tactccctca gcagcgtggt  
gaccgtgccc tccagcagct tgggcacgaa gacctacacc tgcaacgtag atcacaagcc  
cagcaacacc aaggtggaca agagagttgg tgagaggcca gcacaggag ggagggtgtc

[0571]



tgctggaagc caggctcagc cctcctgcct ggacgcaccc cggctgtgca gccccagccc  
 agggcagcaa ggcatgcccc atctgtctcc tcaccggag gcctctgacc acccactca  
 tgctcagga gaggggtctt tggatttttc caccaggctc ccggcaccac aggctggatg  
 cccctacccc agggcctgcy catacagggc aggtgtctgc ctacagacct ccaagagcca  
 tatccgggag gaccctgccc ctgacctaaag cccaccccaa aggccaaact ctccactccc  
 tcagctcaga caccttctct cctcccagat ctgagtaact cccaatcttc tctctgcaga  
 gtccaaatat ggtcccccct gccaccttg ccaggttaag ccaaccagc cctcgccctc  
 cagctcaagg cgggacaggt gccctagagt agcctgcatc caggacagc cccagccgg  
 gtgctgacgc atccacctcc atctcttctc cagcacctga gttcctgggg ggaccatcag  
 tcttctgtt cccccaaaa cccaaggaca ctctcatgat ctcccgacc cctgaggtca  
 cgtgctggtt ggtggacgtg agccaggaag accccgaggt ccagttcaac tggtagctgg  
 atggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagttc aacagcacgt  
 accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca  
 agtgcaaggt ctccaacaaa ggcctcccgt cctccatcga gaaaaccatc tccaaagcca  
 aaggtgggac ccacggggtg cgagggccac acggacagag gccagctcgg cccaccctct  
 gcctgggag tgaccgctgt gccaacctct gtccctacag ggcagccccc agagccacag  
 gtgtacaccc tgcccccatc ccaggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc  
 ctgggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg  
 gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac  
 agcaggctaa ccgtggacaa gagcaggtgg caggagggga atgtcttctc atgctccgtg  
 atgcatgagg ctctgcacaa ccaactacaca cagaagagcc tctccctgtc tctgggtaaa  
 tgagtgccag ggccggcaag cccccgctcc ccgggctctc ggggtcgcg gaggatgctt  
 ggcaagctacc ccgtctacat acttcccagg caccagcat ggaaataaag caccaccac  
 tgccctgggc ccctgtgaga ctgtgatggt tctttccacg ggtcaggccg agtctgaggc  
 ctgagtgaca tgaggggaggc agagcgggtc ccaactgtcc cactctgg

[0572]

[0573]

# 실시예

[0574]

본 발명은 추가 제한으로서 다음의 실시예에 의해 추가로 예시되는데, 이는 추가적인 제한으로서 해석되어서는 안 된다. 본 출원 전체적으로 인용된 모든 도면 및 모든 참고문헌, 특허 및 공개된 특허 출원의 내용은 본 명세서에 참고로 명확하게 포함된다.

[0575]

## 실시예 1 - CTLA-4 결합 도메인

[0576]

WO 2014/207063(실시예 참조)에 기재한 바와 같이 CTLA-4 결합 도메인 폴리펩타이드를 선택하고 발현시키고 나서, 이하에 기재한 바와 같이 ELISA 및 표면 플라즈몬 공명 중 적어도 하나에 의한 CTLA-4에 대한 결합에 대해 분석하였다.

[0577]

## 결합 ELISA

[0578]

4℃에서 밤새 인큐베이션함으로써 96-웰 편평 바닥 고 결합 플레이트(그라이너(Greiner), #655074)를 CTLA4-Fc(피츠제럴드(Fitzgerald), #30R-CD152) 또는 CD28-Fc(R&D 시스템즈(R&D systems), 342-CD) 중 하나로 코팅하였다. 플레이트를 세척하고(세척 완충제: PBS+0.05% 트윈 20(PBST) 메디카고(Medicago), #09-9410-100), 이어서, PBST+3% BSA(머락(Merck), #1.12018.0100) 중에서 차단시켰다. 플레이트를 다시 세척하고 나서, 샘플 또는 대조군(200 내지 0.001μg/ml로 1/5로 연속희석시킴)을 웰에 첨가하였다. 1시간 동안 실온에서 샘플을 인큐베이션시키고, 이어서 세척하였다. 검출 항체, 염소-항-인간 IgG Fcγ-HRP(잭슨(Jackson), #109-035-098)을 첨가하고 나서, 후속적으로 수퍼시그널 피코(SuperSignal Pico) 화학발광 기질(쓰모 사이언티픽(Thermo Scientific), #37069)을 이용하여 플레이트를 연구하고, 엔비전(Envision) 판독기(퍼킨 엘머(Perkin Elmer))를 이용하여 검출하였다. CTLA4와 CD28 둘 다에 대해 EC50 값을 계산하였다. 결합비(EC50 결합비 = [CD28에 대한 EC50] ÷ [CTLA-4에 대한 EC50])를 각각의 폴리펩타이드에 대해 계산하고 나서, 표 1.1에 나타낸다.

[0579]

## 표면 플라즈몬 공명



[0580] CTLA4-Fc(피츠제럴드, #30R-CD152) 또는 CD28-Fc(R&D 시스템즈, 342-CD) 중 하나를 통상적인 아민 결합을 이용하여 비아코어(상표명) 센서 칩(CM5)에 고정시켰다. CD86 돌연변이체 분자 및 대조군(1/2 100 내지 1.5nM로 연속 희석)을 30 $\mu$ l/ml의 유속으로 HBS-P(GE, BR-1003-68)에서 결합에 대해 분석하였다. 3분 동안 결합시키고, 10분 동안 해리시켰다. 30분 동안 5mM NaOH를 이용하여 2회 재생성을 수행하였다. BIA평가 4.1 소프트웨어를 이용하여 역학적 매개변수 및 친화도 상수를 계산하였다(표 1.3).

[0581] *저해 ELISA*

[0582] 96-웰 편평 바닥 플레이트 고 결합 플레이트(그라이너, #655074)를 밤새 4℃에서 인큐베이션시킴으로써 야생형 CD86-Fc(R&D 시스템즈, #7625-B2)로 코팅하였다. 플레이트를 (세척 완충제: PBS+0.05% 트윈 20(PBST) 메디카고, #09-9410-100)로 세척하고, 이어서, PBST+3% BSA(머락(Merck), #1.12018.0100) 중에서 차단시켰다. 샘플(CD86 돌연변이체 또는 야생형 단백질; 30000 내지 0.3ng/ml로 1/4 연속희석시킴)을 실온에서 1시간 동안 바이오티닐화된-CTLA4(피츠제럴드, #30R-CD152)와 함께 인큐베이션시키고 나서, 이어서, 혼합물을 ELISA 플레이트에서 차단시킨 웰에 첨가하였다. 스트렙타비딘-HRP(피어스(Pierce), #21126)으로 검출을 수행하고 나서, 플레이트를 후속적으로 수퍼시그널 피코(SuperSignal Pico) 화학발광 기질(쓰모 사이언티픽, #37069)을 이용하여 플레이트를 연구하고, 엔비전 판독기(퍼킨 엘머)를 이용하여 검출하였다. 결과를 도 2에 나타낸다. IC50 값을 계산하고 나서, 이하의 표에 나타낸다. 시험한 모든 분자는 야생형과 H79A 둘 다보다 더 양호한 IC50 값을 나타내었고, 최고의 돌연변이체 CD86 분자의 IC는 야생형에 비해 100배 이상으로 개선되었다. 예시적인 분자 900, 901, 904, 906, 907, 908, 910, 915 및 938에 대한 결과를 표 1.1에 나타낸다. Kd 결합비 = [CD28에 대한 Kd] ÷ [CTLA-4에 대한 Kd]. 예시적인 분자 900, 901, 904, 906, 907, 908, 910, 915 및 938에 대한 전체 아미노산 서열을 각각 서열번호 6 내지 14로서 제공한다.

표 1.1

샘플	야생형에 비해 돌연변이된 위치 및 아미노산 변화 (도 4에서와 같이 넘버링한 위치)	EC50 결합비	Kd 결합비
900	H79D,L107I,I111V,T118S, M120L, I121V, R122K, Q125E	3.5	ND*
901	Q48L,S49T,L107I,I111V,R122K,Q125E,A134T	17.2	2.7
904	V54I,K74R,S77A,H79D,L107I,T118S,I121V,R122K, N127D	12.2	6.8
906	F32I,Q48L,K74R, H79D,L107F, M120L,I121V,R122K,Q125E	16.2	0.8
907	R122K,Q125E	30.5	5.6
908	L107I,I121V,R122K,Q125E	6.2	4.7
910	H79D,L107I,I121V,R122K,Q125E	7.7	5.1
915	V64I,H79D,L107F,T118S,M120L,R122K,N127D	9.9	1.9
938	V64I,L107I,I121V,R122K	2.0	5.5
	야생형	3.4	1.6

\* 비아코어(상표명) 분석에서도 또는 결합 ELISA에서도 검출 가능한 결합은 보이지 않았다

[0583]

[0584] 예시적인 분자 1038, 1039, 1040, 1041,1042, 1043, 1044, 1045, 1046 및 1047에 대한 결과를 표 1.2 및 표 1.3에서, 그리고 도 2 및 도 3에서 나타낸다. 예시적인 분자 1038, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046 및 1047에 대한 전체 아미노산 서열을 각각 서열번호: 15 내지 24로서 제공한다.

표 1.2

샘플	EC50	샘플	IC50
1038	0.14	-	-
1039	0.039	-	-
1040	0.0076	1040	0.049
1041	0.087	1041	3.1
1042	0.29	1042	4.3
1043	0.035	1043	4.0
1044	0.029	1044	1.4
1045	0.047	1045	2.6
1046	0.019	1046	1.1
1047	0.037	1047	0.98
야생형	0.51	야생형	15
선행기술	0.81	H79A	25
음성 대조군	활성 없음	음성 대조군	활성 없음

[0585]

표 1.3

샘플	돌연변이된 위치 및 아미노산 변화 (도 4 에서 넘버링한 위치)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K <sub>D</sub> (nM)
1038	Q48L, H79D, L107I, I121V, R122K, Q125E	1.0e6	0.012	12
1039	Q48L, H79S, L107I, T118S, I121V, R122K, N127D	1.0e6	8.5e-3	8
1040	Q48L, K74R, H79D, L107R, R122N	1.0e6	3.2e-3	3
1041	F32L, Q48L, H79D, L107I, M120L, I121V, R122K, 125E	7.0e5	8.4e-3	12
1042	Q48L, K74I, H79S, L107I, T118S, I121V, R122K, N127D	4.4e5	0.011	25
1043	Q48L, H79D, L107I, R122K, Q125E	1.1e6	0.011	10
1044	Q48L, S49T, H79S, L107I, R122K, Q125E, N127S	1.1e6	9.4e-3	8
1045	Q48L, S49T, H79D, M120L, I121V, R122K, Q125E	9.4e5	8.3e-3	9
1046	H79D, K103E, L107I, T118S, I121V, R122K, N127D	1.4e6	8.0e-3	6
1047	Q48L, H79D, L107I, M120L, I121V, R122K, Q125E	8.5e5	8.4e-3	10
야생형		4.6e5	0.023	50
H79A		3,4e5	0,022	63

[0586]

[0587] 실시예 2 - 클론 1040으로부터의 예시적인 폴리펩타이드의 무린 CTLA-4에 대한 교차반응성

[0588] 저해 ELISA 결합 분석을 이용하여 예시적인 돌연변이체 CD86 분자 1040의 무린 및 인간 CTLA-4에 대한 상대적 친화도를 연구하였다. 이들 실험에서 사용한 1040 분자를 이중특이성 분자의 부분으로서 항-CD40 항체에 접합시켰다. CD86 분자의 CTLA-4 결합 특성은 이 접합에 의해 영향받지 않는다(데이터 미제시).

[0589] 요약하면, 96-웰 편평 바닥 플레이트 고결합 플레이트(그라이너 #655074)를 밤새 4℃에서 인큐베이션한 인간

CTLA-4(피츠제럴드)로 코팅하였다. 플레이트를 세척하고(세척 완충제: PBS+0,05% 트윈 20 (PBST) 메디카고 #09-9410-100), 이어서, PBST+3% BSA(머렉, #1.12018.0100) 중에서 차단시켰다.

[0590] 샘플(예시적인 CD86 돌연변이체)을 상이한 농도(연속 희석 1/4 30000 내지 0.3ng/ml)에서 가용성 바이오틴일화된 인간 CTLA4(피츠제럴드 #30R-CD152) 또는 가용성 무린 CTLA-4(R&D 시스템즈)를 이용하여 1시간 동안 실온에서 사전인큐베이션시켰다.

[0591] 이어서, 혼합물을 ELISA 플레이트에서 차단 웰에 첨가하였다. 스트렙타비딘-HRP(피어스, #21126)를 이용하여 검출을 수행하고 나서, 후속적으로 수퍼시그널 피코 화학발광 기질(써모 사이언티픽, #37069)을 이용하여 플레이트를 연구하고, 엔비전 판독기(피킨 엘머)를 이용하여 검출하였다. 결과를 도 5에 나타낸다. 무린 및 인간 CTLA-4에 의해 관찰된 저해 곡선은 CTLA-4의 두 형태에 대한 예시적인 CD86 돌연변이체 (1040)의 결합 친화도가 유사한 규모를 가진다는 것을 입증한다. 실시예 1에서 시험한 다른 클론은 또한 무린 CTLA-4에 결합하는 것으로 발견되었다(데이터 미제시).

### [0592] 실시예 3 - OX40 항체의 특성규명

[0593] 예시적인 OX40 항체의 특징을 이하의 표 3.1에서 요약한다.

표 3.1

항체	CDR H3 길이 (IMGT)	용량 반응 ELISA (I <sub>50</sub> )	T-세포 작용제	마카카 블라타 OX40 결합	huOX40 결합 FACS (CHO)	소수성 지수	등전점	해리상수 K <sub>d</sub> (M)	결합 속도 상수 k <sub>a</sub> (1/Ms)	결합 속도 상수 k <sub>d</sub> (1/s)
1166/1167	10	< nM	있음	있음	있음	- 0.392	9.11	3.22E-10	9.01E+04	2.90E-05
1170/1171	10	< nM	있음	있음	있음	- 0.415	9.11	2.50E-10	1.45E+06	3.63E-04
1164/1135	11	< nM	있음	있음	있음	- 0.398	9.21	3.08E-10	2.51E+05	7.73E-05
1168/1135	11	< nM	있음	있음	있음	- 0.404	9.19	3.27E-10	5.18E+05	1.69E-04
1482/1483	9	< nM	있음	있음	있음	- 0.381	9.19	7.53E-10	7.76E+05	5.84E-04
1490/1135	11	< nM	있음	있음	있음	- 0.407	9.18	3.07E-10	3.87E+06	1.19E-03
1514/1515	14	< nM	있음	있음	있음	- 0.399	9.11	6.40E-10	2.57E+05	1.64E-04
1520/1135	17	< nM	있음	있음	있음	- 0.394	9.18	5.55E-10	6.20E+05	3.44E-04
1524/1525	10	< nM	있음	있음	있음	- 0.391	9.11	8.11E-10	1.71E+06	1.39E-03
1526/1527	15	< nM	있음	있음	있음	- 0.388	8.99	4.30E-10	4.35E+05	1.87E-04
1542/1135	11	< nM	있음	있음	있음	- 0.411	9.2	4.63E-10	2.16E+05	1.00E-04

[0594]

[0595] 이들 연구에서 단지 비교 목적을 위한 기준 항체로서 사용하기 위해 두 항-OX40 항체를 합성하였다. 그들을 본 명세서에서 각각 "72" 또는 "72/76", 및 "74" 또는 "74/78"로서 표기한다.

### [0596] 표면 플라즈몬 공명에 의한 역학 상수의 측정

[0597] 통상적인 아민 결합을 이용하여 인간 OX40(R&D 시스템즈, #3358\_OX)를 비아코어(상표명) 센서 칩(CM5) 상에 고정시켰다. 시험한 항체 및 대조군(1/3 또는 1/2 100 내지 2nM로 연속희석)을 30μl/ml의 유속으로 HBS-P(GE, #BR-1003-68)에서 결합에 대해 분석하였다. 3분 동안 결합시키고, 20분 동안 해리시켰다. 50mM NaOH를 이용하여 60분 동안 2회 재생성을 수행하였다. 대세(drifting) 기준을 이용하는 1:1 랑그뮐어(Langmuir) 모델을 이용하여 역학 매개변수 및 친화도 상수를 계산하였다. 시험한 항체는 전반적으로 온 및 오프 속도를 달리하여 서브나노물 내지 나노물 범위에 있었다(도 6 및 표 3.1). 대부분의 항체는 친화도가 5nM 미만이었다. BIAevaluation 4.1 소프트웨어를 이용하여 역학적 매개변수 및 친화도 상수를 계산하였다.

[0598] ELISA에 의한 인간 및 무린 OX40에 대한, 그리고 CD137 및 CD40에 대한 결합의 ELISA에 의한 측정

- [0599] ELISA 플레이트를 인간 OX40(R&D 시스템, 3388-OX), CD40(안셀(Ance11)), 또는 CD137(R&D 시스템즈)로 0.1 또는 0.5 $\mu$ g/ml에서 코팅하였다. ELISA 플레이트를 PBST로 세척하고, 이어서, PBST+2% BSA로 1시간 동안 실온에서 차단시키고, 이어서, PBST로 다시 세척하였다. ELISA 플레이트에 1시간 동안 실온에서 연속 희석으로 항체를 첨가하고 나서, 이어서, PBST로 세척하였다. 염소 항 인간 카파 경쇄 HRP를 이용하여 결합을 검출하고 나서, 1시간 동안 실온에서 인큐베이션시켰다. 수퍼시그널 피코 루미네센트를 기질로서 사용하고, 플루오스타 옵티마(Fluostar Optima)를 이용하여 발광을 측정하였다.
- [0600] 모든 시험 OX40 항체를 인간 OX40에 결합시키고, 1nM 이하의 EC50 값을 나타내었다. 상기 항체는 무린 OX40에 또는 시험한 다른 TNFR 수퍼 패밀리 구성원에 결합하지 않았다(데이터 미제시).
- [0601] CHO 세포 상에서 과발현된 인간 OX40에 대한 결합의 측정
- [0602] 인간 OX40의 세포외 부분을 hCD40의 막관통 및 세포내 부분에 융합시키고, pcDNA3.0으로 클로닝시켰다. 후속적으로 벡터를 CHO 세포로 안정하게 형질감염시켰다. 30분 동안 4℃에서 상업적 OX40 항체(huOX40, BD 바이오사이언시스(BD Biosciences))와 함께 인큐베이션시킴으로써 OX40의 발현을 확인하고, 30분 동안 4℃에서 a-huIgG-PE(잭슨 이뮤노리서치(Jackson ImmunoResearch))를 이용하여 검출하였다. 분석을 위해, 형질감염 세포를 30분 동안 4℃에서 시험 항체 및 대조군과 함께 인큐베이션시키고, 이어서, 30분 동안 4℃에서 a-huIgG-PE(잭슨 이뮤노리서치)로 검출하였다. FACS 버스(FACS Verse)(BD 바이오사이언시스)를 이용하는 유세포분석에 의해 세포를 분석하였다.
- [0603] 용량 의존적 방식으로 CHO 세포 상에서 과발현시킨 hOX40에 결합된 모든 클론(도 7).
- [0604] **실시예 4 - OX40 항체의 서열 분석**
- [0605] 중쇄와 경쇄 가변 영역 둘 다의 CDR 서열을 각각의 항체에 대해 분석하였다. 표 4.1은 VH CDR3 서열에 대해 수행한 바와 같은 분석을 예시한다. 표 4.1의 위치는 IMGT 넘버링 시스템에 따라 나타낸다. 다음의 패턴을 확인하였다.
- [0606] VH 영역은 모두 하기를 포함한다:
- [0607] (a) 8개의 아미노산의 길이이고, 공통서열: "G, F, T, F, G/Y/S, G/Y/S, Y/S, Y/S/A"를 포함하는 중쇄 CDR1 서열;
- [0608] (b) 8개의 아미노산의 길이이고, 공통서열: "I, G/Y/S/T, G/S/Y, S/Y, G/S/Y, G/S/Y, G/S/Y, T"를 포함하는 중쇄 CDR2 서열; 및
- [0609] (c) 9 내지 17개의 아미노산의 길이이고, "A, R, G/Y/S/H, G/Y/F/V/D, G/Y/P/F, -/H/S, -/N/D/H, -/Y/G, -/Y, -/Y, -/W/A/V, -/A/Y, -/D/A/Y/G/H/N, Y/S/W/A/T, L/M/I/F, D, Y"의 공통서열을 포함하는 중쇄 CDR3 서열.
- [0610] VL 영역은 모두 하기를 포함한다:
- [0611] (a) 서열: "Q, S, I, S, S, Y"로 이루어진 경쇄 CDR1 서열;
- [0612] (b) 서열: "A, A, S"로 이루어진 경쇄 CDR2 서열;
- [0613] (c) 8 내지 10개의 아미노산의 길이이고, 공통서열: "Q, Q, S/Y/G, -/Y/H/G, -/S/Y/G/D, S/Y/G/D, S/Y/G/T, P/L, Y/S/H/L/F, T"를 포함하는 경쇄 CDR3 서열.
- [0614] 중쇄 CDR3에 대한 공통서열 내에서, 2개의 서브패밀리를 확인하였다. 제1 서브패밀리 내 각각의 항체는 공통서열 "A, R, Y/H, D, Y, A/Y/G, S/W/A, M/L, D, Y"를 포함하는 10개의 아미노산 길이의 VH CDR3 서열을 포함한다. 이 패밀리 내의 항체는 패밀리 Z로서 지칭되고, 표 4.1에서와 같이 확인된다. 제2 서브 패밀리 내 각각의 항체는 공통서열 "A, R, G/Y, V/F/Y, P, H, G/Y/H, Y, F/I, D, Y"를 포함하는 길이 11개의 아미노산의 VH CDR3 서열을 포함한다. 이 패밀리 내의 항체는 패밀리 P로서 지칭되고, 표 4.1에서와 같이 확인된다. 패밀리 Z 또는 P의 항체가 바람직하다. 패밀리 P 내에서 VH 서열을 갖는 항체는 전형적으로 또한 "Q, Q, S, Y, S, T, P, Y, T"의 CDR3 서열, "Q,S,I,S,S,Y"의 CDR1 서열 및 "A,A,S"의 CDR2 서열을 갖는 VL 서열을 포함한다. 따라서, 이들 3개의 CDR 서열을 포함하는 VL 영역을 갖는 항체가 바람직하다.



표 4.1

VH	105	106	107	108	109	110	111	111.1	111.2	112.2	112.1	112	113	114	115	116	117	CDRH3 길이	폐쇄리
1482	A	R	G	Y	G									Y	L	D	Y	9	
1166	A	R	Y	D	Y								A	S	M	D	Y	10	Z
1170	A	R	Y	D	Y								Y	W	M	D	Y	10	Z
1524	A	R	H	D	Y								G	A	L	D	Y	10	Z
1164	A	R	G	V	P	H							G	Y	F	D	Y	11	P
1168	A	R	Y	F	P	H							Y	Y	F	D	Y	11	P
1490	A	R	Y	Y	P	H							H	Y	I	D	Y	11	P
1542	A	R	G	Y	P	H							H	Y	F	D	Y	11	P
1514	A	R	S	G	Y	S	N				W	A	N	S	F	D	Y	14	
1526	A	R	Y	Y	F	H	D	Y			A	A	Y	S	L	D	Y	15	
1520	A	R	Y	Y	Y	S	H	G	Y	Y	V	Y	G	T	L	D	Y	17	

#### 실시예 5 - OX40 항체의 도메인 맵핑

OX40의 세포외 부분은 4개의 도메인으로 이루어지는데, 이들 각각은 2개의 모듈로 다시 분할될 수 있다. 표준 실험 기법을 이용하여 OX40 인간/마우스 키메라의 유전자를 합성하였다. 인간 OX40의 도메인 또는 모듈을 대응하는 마우스 OX40으로 교환함으로써 상이한 키메라를 설계하였다. 인간 및 마우스 서열의 평가 및 인간 OX40의 3D 연구에 기반하여 키메라를 설계하였다. 합성한 유전자에 프로젝트 특정 ID 번호를 부여하였다(표 5.1 참조). 작제물을 pcDNA3.1 벡터(인비트로젠(Invitrogen))내로 클로닝하였다.

마우스/인간 키메라를 프리스타일(FreeStyle) 293-F 세포(인비트로젠) 내로 일시적으로 형질감염시키고 나서, 프리스타일 293 발현 배지(인비트로젠) 37℃, 8% CO<sub>2</sub>, 135rpm에서 48시간 동안 인큐베이션시켰다. 형질감염 세포를 인간 OX40 항체, 인간 OX40L(hOX40L, RnD 시스템즈), 마우스 OX40L(mOX40L, RnD 시스템즈) 및 대조군과 함께 30분 동안 4℃에서 인큐베이션시키고, 이어서, a-huIgG-PE(잭슨 이뮤노리서치)를 이용하여 30분 동안 4℃에서 검출하였다. FACS Verse(BD 바이오사이언시스)를 이용하여 세포를 분석하였다. 상이한 키메라 작제물에 대한 결합을 아이소타입 대조군의 결합에 비교한 상대적(평균 형광 강도) MFI로서 계산하였다. 결과를 표 5.2에 나타낸다.

시험한 인간 OX40 항체 중 어떤 것도 무린 OX40에 결합하지 않았다. 따라서, 주어진 항체가 특정 키메라에 결합하지 않는다면, 이는 항체가 해당 키메라 내 무린 도메인으로 대체된 도메인 중 하나에 대해 특이적이라는 것을 나타낸다.

표 5.1

키메라 작제물의 동일성

ID 작제물	키메라 DNA 작제물의 암호 영역 설명
1544	마우스 도메인 1A, 1B 및 2A를 지니는 인간 OX40(aa 30-81)
1545	마우스 도메인 1B, 2A 및 2B를 지니는 인간 OX40(aa 43-107)
1546	마우스 도메인 2A, 2B 및 모듈 3을 지니는 인간 OX40(aa 66-126)
1547	마우스 도메인 2B, 모듈 3 및 도메인 4A를 지니는 인간 OX40(aa 83-141)
1548	마우스 모듈 3 및 도메인 4A 및 4B를 지니는 인간 OX40(aa 108-167)
1549	마우스 도메인 1A 및 4B 및 주석이 없는 세포외 영역을 지니는 인간 OX40(aa 30-65 및 aa 127-214)
84	전장 OX40 서열을 함유하는 작제물
57	빈 벡터(음성 대조군)

[0620]

[0621]

적어도 4가지 별개의 결합 패턴을 확인하였다.

[0622]

패턴 A:

[0623]

항체 1170/1171, 1524/1525, 및 1526/1527은 유사한 결합 패턴을 나타내고, 결합에 대해 동일한 도메인 내 잔기에 의존한다. 결합에 중요한 아미노산 잔기는 도메인 2 내의 모듈 B 내에 그리고 도메인 2의 모듈 A 내에 위치할 가능성이 있다. CDRH3 패밀리 "Z"를 지니는 대부분의 항체는 패턴 A(1166/1167은 제외함)에 따라 결합하는데, 이는 이 유형의 CDRH3을 지니는 항체가 이 에피토프에 결합하는 성향을 갖게 한다는 것을 나타낸다.

[0624]

패턴 B:

[0625]

항체 1168/1135, 1542/1135, 1520/1135, 1490/1135, 1482/1483 및 1164/1135는 유사한 결합 패턴을 나타내고, 결합을 위해 도메인 3 내에 위치한 잔기 상에 주로 의존한다. CDRH3 패밀리 "P"를 지니는 모든 항체는 이 패턴으로 결합하는데, 이는 CDRH3 서열의 유사성이 통상적인 결합 에피토프를 나타낸다는 것을 입증한다.

[0626]

패턴 C:

[0627]

항체 1166/1167은 독특한 결합 패턴을 가지며, 결합을 위해 도메인 2에서 모듈 A 및 모듈 B 내에 위치한 잔기에 의존할 가능성이 있다. 그러나, 모듈 둘 다 결합을 없애기 위해 동시에 교환되어야 하는데, 이는 구조적으로 복잡한 에피토프를 시사한다.

[0628]

패턴 D:

[0629]

항체 1514/1515는 독특한 결합 프로파일을 나타내고, 결합을 위해 도메인 2 내 모듈 B에 위치한 아미노산에 대부분 의존할 가능성이 있다.

[0630] 기준 항체 72는 패턴 B에 따라 결합한다. 인간 OX40 리간드의 결합 패턴은 패턴 C와 유사하다.

**표 5.2**  
도메인 맵핑 실험으로부터의 결과

OX40 키메라 작제물	Antibody	1490/1135	1170/1171	1524/1525	1526/1527	1482/1483	1514/1515	1164/1135	1168/1135	1520/1135	1542/1135	1166/1167	다클론성 항체
1544		4.2	2.0	1.5	1.1	8.4	11.6	14.0	13.2	9.4	7.1	14.2	50.9
1545		28.9	1.0	0.9	1.3	44.4	1.2	37.3	46.6	32.6	40.2	1.0	58.6
1546		1.0	0.8	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.8	30.0
1547		1.1	2.3	1.0	1.0	1.0	1.1	1.0	1.0	0.9	1.0	15.2	43.9
1548		1.1	20.3	15.4	12.7	1.1	17.2	1.0	1.0	1.1	1.2	15.8	31.7
1549		5.9	12.1	11.2	8.5	8.7	10.6	14.1	15.1	8.5	13.0	11.3	26.3
84		14.2	33.4	31.4	21.4	24.9	25.9	27.5	29.6	25.4	29.4	27.6	53.2
57		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.1	1.0	0.9	1.0	1.1	1.0	1.2

[0631]

[0632] **실시예 6 - 마카카 물라타(*Macaca mulatta*)와의 교차 반응성**

[0633] 마카카 물라타로부터의 OX40의 세포외 부분을 hCD40의 막관통 및 세포내 부분에 융합시키고 나서, pcDNA3.0 내로 클로닝시켰다. 후속적으로 벡터를 HEK 세포(macOX40-HEK) 내로 안정하게 형질감염시켰다.

[0634] 30분 동안 4℃에서 상업적 OX40 항체(huOX40, BD 바이오사이언시스)와 함께 인큐베이션시킴으로써 OX40의 발현을 확인하였고, 이어서, 30분 동안 4℃에서 a-huIgG-PE(잭슨 이뮤노리서치)로 검출하였다. 분석을 위해, 형질감염 세포를 시험 항체 및 대조군과 함께 30분 동안 4℃에서 인큐베이션시키고, 이어서, 30분 동안 4℃에서 a-huIgG-PE(잭슨 이뮤노리서치)로 검출하였다. FACS Verse(BD 바이오사이언시스)를 이용하는 유세포분석에 의해 세포를 분석하였다.

[0635] 이하의 표 6.1에 나타내는 바와 같이, 시험 항체는 인간 OX40에 대해 달성된 것과 비슷한 EC50 값으로 마카카 물라타 OX40에 결합하는데, 마카카 물라타는 독성 연구에서 사용하기에 적합하다는 것을 시사한다.

[0636] 마카카 물라타는 마카카 파시쿨라리스(사이노몰거스 원숭이)와 유전적으로 매우 유사한데, 이는 사이노몰거스 원숭이가 또한 독성 연구에 적합한 종일 가능성을 매우 크게 만든다.

**표 6.1**  
인간 및 원숭이 OX40에 대한 결합(95% 신뢰구간)

OX40 항체	마카카 물라타 OX40에 대한 결합, EC50( $\mu$ g/ml)	인간 OX40에 대한 결합, EC50 ( $\mu$ g/ml)
1166/1167	0.1595 내지 0.2425	0.1415 내지 0.2834
1168/1135	0.09054 내지 0.1939	0.06360 내지 0.1308
1482/1483	0.1565 내지 0.3120	0.08196 내지 0.1822
1520/1135	0.1632 내지 0.3587	0.09247 내지 0.2749
1526/1527	0.2921 내지 0.5888	0.1715 내지 0.4292
1542/1135	0.7221 내지 1.414	0.3223 내지 0.5525

[0637]

[0638] **실시예 7 - 인간 T 세포 분석에서의 작용적 활성**

[0639] 혈액은행(룬드 유니버시티 병원(Lund University Hospital))으로부터 얻은 백혈구 필터로부터의 PBMC로부터의

밀테니사(Miltenyi)로부터의 음성 T 세포 선택 키트에 의해 인간 T 세포를 얻었다. 96 웰 배양 플레이트(코닝 코스타(Corning Costar) U-형 플레이트(#3799)의 표면에 OX40 항체를 코팅하고 나서,  $3\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 고정 항-CD3 항체(UCHT1)와  $5\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 가용성 항-CD28 항체(CD28.2)의 조합물과 함께 배양시켰다. 항-CD3를 밤새  $4^{\circ}\text{C}$ 에서 사전 코팅시켰다. 다음 날에, PBS를 이용하여 1회 세척 후에, OX40 항체를  $37^{\circ}\text{C}$ 에서 1 내지 2시간 동안 코팅시켰다.  $37^{\circ}\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$ 에서 수분 챔버 내에서 72시간 인큐베이션시킨 후에, 상청액 중의 IL-2 수준을 측정하였다.

IL-2를 생성하기 위해 인간 T 세포를 자극하는 항체의 능력을 기준 항체 74와 비교하였고, 상대적 활성을 도 8에 나타낸다. 대다수의 항체는 기준 항체와 비슷한 T 세포 활성화 수준을 제공하였다. 다수의 항체는 더 고수준의 T 세포 활성화를 제공하였다.

#### 이중특이성 분자

다음의 예에서, 시험한 이중특이성 분자를 번호, 예를 들어, 1164/1141로 지칭한다. 이는 분자가 표 B 및 표 D에 나타난 각각의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열을 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, 1164/1141은 표 B에 나타난 중쇄 VH 영역 서열 1164(서열번호 99), 및 표 D에 나타난 이중특이성 쇠 번호 1141(서열번호 129)을 포함한다. 서열번호 135의 IgG1 중쇄 불변 영역 서열에 (단일 인접 폴리펩타이드 쇠의 부분으로서) 연결된 주어진 분자의 특정 VH 영역 서열이 전형적으로 제공된다. 이 서열은 표 B의 특정 VH 영역 서열의 C 말단 끝에 전형적으로 존재한다.

#### 실시예 8 - 단일 표적에 대한 결합에 대한 예시적인 이중특이성 분자의 친화도

표면 플라즈몬 공명에 의한 역학 상수의 측정

통상적인 아민 결합을 이용하여 비아코어(상표명) 센서 칩(CM5)에 인간 OX40(R&D 시스템즈, #3358\_OX)를 고정시켰다. 시험 항체 및 대조군( $1/3$  또는  $1/2$  100 내지 2nM로 연속 희석)을  $30\mu\text{l}/\text{ml}$ 의 유속으로 HBS-P(GE, #BR-1003-68에서 결합에 대해 분석하였다. 3분 동안 결합시키고, 20분 동안 해리시켰다. 50mM NaOH를 이용하여 30초 동안 2회 재생성을 수행하였다. 대세 기준을 이용하는 1:1 랑그뮐어 모델을 이용하여 역학 매개변수 및 친화도 상수를 계산하였다. 시험한 항체는 온 및 오프 속도를 달리하여 대응하는 단량체 항체보다 OX40에 대해 일반적으로 더 낮은 친화도를 지니지만, 여전히 나노몰 범위에 있었다(표 8.1).

표 8.1

BsAb	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
1164/1141	8.87E+04	1.72E-04	1.94
1168/1141	2.84E+05	3.05E-04	1.07
1166/1261	7.04E+04	1.12E-04	1.59
1170/1263	5.18E+05	6.39E-04	1.23

ELISA에 의한 측정

ELISA 플레이트를 각각  $0.4$  또는  $0.5\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 인간 CTLA-4(BMS, 오렌시아) 또는 인간 OX40(R&D 시스템즈, 3388-OX)로 코팅하였다. ELISA 플레이트를 PBST로 세척하고, 이어서, PBST+2% BSA를 이용하여 1시간 동안 실온에서 차단하고, 이어서, PBST로 다시 세척하였다. 이중특이성 분자를 연속 희석으로 플레이트에 첨가하고 나서, 1시간 동안 실온에서 인큐베이션시켰다. ELISA 플레이트를 세척하고 나서, 1시간 동안 실온에서 염소 항 인간 카파 경쇄 HRP를 이용하여 결합을 검출하였다. 수퍼시그널 피코 루미네센트를 기질로서 사용하고, 플루오스타 옅티마를 이용하여 발광을 측정하였다.

표적과 EC50 둘 다에 결합된 모든 시험한 이중특이성 분자는 단일특이성 항체로서 그들의 친화도에 기반하여 예상한 범위에 있다(도 9).

#### 실시예 9 - 예시적인 이중특이성 분자의 표적 둘 다에 대한 이중 결합

표면 플라즈몬 공명에 의한 측정

통상적인 아민 결합을 이용하여 비아코어(상표명) 센서 칩(CM5)에 인간 OX40(R&D 시스템즈, #3358\_OX)를 고정시켰다. 시험한 이중특이성 분자( $0.5\mu\text{M}$  또는  $0.25\mu\text{M}$ ) 및 대조군을  $30\mu\text{l}/\text{ml}$ 의 유속으로 칩에 대해 실행하였다. 3분 동안 결합시키고, 3분 동안 해리시켰다. 이어서, CTLA4-Fc(BMS, 오렌시아)를 주입하고 나서, 3분 동안 결합



시키고, 3분 동안 해리시켰다. 대조군으로서 블랭크 PBS를 CTLA4 대신 주입하였다.

[0653] 모든 시험 이중특이성 분자는 도 10에 나타낸 바와 같이 동시에 표적 둘 다에 결합되었다.

[0654] *ELISA에 의한 측정*

[0655] ELISA 플레이트를 4℃에서 밤새 OX40-Fc(R&D 시스템즈, #3358\_OX)(0.4μg/ml)로 코팅하였다. ELISA 플레이트를 PBST로 세척하고, 이어서, PBST+2% BSA로 1시간 동안 실온에서 차단시키고, 이어서, PBST로 다시 세척하였다. 이중특이성 분자를 플레이트에 희석하여 첨가하고 나서, 1시간 동안 실온에서 인큐베이션시켰다. ELISA 플레이트를 세척하고 나서, 바이오틴일화된 CTLA-4(1μg/ml)를 첨가하고, 실온에서 플레이트 상에서 인큐베이션시켰다. 플레이트를 세척하고 나서, 결합의 검출을 위해 HRP-표지 스트렙타비딘을 사용하였다. 수퍼시그널 피코 루미네센트를 기질로서 사용하고, 플루오스타 옵티마를 이용하여 발광을 측정하였다.

[0656] 모든 시험한 이중특이성 분자에 대해 표적 둘 다에 대한 결합을 확인하였다. 도 11에 나타낸 바와 같이, 시험한 이중특이성 분자는 0.015μg/ml에 대응하는 농도 0.1nM에서 검출할 수 있었다. 분석에서 상대적 값은 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 친화도에 잘 대응한다.

[0657] **실시예 10 - 인간 CD4 T 세포 분석에서 예시적인 이중특이성 분자의 작용제 활성**

[0658] 혈액은행(룬드 유니버시티 병원)으로부터 얻은 백혈구 필터로부터의 PBMC의 음성 CD4 T 세포 선택(Miltenyi), 인간 CD4+ T 세포 분리 키트 130-096-533)에 의해 인간 CD4 T 세포를 분리시켰다. CTLA-4(오렌시아, 2.5μg/ml) 및 항-CD3(UCHT-1, 1μg/ml)을 밤새 4℃에서 96-웰 배양 플레이트(비조직 배양 처리, U-형 96웰 플레이트(Nunc, VWR #738-0147))의 표면에 코팅하였다. CTLA-4와 CD3 둘 다로 코팅함으로써, 상기 분석은 CTLA-4가 과발현됨에 따른 종양 미세환경의 실험 모델을 제공한다. CTLA-4는 대조군으로서 일부 웰로부터 생략하였다.

[0659] 시험될 이중특이성 분자를 웰에 연속희석으로 가용성으로 첨가하였고, 동일한 물 농도에서 대조군과 비교하였다. 시험한 각각의 이중특이성 분자에 대해 두 상이한 대조군을 사용하였다. 제1 대조군은 1756/1757로 표기한 이중특이성 분자이다(1040 CTLA4 결합 영역에 융합된 아이소타입 대조군 항체 = CTLA4에 결합하지만, OX40에는 결합하지 않음). 두 번째 대조군은 이중특이성 1756/1757 대조군과 단일특이성 OX40 항체의 혼합물인데, 이는 시험한 이중특이성 분자에 대응한다. 37℃, 5% CO2에서 수분 챔버 내 72시간의 인큐베이션 후에, IL-2 수준을 상청액 중에서 측정하였다.

[0660] 도 12에 나타낸 바와 같이, CTLA-4로 코팅한 플레이트에서 배양시켰을 때, 인간 T 세포 활성화 증가(IL-2 생성 증가에 의해 측정)를 유도하는 이중특이성 분자의 용량-의존적 효과가 있다. 대조군은 그렇지 않다. 도 13은 CTLA-4의 존재 또는 부재 하에 이중특이성 항체 및 대조군(1.5nM)에 대해 고정된 농도에서 수행할 때 동일한 분석 결과를 나타낸다. CTLA-4의 부재하에서 T 세포 활성화의 증가는 보이지 않는다. 단일특이성 분자의 대응하는 조합물에 비해 각각의 이중특이성 분자에 의해 유도되는 IL-2 수준의 배수 변화를 표 10.1에 나타낸다. 각각의 이중특이성 분자 또는 대조군에 대해 생성된 IL-2(pg/ml)의 평균 값은 표 10.2에 나타낸다.

[0661] 이 분석은 CTLA-4이 과발현됨에 따른 종양 미세환경의 실험 모델을 나타내기 때문에, 결과는 시험된 이중특이성 분자가 이러한 미세환경에서 단일특이성 항체보다 더 큰 효과를 가질 것으로 예상될 수 있다는 것을 시사한다.

**표 10.1**

1.5nM에서 단일특이성 분자의 대응하는 조합물에 비교하여  
이중특이성 분자에 의해 유도된 IL-2 수준의 배수 변화

1164/1141	1166/1261	1168/1141	1170/1141	1514/1581	1520/1141
7.6	7.8	7.2	4.7	5.5	1.7

[0662]

표 10.2

1.5nM 이중특이성 항체 또는 대조군에서 유도된 평균 IL-2 수준 (pg/ml)

	1164/1141	1166/1261	1164/1135+ 1756/1757	1166/1167+ 1756/1757	1168/1141	1170/1141	1168/1135+ 1756/1757	1170/1171+ 1756/1757	1514/1581	1520/1141
평균	5024	4292	665	550	2681	2575	371	552	5109	1303
SD	1058	1333	273	456	954	992	162	285	2600	812
	1514/1515+ 1756/1757	1520/1135+ 1756/1757	1526/1585	1542/1141	1526/1527+ 1756/1757	1542/1543+ 1756/1757	1756/1757			
평균	927	774	3200	2671	746	697	1047			
SD	653	451	1350	1016	346	418	601			

#### 실시예 11 - 예시적인 이중특이성 분자의 안정성

시차 주사 열량측정법(DSF)에 의해 항체의 용점을 분석하였다. PBS 중의 항체 샘플을 1000-배로 희석시킨 시프로 오렌지(SYPRO Orange)와 혼합하였다. 실시간 PCR 기기에서 25 내지 95℃ 사이의 열 주사를 수행하였고, 각각의 정도를 측정하였다. 비교를 위해 기준 항체 250/251를 사용하고 나서, 기준에 대한 용점  $T_m(\Delta T_m)$ 의 차이를 결정하였다. 기준에 비해 1.1℃ 더 큰  $T_m$  차이를 통계적으로 유의한 것으로 고려한다. 표 11.1에 나타낸 바와 같이, 모든 시험한 이중특이성 분자는 65℃ 이상의 값으로 양호한 열안정성을 나타내었다.

표 11.1

항체	용점 (°C)
1168/1141	65.6
1164/1141	65.5
1160/1259	68.5
1166/1261	67.8
1170/1263	66.4
1514/1581	65.3
1520/1141	65.0
1526/1585	67.6
1542/1141	66.3

#### 실시예 12 - CD137 항체의 특성규명

예시적인 CD137 항체(1204/1205로서 지칭)의 일반적인 화학적 특성을 일상적인 분석에 의해 결정하고, 표 12.1에 나타낸다.

표 12.1

항체	pI	순전하(산화 조건에서)		소수성 (GRA VY 지수)	소수성 (GRAVY 지수) IMGT 에 따른 CDR	융점 (C° )
		pH 5.5	pH 7.4	전체 mAb		Tm1
1204/1205	9.05	32.9	7.4	-0.401	-0.465	68

표면 플라즈몬 공명에 의한 역학 상수의 측정

통상적인 아민 결합을 이용하여 인간 CD137(R&D 시스템즈)을 비아코어(상표명) 센서 칩(CM5)에 고정시켰다. 30  $\mu\text{l}/\text{ml}$ 의 유속으로 HBS-P(GE, #BR-1003-68)에서 결합을 위해 시험한 항체 및 대조군(1/2 10-0.63nM로 연속희석)을 분석하였다. 5분 동안 결합시키고, 15분 동안 해리시켰다. 10mM 글리신, pH 1.7을 이용하여 30초 동안 2회 재생성을 수행하였다. 1:1 랑그뮐어 모델을 이용하여 역학 매개변수 및 친화도 상수를 계산하였다. 대표적인 예로서, 1204/1205 항-CD137 항체는 낮은 나노몰 범위에서 친화도를 가진다. 표 12.2 참조.

표 12.2

해리상수 $K_D$ (M)	1.1E-09
결합 속도 상수 $k_a$ (1/Ms)	2.5E+05
해리 속도 상수 $k_d$ (1/s)	2.8E-04

인간 CD137에 대한 결합의 ELISA에 의한 측정

재조합 인간 CD137에 대한 CD137 mAb의 결합을 샌드위치 ELISA에 의해 결정하였다. 간략하게, ELISA 플레이트(그라이너 # 655074)를 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서, 또는 대안적으로 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 4°C에서 밤새 또는 37°C에서 1시간 동안 재조합 인간 CD137-Fc(R&D # 838-4B)로 코팅하였다. 플레이트를 PBS + 0.05% 트윈 20(PBST)으로 3회 세척하고 나서, PBST+1% BSA로 차단하였다. 시험할 CD137 항체를 단계 희석 시리즈에 첨가하고 나서, PBST를 이용하는 세척 전에 1시간 동안 실온에서 인큐베이션시켰다. HRP-접합된 염소-항-인간 카파 경쇄(AbD 세로텍 # STAR127P)를 이용하여 결합을 검출하고 나서, 플루오스타 옵티마(Fluostar Optima)를 이용하여 측정한 수퍼시그널 피코 ELISA 피코 화학발광 기질(피어스(Pierce) # 37069)을 이용하여 연구하였다. 다양한 mAb의 EC50 값을 2 내지 6회 별개의 실험에서 결정하였다.

대표적인 예로서, 1204/1205 항-CD137 항체는 이 방법에 의해 평가할 때 대략 0.3nM의 EC50 값을 가진다. 표 12.3 참조.

표 12.3.

클론명	평균 (nM)	SD	n
1204/1205	0.34	0.058	6

n = 별개의 실험 및 동일한 실험에서의 상이한 항체 배치를 포함하는, 데이터 포인트의 수

CHO 세포 상에서 과발현된 인간 또는 사이노몰거스 CD137에 대한 결합의 측정

인간 또는 사이노몰거스 CD137의 세포의 부분을 hCD40의 막관통 및 세포내 부분에 융합하고 나서, pcDNA3.0 내로 클로닝하였다. 후속적으로 벡터를 CHO 세포 내로 안정하게 형질감염시켰다. 4°C에서 30분 동안 상업적 CD137 항체(huCD137-PE, BD 바이오사이언시스 # 555956)와 함께 인큐베이션함으로써 CD137의 발현을 확인하였다.

분석을 위해, 형질감염 세포를 적어도 1시간 동안 4°C에서 시험 항체 및 대조군과 함께 인큐베이션시켜 결합을 포화시켰다. 항체 내재화를 최소화하기 위해, 0.05% 아자이드나트륨을 인큐베이션 완충제 중에서 사용하고 나서, 얼음 상에서 모든 작업을 수행하였다. 항-hIgG-PE 항체(109-115-098, 잭슨 이뮤노리서치 래버러토리즈)를 이용하여 검출을 달성하고 나서, 30분 동안 4°C에서 인큐베이션시켰다. 염색 직후에, 파라폼알데하이드 용액(10x 농도 BD 셀픽스(BD CellFIX), BD 바이오사이언시스 # 340181)를 이용하여 세포를 고정시켰다. FACSVerse(BD 바이오사이언시스)를 이용하는 유세포분석에 의해 세포를 분석하였다. 각각의 샘플에 대한 중위 형광 강도(median fluorescence intensity: MFI)를 결정하고 나서, 그래프 패드 프리즘을 이용하여 용량 반응 데이터를 분석하였다. 그래프 패드 MFI에서 MFI 데이터를 적합화시키기 위해, 데이터를 각각의 항체에 대해 정

규화시켰고, 여기서 0%는 가장 낮은 값으로서 나타내고, 100%는 각각의 항체에 대한 용량 적정에서 가장 높은 값이었다.

[0680] 인간 및 사이노몰거스 원숭이 CD137에 대한 결합을 예시적인 항체 1204/1205에 대한 2회의 별개의 실험에서 확인하였다. 사이노몰거스 원숭이와 인간 CD137 사이에 결합 친화도는 매우 유사하였다(도 14, 표 12.4)

표 12.4

정규화된 데이터의 2회 실험의 평균으로서 결정한 EC50에 대한 95% 신뢰구간.

클론 명칭	인간 CD137에 대한 결합, EC50 (μg/mL)	사이노 CD137에 대한 결합, EC50 (μg/mL)
1204/1205	0.23 - 0.39	0.11 - 0.16

[0681]

[0682] 인간 T 세포 분석에서 CD137 항체의 작용제 활성

[0683] 1차 인간 CD8<sup>+</sup> T 세포에 기반한 T 세포 분석에서 CD137 mAb의 작용제 활성을 평가하였다. 간략하게, 제조업자의 프로토콜에 따라 CD8<sup>+</sup> T 세포를 MACS 분리(밀테니 # 130-096-495)에 의해 인간 말초 혈액 단핵 세포로부터 분리시켰다. 96-웰 마이크로타이터 플레이트(눈크썬모 싸이언티픽(NuncThermo Scientific) #268200)에서 세포를 인큐베이션시키고 나서, 항-CD3 mAb(클론 OKT3, 애피메트릭스 이바이오사이언스(Affymetrix eBioscience) # 16-0037)로 사전 코팅하고, 시험할 CD137 mAb의 농도를 적정하였다. 72 또는 96시간 인큐베이션 후에, 배양 배지를 채취하고 나서, IFN-γ 수준을 ELISA(BD #555142)에 의해 결정하였다. 각각의 클론을 다수 공여자에서 분석하고 나서, 기준 CD137 mAb 111/112 및 아이소타입 대조군(62/63)과 비교하였다.

[0684] 큰 공여자 내 분산에 기인하여, 자극 지수(SI, 아이소타입 대조군에 비교한 mAb에 의한 유도 배수)를 각각의 샘플에 대해 결정하고 나서, 기준 항체 111/112에 대한 자극 지수에 대해 정규화시켰다.

[0685] 예시적인 1204/1205 항체는 기준 항체 111/112와 비교하여 비슷한 또는 더 양호한 T 세포의 활성화를 유도하였다. 8명의 공여자의 평균 정규화된 SI ± SD를 도 15에 제시한다. 표 12.5는 CD137 자극에 의해 유도한 절대 IFN-γ 수준을 나타낸다.

표 12.5

다양한 mAb에 의해 유도된 IFN-γ 생성 수준

Ab 클론명	평균 IFN-γ (pg/ml)	Min IFN-γ (pg/ml)	Max IFN-γ (pg/ml)	반복한 실험의 수
62/63	2502	337	8526	13
111/112	42268	2256	136802	12
1204/1205	64430	13062	153136	8

[0686]

[0687] 서열 정보

[0688] VH CDR1 = GFTFSSYY(서열번호 207)

[0689] VH CDR2 = IGSYYGYT(서열번호 212)

[0690] VH CDR3 = ARAYDYNYYYAYFDY(서열번호 217)

[0691] VL CDR1 = QSISSY(서열번호 80)

[0692] VL CDR 2 = AAS(서열번호 81)



[0693] VL CDR3 = QQSVPHYPFT(서열번호 222)

표 12.6

1205, 경쇄 VL aa 서열	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSV PHYPFTFGQGTKLEIK (서열번호 177)
1205, 경쇄 VL nt 서열	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCATCTG TAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCAT TAGCAGCTATTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGCCC CTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTC CCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTC TCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACT GTCAACAGTCTGTTCCGCACTACCCGTTCACTTTTGCCAGGG GACCAAGCTGGAGATCAAA (서열번호 178)
1204, 중쇄 VH aa 서열	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMGWVRQAPGKG LEWVSGIGSYGYTGYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARAYDYNNYYAYFDYWGGGLTVTVSS (서열번호 179)
1204, 중쇄 VH nt 서열	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTACAGCCT GGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGGATTCACC TTTTCTTCTTACTACATGGGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGGTTCTTACTACGGTTAC ACAGGTTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCC GTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG CGTGCCGAGGACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCGCTTACT ACGACTACAATACTACTACGCTTACTTTGACTATTGGGGCCAG GGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (서열번호 180)

[0694]

[0695] 실시예 13 - CD137 항체의 도메인 맵핑

[0696] CD137의 세포외 부분은 4개의 도메인으로 이루어지는데, 이는 추가로 2개의 모듈로 다시 분할될 수 있다. 표준 실험 기법을 이용하여 CD137 인간/마우스 키메라의 유전자를 합성하였다. 인간 CD137의 도메인 또는 모듈을 대 응하는 마우스 CD137로 교환함으로써 상이한 키메라를 설계하였다. 인간 및 마우스 서열의 평가 및 인간 CD137 의 3D 연구에 기반하여 키메라를 설계하였다. 합성 유전자에 프로젝트 특정 ID 번호를 부여하였다(표 13.1 참조). 작제물을 pcDNA3.1 벡터(인비트로젠) 내로 클로닝시키고 나서, 일시적으로 프리스타일 293-F 세포(인비 트로젠) 내로 형질감염시켰다. 형질감염 세포를 CD137 항체 및 대조군 항체와 함께 인큐베이션시킨 후에, 검출 을 위해 항-인간 IgG-PE(잭슨 이뮤노리서치)와 함께 인큐베이션시키고, FACS Verse(BD 바이오사이언시스)를 이 용하여 분석하였다. 상이한 키메라 작제물에 대한 결합을 아이소타입 대조군의 결합에 비교하여 상대적 MFI로서 계산한 다음, 전장 인간 CD137 작제물에 대해 정규화시켜 개개 항체 사이의 친화도 차이 효과를 최소화하였다.

[0697] 상이한 작제물에 대한 예시적인 항체 1204/1205의 결합 결과를 표 13.2에 나타낸다. 이들 결과에 의해 나타낸 바와 같이, 항체 1204/1205는 주로 도메인 2에 의존한다. 추가로, 작제물 1555에 대해 일부 결합 손실이 또한 보이는데, 마찬가지로 도메인 1의 영향을 나타낸다.

표 13.1.

도메인 맵핑에 대해 사용한 CD137 작제물

서열	설명
1550 (1407)	마우스 도메인 1, 2A 및 2B를 지니는 인간 CD137(aa 24-86)
1551 (1408)	마우스 도메인 2A, 2B 및 3A를 지니는 인간 CD137(aa 47-96)
1552 (1409)	마우스 도메인 2B, 3A 및 3B를 지니는 인간 CD137 (aa 64-118)
1553 (1410)	마우스 도메인 3A, 3B 및 4A를 지니는 인간 CD137(aa 87-133)
1554 (1411)	마우스 도메인 3B, 4A 및 4B를 지니는 인간 CD137 (aa 97-159)
1555 (1412)	마우스 도메인 1 및 4B 및 알려지지 않은 기능의 영역을 지니는 인간 CD137 (aa 24-46 및 aa 139-186)
1030	전장 인간 CD137

[0698]

[0699]

(여기서, 괄호의 번호는 동일한 CD137 작제물을 식별하지만, 도면에서 사용한 대안의 클론 넘버링 시스템에 대응한다)

[0700]

표 13.2

[0701]

유세포 분석에 의해 측정된 상이한 CD137 작제물에 대한 항체 1204/1205의 결합. 전장 인간 CD137에 대해 정규화한 mAb 샘플/아이소타입 대조군에 대한 중위 형광 강도(MFI).

표 13.2

유세포 분석에 의해 측정된 상이한 CD137 작제물에 대한 항체 1204/1205의 결합. 전장 인간 CD137에 대해 정규화한 mAb 샘플/아이소타입 대조군에 대한 중위 형광 강도 (MFI) .

서열	상대적 결합
1550	0.07
1551	0.11
1552	0.13
1553	0.85
1554	0.73
1555	0.28
1030	1

[0702]

[0703]

이중특이성 항체

[0704]

실시예 14 - 시험관내 예시적인 이중특이성 분자의 작용제 활성화

[0705]

음성 선택(Pan T 세포 분리 키트, 인간, 밀테니, 130-096-535)를 이용하여 피콜(Ficoll) 분리 PBMC(룬드 유니버시티 병원의 혈액은행으로부터의 백혈구 필터로부터 얻음)로부터 인간 CD3 양성 T 세포를 정제하였다. PBS 중에서 희석시킨 50 $\mu$ l의 항-CD3(클론: UCHT-1, BD, 농도: 1 $\mu$ g/ml)을 밤새 4℃에서 비조직 배양 처리한, U-형 96-웰 플레이트(Nunc, VWR #738-0147)의 표면에 코팅시켰다. 이중특이성 항-OX40/항-CD137 폴리펩타이드를 웰에 연속희석으로 첨가하고 나서, 대조군과 동일한 물 농도에서 비교하였다. 시험한 각각의 이중특이성 분자에 대해 두 상이한 대조군을 사용하였다. 첫 번째 대조군은 GFP에 특이적인 아이소타입 대조군 항체이다(1188-1187로 표기). 두 번째 대조군은 시험한 이중특이성에 대응하는 단일특이성 OX40 및 CD137 항체의 혼합물이다. 37℃, 5%

CO2에서 수분 챔버에서 72시간의 인큐베이션 후에, 상청액에서 IL-2 수준을 측정하였다.

[0706] 도 16A 내지 H에 나타난 바와 같이, 항-CD3로 코팅한 플레이트에서 배양시켰을 때, 인간 T 세포 활성화의 증가(IL-2 생성의 증가에 의해 측정)를 유도하는 이중특이성 분자의 용량-의존적 효과가 있다. 대조군은 그렇지 않다. 도 17은 예시적인 이중특이성 항체 1164/1135-1204/1205 및 대조군에 대해 고정된 농도(1nM)에서 수행될 때 유사한 분석 결과를 나타낸다. 이 분석에서, 피콜 밀도 분리를 이용하여 (룬드 유니버시티 병원의) 혈액은행으로부터 얻은 백혈구 농도로부터 인간 PBMC를 얻었다. PBS 중에서 희석시킨 50 $\mu$ l의 항-CD3(클론: UCHT-1, BD, 농도: 1 $\mu$ g/ml)를 4℃에서 밤새 비-조직 배양 처리된, U-형 96-웰 플레이트(눈크, VWR #738-0147)의 표면에 코팅하였다. 이중특이성 항-OX40/항-CD137 항체 1164/1135-1204/1205를 PBMC와 함께 웰에 가용성으로 첨가하고 나서, 아이소타입 대조군 1188-1187 또는 그의 대응하는 단일특이성 OX40 및 CD137 항체와 동일한 몰 농도(1nM)에서 비교하였다. 37℃, 5% CO2에서 수분 챔버 내에서 48시간의 인큐베이션 후에, 상청액 중에서 IL-2 수준을 측정하였다. 이중특이성 항체는 상이한 세포의 혼합된 집단(PBMC)에서조차 대조군보다 상당히 더 높은 T 세포 활성화를 유도한다.

[0707] 이 분석은 OX40과 CD137이 둘 다 상대적으로 과발현되는 종양 미세환경의 실험 모델을 나타내기 때문에, 결과는 시험한 이중특이성 분자가 이러한 미세환경에서 단일특이성 항체보다 더 큰 효과를 가질 것으로 예상될 수 있는 것을 시사한다.

#### [0708] 실시예 15 - 예시적인 이중특이성 분자의 표적 둘 다에 대한 이중 결합

[0709] ELISA에 의한 측정

[0710] OX40-Fc(R&D 시스템즈, #3388\_OX)(0.4 $\mu$ g/ml, 50 $\mu$ l/웰)로 밤새 4℃에서 ELISA 플레이트를 코팅하였다. ELISA 플레이트를 PBST로 세척하고, 이어서, PBST+2% BSA로 1시간 동안 실온에서 차단시켰다. PBST로 3회 세척한 후에, 이중특이성 항체 및 대조군을 50nM 내지 6.4 x 10<sup>-4</sup> nM의 상이한 농도에서 첨가하고 나서, 1시간 동안 실온에서 인큐베이션시켰다. ELISA 플레이트를 세척하고 나서, 바이오틴일화된 CD137-Fc를 (1 $\mu$ g/ml에서) 첨가하고, 플레이트 상에서 1시간 동안 실온에서 인큐베이션시켰다. 플레이트를 PBST로 3회 세척하고 나서, 결합의 검출을 위해 HRP-표지된 스트렙타비딘을 사용하였다(실온에서 1시간 인큐베이션). 플레이트를 PBST로 6회 세척하고, 이어서, 수퍼시그널 피코 루미네센트를 기질로서 사용하고, 제조업자의 프로토콜에 따라 플루오스타 옅티마를 이용하여 발광을 측정하였다.

[0711] 도 18에 나타난 바와 같이 모든 시험한 이중특이성 분자에 대해 표적 둘 다에 대한 결합을 확인하였다. 각각의 이중특이성 항체는 8 x 10<sup>-2</sup> nM에서 검출 가능하였다. 또한 이중특이성 항체는 분석을 뒤집었을 때(CD137 코팅 및 검출을 위해 가용성 바이오틴일화된 OX40을 이용) 표적 둘 다에 결합한다(데이터 미제시).

#### [0712] 실시예 16 - 앨리게이터 골드(Alligator GOLD)(상표명) 라이브러리로부터 CD137 항체의 선별 및 시험한 클론의 검토

[0713] 인간 항체(scFv) 라이브러리인 앨리게이터 골드를 이용하여 파지 디스플레이 선택을 수행하였다. 비드 또는 관 표면 상에 코팅되거나 또는 CD137-형질감염 세포 표면 상에 발현된 가용성 형태로 재조합 CD137에 대한 선택을 수행하였다. CTLA4-Fc 및 무관한 His-태그 단백질을 선택에서 과량으로 포함한 비표적으로서 사용하였다. 각각의 선택 라운드 전에, 비특이적 결합체를 제거하기 위해 바이오틴일화된 베리글로빈(beriglobin), CTLA4-Fc, 비드 또는 CD137 음성 세포에 대해 파지 저장액을 사전선택하였다.

[0714] 파지 선택으로부터 특정 결합체를 확인하기 위해, 재조합 표적(CD137-Fc) 또는 비표적(CTLA4-Fc) 단백질 중 하나로 코팅한 ELISA를 이용하는 파지 형식에서 대략 4500개의 개개 클론을 선별한 다음, 일부 클론에 대한 가용성 scFv로서 확인하였다. CD137에 대한 특정 결합을 나타내는 클론을 서열분석하고 나서, 추가 특성규명을 위해 IgG로서 독특하나 클론을 생성하였다.

[0715] 작용제 특성을 갖는 5가지 인간 CD137 항체를 특성규명하고 나서, 본 명세서에 기재하였다(표 16.1에서 요약). 시험 항체는 기능성 T 세포 분석에서 임상적으로 활성인 기준 항체와 비슷하다. 에피토프 도메인 맵핑 연구에 기반하여 4가지 상이한 분류의 항체를 동정하였다. CD137 차단과 비차단 항체를 둘 다 얻었다.

표 16.1

CD137 항체의 요약

항체	T 세포 작용제	사이노물거스 CD137 교차 반응	표적 특이성	EC50 세포 결합(CHO 형질감염체)( $\mu\text{g/mL}$ )	$k_a$ ( $1/\text{Ms}$ )	$k_d$ ( $1/\text{s}$ )	KD (M)	CD137L 차단	도메인 결합
1204/1205	있음	있음	OK	0.23 - 0.39	3E+05	3E-04	1E-09	있음	2
1214/1215	있음	있음	OK	0.89 - 1.28	5E+04	3E-05	7E-10	없음	ND
1618/1619	있음	있음	OK	0.11 - 0.19	1E+06	1E-04	1E-10	없음	1
1620/1621	있음	있음	OK	0.20 - 0.42	4E+05	5E-04	1E-09	있음	3B-4A
1626/1627	있음	있음	OK	0.38 - 0.67	2E+05	3E-04	1E-09	없음	ND

[0716]

[0717]

**실시예 17 - CD137 항체의 특성규명 - ELISA에 의해 측정된 인간 CD137에 대한 결합**

[0718]

재조합 인간 CD137에 대한 CD137 항체의 결합을 샌드위치 ELISA에 의해 결정하였다. 간략하게, 재조합 인간 CD137-Fc(R&D # 838-4B)로 코팅한 ELISA 플레이트(그라이너 # 655074)를 연구할 다양한 CD137 항체의 연속 희석물과 함께 인큐베이션시켰다. HRP-접합된 염소-항-인간 카파 경쇄(AbD 세로텍(AbD Serotec) # STAR127P)를 이용하여 CD137 항체를 검출하고 나서, 수퍼시그널 ELISA 피코 화학발광 기질(피어스 # 37069)을 이용하여 연구하였다. 다회의 별개의 실험에서 다양한 항체의 EC50 값을 결정하였다.

[0719]

1811/1812 및 1813/1814로 표기하는 두 상이한 기준 항체를 이 연구에서 사용하였다.

[0720]

기준 항체 1811/1812은 CD137의 도메인 1에 결합하고, 리간드를 차단하지 않는 CD137 작용제이다. 이는 고친화도 및 특이성으로 그의 표적에 결합한다. 이 서열을 갖는 항체를 임상 시험에서 평가하였다.

[0721]

기준 항체 1813/1814는 CD137 상의 도메인 3 내지 4에 결합하는 항체이다. 이는 고친화도 및 특이성으로 그의 표적에 결합한다. 이 서열을 갖는 항체를 임상 시험에서 평가하였다.

[0722]

대다수의 항체는 기준 항체와 유사한 범위, 즉, 하위 nM 또는 낮은 nM에서의 EC50 값을 나타낸다. 데이터를 표 17.1에 요약한다.

표 17.1

인간 CD137에 대한 ELISA에 의해 결정한

엘리게이터-골드-유래 CD137 항체의 EC50 값(nM).

클론 명칭	평균	SD	n
1811/1812	0.75	0.137	8
1813/1814	0.33	0.069	5
1204/1205	0.34	0.058	6
1214/1215	0.98	0.124	6
1618/1619	0.35	0.018	4
1620/1621	0.38	0.137	2
1626/1627	0.22	0.057	2

n = 데이터 지점의 수.

[0723]

[0724]

**실시예 18 - CD137 항체의 특성규명 - 유세포 분석에 의해 측정된 인간 및 사이노물거스 CD137에 대한 결합**



[0725] 인간 CD137, 사이노몰거스 CD137 또는 빈 벡터로 형질감염시킨 CHO 세포의 유세포분석을 이용하여 인간 및 사이노몰거스(마카카 파시쿨라리스) CD137에 대한 결합 및 EC50을 결정하였다. 인간 또는 사이노몰거스 CD137의 세포의 부분을 인간 CD40의 막관통 및 세포내 부분에 융합시키고 나서, pcDNA3.0 내로 클로닝시켰다. 후속적으로 벡터를 CHO 세포 내로 안정하게 형질감염시켰다. 30분 동안 4℃에서 CD137 항체(인간 CD137-PE, BD 바이오사이언시스 # 555956)를 이용하는 유세포분석에 의해 CD137의 발현을 확인하였다. CD137-형질감염 및 빈 벡터-형질감염 세포를 적어도 1시간 동안 4℃에서 CD137 항체와 함께 인큐베이션시켜 결합을 포화시켰다. 항체 내재화를 최소화하기 위해, 인큐베이션 완충제 중에 0.05% 아자이드 나트륨을 사용하고 나서, 모든 작업을 얼음 상에서 수행하였다. PE-접합된 항-hIgG 항체(109-115-098, 잭슨 이뮤노리서치 래버러토리즈)를 이용하여 CD137 항체를 검출하고 나서, 30분 동안 4℃에서 인큐베이션시켰다. 염색 직후에, 파라폼알데하이드 용액(10x 농도 BD 셀팩스, BD 바이오사이언시스 # 340181)을 이용하여 세포를 고정시켰다. FACSVerse(BD 바이오사이언시스)를 이용하는 유세포분석에 의해 세포를 분석하였다. 각각의 샘플에 대한 중위 형광 강도(MFI)를 결정하고 나서, 그래프 패드 프리즘을 이용하여 용량 반응 데이터를 분석하였다.

[0726] MFI 데이터를 각각의 항체에 대해 정규화시켰고, 여기서 0%는 가장 낮은 값으로서 나타내고, 100%는 각각의 항체에 대한 용량 적정에서 가장 높은 값이었다. 두 실험으로부터의 데이터에 기반하여 그래프-패드 프리즘을 이용하여 EC50 및 95% 신뢰구간을 계산하였다(비선형 회귀(곡선 적합화), 제약을 0 내지 100으로 설정).

[0727] 두 별개의 실험에서 CHO-huCD137, CHO-cyCD137 및 CHO-pcDNA에 대한 결합을 확인하였다(도 20). 모든 CD137 항체는 두 기준 항체 1181/1812 및 1813/1814와 비슷한 EC50을 지니는 인간 CD137에 상대적으로 잘 결합한다. 모두에 결합하지 않는 기준 항체 1811/1812 및 약하게 결합하고 완전한 포화에 도달되지 않는 클론 1620/1621을 제외하고, 시험한 모든 CD137 항체는 사이노몰거스 CD137에 잘 결합한다. 결합 패턴은 또한 자극된 1차 사이노몰거스 PBL 상에서 확인되었다.

[0728] 분석간 및 분석내 분산을 포함시키기 위해 EC50 결정을 시험한 각각의 CD137 항체에 대해 95% 신뢰구간으로서 제시한다(표 18.1)

표 18.1

정규화된 데이터의 2 회 실험으로부터의 평균으로서 결정한 각각의 CD137 항체의 EC50 에 대한 95% 신뢰구간.

클론 명칭	인간 CD137 에 대한 결합, EC50 (μg/mL)	사이노 CD137 에 대한 결합, EC50 (μg/mL)	비, 사이노:인간
1204/1205	0.23 - 0.39	0.11 - 0.16	0.43
1214/1215	0.89 - 1.28	0.41 - 0.80	0.54
1618/1619	0.11 - 0.19	0.086 - 0.15	0.77
1620/1621	0.20 - 0.42	3 - 5*	14*
1626/1627	0.38 - 0.67	0.16 - 0.27	0.41

[0729]

[0730] **실시예 19 - CD137 항체의 특성규명- 비아코어에 의해 측정된 친화도**

[0731] 통상적인 아민 결합을 이용하여 인간 CD137(R&D 시스템즈)을 비아코어(상표명) 센서칩(CM5)에 고정시켰다. 시험 항체 및 대조군(1/2 10 내지 0.63nM로 연속 희석시킴)을 30μl/ml의 유속에서 HBS-P(GE, #BR-1003-68)에서 결합에 대해 분석하였다. 5분 동안 결합시키고, 15분 동안 해리시켰다. 30초 동안 10mM 글리신 pH 1.7를 이용하여 2 회 재생성을 수행하였다. 1:1 랑그뮐러 모델을 이용하여 역학 매개변수 및 친화도 상수를 계산하였다.

[0732] 결과 및 결론

[0733] 칩 표면 상에서 코팅한 CD137 위로 유동시킨 2가 항체를 이용하여 측정된 항체의 친화도는 나노몰 내지 서브나노몰 범위였다(표 19.1).

표 19.1

표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 역학적 매개변수

샘플	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
1204	2.54E+05	2.80E-04	1.10E-09
1214	4.54E+04	3.17E-05	6.99E-10
1618	1.02E+06	1.10E-04	1.07E-10
1620	3.92E+05	5.19E-04	1.32E-09
1626	2.32E+05	2.94E-04	1.27E-09

**실시예 20 - CD137 항체의 특성규명 - CD137 항체의 표적 특이성**

비표적 단백질과 교차반응하는 잠재적 성향을 검출하기 위해 다른 TNFR 슈퍼패밀리 구성원(CD40 및 OX40)에 대한 CD137 항체의 비특이적 결합의 결정을 평가하였다.

PBS 중에서 1시간 동안 37℃에서 또는 밤새 4℃에서 최종 농도 0.5 $\mu$ g/ml로 희석시킨 재조합 인간 OX40(R&D # 1493-CD), CD40-Fc(안셀 # 504-820) 또는 CD137(R&D # 838-4B)의 50 $\mu$ l/웰로 ELISA 플레이트(그라이너 # 655074)를 코팅시켰다. PBS+0.05% TWEEN20(PBST)로 플레이트를 세척하고 나서, PBST+1% 소 혈청 알부민(BSA)으로 차단시켰다. PBST+1% BSA 중에서 10 내지 0.01 $\mu$ g/ml로 연속적 1/10 희석으로서 항체 샘플을 제조하고 나서, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시킨 다음, 거자무과산화효소-접합된 항-인간 카파 경쇄 항체(AbD 세로텍 # STAR127P)를 이용하여 검출하고, 수퍼시그널 ELISA 피코 화학발광 기질(피어스 썬모사이언티픽 #37069)을 이용하여 연구하였다.

**결과 및 결론**

표 20.1

OX40 및 CD40 에 대한 CD137 항체 비특이적 결합의 요약

pAb	OX40 및 CD40 에 대한 결합
1204/1205	없음
1214/1215	없음
1618/1619	없음
1620/1621	없음
1626/1627	없음

CD137 항체의 OX40 또는 CD40에 대한 결합은 검출되지 않았다. 항체의 개요를 분석하고, 두 실험으로부터의 결과를 표 20.1에 나타낸다.

추가로, 다수 혈액 공여자로부터의 1차 PBL에 대한 결합을 시험하였다. PBL에 대한 결합은 기준 항체와 유사하였다. 비표적 단백질에 대한 적절한 비특이적 결합은 검출되지 않았다.

**실시예 21 - CD137 항체의 특성규명 - CD137에 대한 항체 결합의 도메인 맵핑**

형질감염 세포 표면 상에서 발현된 인간/마우스 CD137 키메라 패널에 결합하는 각각의 항체의 능력을 유세포분석에 의해 분석하였다.

인간 CD137의 도메인 또는 모듈을 대응하는 마우스 도메인으로 교환함으로써 키메라를 설계하였다(도 21). CD137 인간/마우스 키메라의 유전자를 합성하였고(젠스크립트(GenScript)), 작제물을 pcDNA3.1 벡터(인비트로젠) 내로 클로닝하고 나서, 프리스타일 293-F 세포(인비트로젠) 내로 일시적으로 형질감염시켰다. 형질감염 세포를 CD137 항체 및 대조군 항체와 함께 인큐베이션시킨 다음, 검출 동안 항-인간 IgG-PE(잭슨 이뮤노노리서치)와 함께 인큐베이션시키고, FACS Verse(BD 바이오사이언시스)로 분석하였다. 상이한 키메라 작제물에 대한 결합을 아이소타입 대조군의 결합에 비교하여 상대적 MFI로서 계산한 다음, 전장 인간 CD137 작제물에 정규화시켜 개개 항체 사이의 친화도 차이의 효과를 최소화하였다.

**결과 및 결론**

- [0746] 이하에 기재하는 바와 같이 6가지 결합 패턴을 관찰할 수 있다. 데이터를 표 21.1에 요약한다.
- [0747] 패턴 A
- [0748] 항체 1618/1619은 도메인 1에 의존한다.
- [0749] 패턴 B
- [0750] 항체 1204/1205는 주로 도메인 2에 의존한다. 추가로, 작제물 1555에 대해 결합의 일부 상실이 또한 보이는데, 이는 도메인 1의 영향도 나타낸다.
- [0751] 패턴 C
- [0752] 항체 1620/1621은 도메인 3B 내지 4A에 주로 의존하는 것으로 나타난다. 그러나, 결합의 상실은 모든 작제물에 대해 보이는데, 이는 이 패턴을 패턴 D와 상당히 유사하게 만든다.
- [0753] 패턴 D
- [0754] 항체 1214/1215 및 1626/1627에 대해, 특정 CD137 도메인에 대한 분명한 의존도는 입증할 수 없었다. 대신에, 이들 항체는 모든 키메라에 대한 광대한 결합 상실을 나타내었다.

표 21.1

CD137 항체의 도메인 맵핑. 표는 상이한 CD137 작제물에 대한 상대적 결합을 나타내는데, 이때 인간 CD137 서열의 부분은 무린 CD137 서열로 교환된다. 항체 샘플/아이소타입 대조군에 대한 중위 형광 강도(MFI)를 전장 인간 CD137에 대해 정규화시켰다.

그룹	A		B		C		D	
도메인	1		2		3B-4A		불명확	
클론		1618/ 1619	1204/ 1205		1620/ 1621	1626/ 1627	1214/ 1215	
							실험 1	실험 2
1550 (1407)		0.11	0.07		0.17	0.10	0.06	0.14
1551 (1408)		0.67	0.11		0.33	0.11	0.07	0.15
1552 (1409)		1.20	0.13		0.18	0.11	0.32	0.13
1553 (1410)		1.24	0.85		0.17	0.14	0.41	0.15
1554 (1411)		1.01	0.73		0.17	0.12	0.26	0.15
1555 (1412)		0.12	0.28		0.32	0.29	0.30	0.45
1030*		1	1		1	1	1	1

\*전장 CD137

(여기서 괄호는 동일한 CD137 작제물을 식별하지만, 도면에서 사용되는 대안의 클론 넘버링 시스템에 대응한다)

- [0755]
- [0756] 실시예 22 - CD137 항체의 특성규명 - CD137 리간드 차단
- [0757] 목적은 CD137 항체가 CD137 리간드(CD137L) 결합을 차단하는지의 여부를 결정하는 것이다.
- [0758] 이전의 도메인 맵핑 실험에서, CD137 항체를 CD137 항원의 유사한 서브도메인에 대한 그들의 결합에 기반하여 상이한 그룹으로 나누었다. CD137 항체가 리간드 결합 영역에 가까운 에피토프에 결합한다면, 항원에 대한 결합은 리간드 결합의 부분적 또는 전체적 차단을 야기할 수 있다. CD137 리간드 결합 에피토프에 가까운 결합은 CD137 리간드 결합 에피토프의 입체 장애 또는 입체배와 변화에 기인하여 리간드 결합에 영향을 미칠 수 있다.

리간드 차단 특성의 평가를 위해 고정된 농도의 CD137L에 대해 모든 CD137 항체를 적정하였다.

[0759] 리간드 경쟁을 위해 인간 CD137로 형질감염시킨 CHO-세포를 사용하였다. 인간 CD137의 세포외 부분을 hCD40의 막관통 및 세포내 부분에 융합시키고, pcDNA3.0 내로 클로닝시켰다. 후속적으로 벡터를 CHO 세포 내로 안정하게 형질감염시켰다. CD137을 표적화하는 상업적 항체를 이용하는 염색에 의해 CD137의 발현을 확인하였다.

[0760] CHO-huCD137을 CD137 단클론성 항체와 함께 사전인큐베이션시키고 나서, EC50의 농도에서 CD137 리간드의 첨가 전에 1시간 동안 +4℃에서 사전결정한 포화 농도(25, 2.5 및 0.25 $\mu$ g/ml)로부터 하향 적정하였다. 다른 30분 동안 +4℃에서 공동인큐베이션 후에, 세포를 세척하고 나서, 항-FLAG-APC(세포 신호전달 기법)을 이용하여 결합된 CD137 리간드를 검출하였다. 분석 전에, 세포를 파라폼알데하이드(10x 농축물 BD 셀팩스, BD 바이오사이언시스)로 고정시켰다. FACSverse를 이용하여 분석을 수행하고 나서, 플로조(FlowJo) 소프트웨어를 이용하여 MFI(중위 형광 강도)를 계산하였다.

[0761] 결과 및 결론

[0762] CD137L 차단 실험을 2회 수행하였다. 시험한 모든 CD137 mAb가 CD137 리간드 결합을 차단하지 않는다는 결론을 내릴 수 있다(표 22.1, 도 22). 그룹 B 및 C(1204 및 1620)에 속하고, 도메인 2B 내지 4A에 결합하는 CD137 mAb는 CD137L을 차단하였다. 항체 1814는 CD137L을 차단하는 것으로 보고되었지만, 그러나, 이는 본 발명자들의 CD137L 차단 분석에서 확인할 수 없었다. 도메인 1에 결합된 그룹 A에 속하는 1812 및 1618은 CD137 리간드를 차단하지 않지만, 대신에 CD137L 결합을 상승적으로 증가시켰다. 항체 1626 및 1214는 수행한 두 실험에서 CD137L을 차단하지 않았다.

표 22.1

CD137 항체의 최대 CD137 리간드 경쟁(2 회 실험의 평균)

그룹(도메인 맵핑)	CD137 mAb	CD137L, max 저해
A	1618/1619	-22%
B	1204/1205	50%
C	1620/1621	56%
D	1626/1627	18%
D	1214/1215	11%

[0763]

[0764] **실시예 23 - CD137 항체의 특성규명 - 경쟁 ELISA**

[0765] 각각의 CD137 항체를 서로 경쟁시킴으로써, 그들의 차단 패턴에 기반하여 유사한 에피토프에 대한 항체 결합을 결정할 수 있다. 코팅된 CD137-Fc에 결합할 때 바이오틴일화된 CD137 항체를 비-바이오틴일화된 CD137 항체와 함께 공동 인큐베이션시킴으로써 경쟁 ELISA를 수행한다. 경쟁은 바이오틴일화된 CD137 항체로부터의 신호 상실로서 정의한다. 낮은 경쟁 값은 항체 사이의 경쟁 없음 또는 항체의 결합 역학에 기인할 수 있었다. 하나의 항체의 결합은 또한 다른 CD137 항체의 결합에 영향을 미치는 항원의 결합일 때 입체 장애 또는 입체배좌적 변화를 야기할 수 있었다.

[0766] CD137 항체는 바이오틴일화되었고(EZ-연결 NHS-LC-바이오틴, 써모피셔), CD137-Fc에 대한 무손상 결합 특성은 바이오틴일화와 비-바이오틴일화된 항-CD137 mAb 사이의 EC50을 비교함으로써 ELISA에 의해 입증하였다. 비-바이오틴일화된 항-CD137(항-CD137)를 0.5시간 동안 결정된 EC50보다 30배 더 높은 농도에서 CD137-Fc에 대해 사전 인큐베이션시켰다. 세척 없이, 항-CD137-바이오를 첨가하고 나서, 다른 1시간 동안 공동인큐베이션시켰다. 스트렙타비딘-HRP(피어스)를 이용하여 항-CD137-바이오의 결합을 검출하였다. 항체의 최대 경쟁(그 자신과 경쟁)에 비해 다른 항체에 대해 측정된 결합을 나눔으로써 경쟁을 상대적 수로서 계산하였다. 얻어진 상대적 값은 최대 차단 능력에 대해 정규화시켰다(표 23.1).



표 23.1

2회의 실험으로부터의 CD137 항체 경쟁 ELISA의 요약 값을 CD137-바이오와의 경쟁%로서 제시한다

그룹 경쟁 ELISA	X		Y				
그룹 (도메인 맵핑)	A		B		C		D
	1618/1619	1204/1205	1620/1621	1626/1627	1214/1215		
1812- 바이오	100	5	4	0	4		
1814- 바이오	21	74	61	57	99		
1214- 바이오	6	92	80	77	99		
1618- 바이오	88	3	10	16	9		
1620- 바이오	7	93	82	79	100		
1626- 바이오	24	100	97	100	99		
1204- 바이오	28	88	66	66	97		

[0767]

[0768]

#### 결과 및 결론

[0769]

경쟁 ELISA를 2회 수행하였다. 실험 둘 다에서, CD137 mAb 중 몇몇은 그 자체와 완전히 경쟁하지 않았다. 각각의 항체에 대한 상대적 경쟁 값을 정규화할 때, 경쟁 패턴이 나타났다(표 23.1). 도메인 맵핑 그룹 A에 속하는 항체 1812 및 1618은 경쟁 ELISA에서 독특한 패턴을 나타내었다(그룹 X). 분석한 다른 CD137 항체는 유사한 차단 패턴을 가졌다(그룹 Y). 그룹 U 내의 적은 분산이 에피토프 결합에서 실제 차이를 반영한다는 것을 제외할 수는 없지만, 결합 역학의 차이는 그룹 Y의 항체 중의 결합 패턴에서 일부 약간의 분산을 설명할 수 있다.

[0770]

#### 실시예 24 - CD137 항체의 특성규명 - CD137 항체의 시험관내 효능

[0771]

본 목적은 작용제 활성을 갖는 CD137 항체를 동정하는 것이다.

[0772]

1차 인간 CD8<sup>+</sup> T 세포에 기반하여 CD137 항체의 작용제 활성을 평가하였다. 간략하게, CD8<sup>+</sup> T 세포를 제조업자의 프로토콜에 따라 MACS 분리(밀테니 # 130-096-495)에 의해 인간 말초 혈액 단핵 세포로부터 분리시켰다. 세포를 96-웰 마이크로타이터 플레이트(눈크썬모 사이언티픽 #268200)에서 인큐베이션시키고 나서, 항-CD3 항체(클론 OKT3, 애피메트릭스 이바이오사이언스 # 16-0037)로 사전 코팅하고, 시험될 CD137 항체의 농도를 적정하였다. 72 또는 96시간 인큐베이션 후에, 배양 배지를 채취하고 나서, ELISA(BD #555142)에 의해 IFN- $\gamma$  수준을 결정하였다.

[0773]

각각의 클론을 적어도 6명의 공여자에서 분석하고 나서, 기준 CD137 항체 1811/1812 및 음성 대조군 항체와 비교하였다.

[0774]

큰 공여자 내 분산에 기인하여, 자극 지수(SI, 음성 대조군에 비교한 항체에 의한 유도 배수)를 각각의 샘플에 대해 결정하고 나서, 기준 항체 1811/1812에 대한 자극 지수에 대해 정규화시켰다.

[0775]

#### 결과 및 결론

[0776]

기준 1811/1812과 비슷한 효능을 지니는 몇몇 클론을 확인하였다(도 23 참조).

[0777]

표 24.1은 CD137 자극에 의해 유도되는 절대 IFN- $\gamma$  수준을 나타낸다. 그러나, 모든 항체는 모든 공여자에서 직

접 대면하여 분석하지 않았고, 정규화된 SI는 효능의 비교에 더 적절하다. IgG1 형식에서 항체를 평가하였고, 효능에 영향을 미칠 수 있는 웰 표면에 코팅된 항체를 이용하여 효능을 측정하였다.

**표 24.1**  
다양한 항체에 의해 유도된 IFN- $\gamma$  생성 수준

클론명	평균 IFN- $\gamma$ (pg/ml)	Min IFN- $\gamma$ (pg/ml)	Max IFN- $\gamma$ (pg/ml)	n
Ctrl IgG	2502	337	8526	13
1204/1205	64430	13062	153136	8
1214/1215	51836	8208	122163	8
1618/1619	33604	7380	111196	8
1620/1621	52448	7727	123127	8
1626/1627	15097	4159	32163	6

#### 이중특이성 항체

#### 실시예 25 - CD137 및 CTLA4를 표적화하는 이중특이성 항체 - 이중 ELISA에서 표적 둘 다에 대한 결합

목적: ELISA를 이용하여 표적 둘 다에 결합하는 이중특이성 항체의 능력을 평가하고 확인하는 것.

#### 물질 및 방법

밤새 4°C에서 ELISA 플레이트를 rhCD137-Fc(rh4-1BB, 0.5 $\mu$ g/ml)로 코팅하였다. 이중특이성 항체를 희석물에 첨가하고 나서, 바이오티닐화된 CTLA-4(1 $\mu$ g/ml)의 첨가 다음에, HRP-표지 스트렙타비딘(0.167 $\mu$ g/ml)의 첨가에 의해 검출하였다. 수퍼시그널 피코 루미네센트를 기질로서 사용하고 나서, 플루오스타 옵티마를 이용하여 발광을 측정하였다.

#### 결과

이중특이성 항체를 대략 0.1nM에서 검출할 수 있었고, 이 분석에서 대략 0.5 내지 1nM의 EC50 값을 나타내었다 (도 24 참조). 결과는 이중특이성 CD137-CTLA-4 항체가 표적 둘 다에 동시에 결합할 수 있다는 것을 나타낸다.

#### 실시예 26 - CD137 및 CTLA4를 표적화하는 이중특이성 항체 - CTLA-4를 발현시키는 세포에 관한 활성화 능력

#### 목적

CTLA-4를 발현시키는 세포에 관해 면역 세포를 활성화시키는 능력을 결정하는 것. 목적은 CTLA-4가 존재할 때 더 높은 활성화(효능 및 효력)를 달성하는 것이다.

#### 물질 및 방법

혈액은(룬드 유니버시티 병원)으로부터 얻은 백혈구 필터로부터의 PBMC의 음성 선택(밀테니, 인간 CD8+ T 세포 분리 키트, 130-096-495)을 이용하여 인간 CD8 양성 T 세포를 얻었다. CTLA-4(오렌시아, 2.5 $\mu$ g/ml) 및 항-CD3(OKT-3, 3 $\mu$ g/ml)을 밤새 4°C에서 96 웰 U-형 배양 플레이트(눈크, VWR, #738-0147, 처리한 비조직 배양물)의 표면에 코팅시켰다. 이중특이성 항체 및 대조군을 웰에 첨가하였다. 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 수분 챔버 내 96시간의 인큐베이션 후에 상청액 중의 IFN $\gamma$  수준을 측정하였다.

#### 결과

결과(도 25, 도 26)는 이중특이성 항체가 CTLA-4로 코팅한 플레이트 상에서 배양시켰을 때에만 T 세포를 활성화시킨다는 것을 나타낸다. 시험관내 분석은 CTLA-4가 상대적으로 과발현되는 종양 미세환경에서 상황의 실험 모델을 나타낸다. 따라서, 상기 결과는 이중특이성 항체가 고수준의 CTLA-4를 갖는 환경에서, 예를 들어, 종양에서 증가된 효과를 가진다는 것을 나타낸다.

#### 실시예 27 - CTLA4 및 OX40을 표적화하는 예시적인 이중특이성 항체에 의한 ADCC 유도에서의 상승작용(단독 또는 조합된 단일특이성 항체의 효과와 비교)

#### 물질 및 방법

- [0795] 항체-의존적 세포-매개 세포독성(ADCC)의 평가
- [0796] 반딧불이 루시퍼라제(프로메가 코포레이션(Promega Corporation))의 발현을 유도하는 Fc  $\gamma$  RIIa 수용체(V158 변이체) 및 NFAT 반응 요소를 안정하게 발현시키도록 조작된 Jurkat 세포를 ADCC의 평가에서 효과기 세포로서 사용하였다. 항체를 96웰 불투명 발광 플레이트 내 웰에서 2회 중복하여 적정하고 나서, OX40과 CTLA4를 둘 다 발현시키는 효과기 세포 및 표적 세포를 5:1의 비로 첨가하였다. 37°C, 95% O<sub>2</sub> 습윤 인큐베이터에서 6시간 인큐베이션 후에, 루시퍼라제 분석 기질(프로메가 코포레이션)을 (블랭크 차감을 위해) 배지 대조군 웰을 포함하는 모든 웰에 첨가하고 나서, 플루오스타 옵티마 마이크로플레이트 판독기(BMG 랩테크(BMG LabTech)) 상에서 발광을 검출하였다. 배수-유도 ADCC를 다음과 같이 계산하였다: (표적 용해 - 블랭크)/(자발적 용해 - 블랭크). 프리즘 6.0(미국 캘리포니아주 라호야에 소재한 그래프패드)를 이용하여 log(작용제) 대 반응(3개 매개변수) 곡선 적합도에 기반하여 최대 값을 계산하였다.
- [0797] 항체
- [0798] • "1166/1167" = 단일특이성 OX40 항체
- [0799] • "CTLA-4 결합 부분을 갖는 대조군 IgG" = IgG 단백질에 융합된 단일특이성 CTLA4 결합 도메인
- [0800] • "1166/1261" = OX40 및 CTLA4를 표적화하는 예시적인 이중특이성 항체(상기 기재한 단일특이성 결합체와 동일한 OX40 및 CTLA-4 결합 부분을 함유).
- [0801] • "Ctrl IgG" = 음성 아이소타입 대조군
- [0802] 결과
- [0803] 예시적인 이중특이성 항체 1166/1261은 ADCC의 우수한 유도를 나타낸다
- [0804] 도 27에 나타낸 바와 같이, ADCC의 검출 가능한 수준은 모든 시험 성분에서 의해 유도되었다. 음성 아이소타입 대조군은 임의의 ADCC를 유도하지 않는다(데이터 미제시). 가장 현저하게는, 이중특이성 1166/1261 항체는 대조군에 비해 대략 123-배 ADCC를 유도하였다. 단일특이성 OX40 항체(1166/1167)는 대략 29-배를 유도하였고, 단일특이성 CTLA-4 결합 도메인(62/376)은 대략 10-배 ADCC를 유도한 반면, 두 단일특이성 성분의 혼합물(1166/1167 + 62/376)은 대략 31-배 ADCC를 유도하였다.
- [0805] 따라서 OX40 및 CTLA-4에 대한 이중특이성 분자 결합에 의해 얻은 예상치 못한 그리고 현저한 상승효과가 있다.
- [0806] 실시예 28 - OX40 및 CTLA4를 표적화하는 이중특이성 항체 - OX40과 CTLA4를 둘 다 발현시키는 세포에 대한 특이적 결합
- [0807] 배경
- [0808] 본 연구의 목적은 유세포 분석을 이용하여 OX40과 CTLA4를 둘 다 발현시키는 세포에 대한 1166/1261 및 대응하는 단일특이성 결합 독립체의 결합 효능 및 EC50을 결정하는 것이다. 이중특이성 항체는 OX40과 CTLA4 둘 다에 동시에 결합하도록 설계된다. 이 목적을 위해, 본 발명자들은 본 발명자들의 표적의 안정한 발현에 의해 형질감염된 CHO 세포를 사용하였다. CHO P4 세포는 OX40과 CTLA4 둘 다의 높은 발현 수준을 가진다.
- [0809] 방법 및 결과
- [0810] OX40과 CTLA4를 FACS(Beckton Dickinson)에 의해 둘 다 발현시키는 이중 형질감염 CHO 세포를 표적 둘 다(CHO P4로 나타냄)의 고수준을 발현시키는 세포 풀 내로 처음부터 분류하였다. 제네티신 및 제오신의 선택 압력 하에서 세포를 배양시킴으로써 표적 발현을 안정하게 유지하였다. 비형질감염 CHO 야생형 세포를 대조군으로서 사용하였다.
- [0811] 1166/1261(OX40 및 CTLA4를 표적화하는 예시적인 이중특이성 항체), 또는 2개의 단일특이성 결합체 1166/1167(OX40 특이적 단클론성 항체) 및 CTLA-4 결합 부분을 갖는 대조군 IgG(단일특이성 CTLA4 결합 IgG 융합 단백질)(200nM 내지 0.0034nM), 다음에 PE-접합된 항-인간 IgG의 농도를 감소시키면서 세포를 염색하였다. FACSverse 기기를 이용하여 형광을 검출하였고, FlowJo 소프트웨어를 이용하여 획득물을 분석하였다. 각각의 염색에 대해 중위 형광 강도(MFI)를 결정하였다.
- [0812] CHO P4에 대한 결합 효능 곡선을 도 28에 제시한다(3회 중 1회의 대표적인 실험). 1166/1261은 1166/1167 또는

CTLA-4 결합 독립체를 갖는 대조군 IgG보다 더 양호한 OX40 및 CTLA4의 높은 발현에 의해 세포에 결합한다. 이는 두 표적에 동시에 결합할 수 있는 1166/1261의 추가적인 효과일 가능성이 있다.

[0813] **실시예 29 - OX40 및 CTLA4를 표적화하는 이중특이성 항체- 유세포분석에 의해 측정된 OX40 및 CTLA4를 발현시키는 세포의 이중 결합**

[0814] 목적

[0815] 유세포분석을 이용하여 응집 세포 수를 측정함으로써 세포 상에서 과발현된 OX40과 CTLA4 둘 다에 대한 1166/1261에 의한 동시 결합을 측정한다.

[0816] 물질 및 방법

[0817] 각각 형광 염료 PKH-67(녹색 형광 염료) PKH-26(적색 형광 염료)(시그마-알드리치)을 이용하여 CHO-OX40 세포 및 HEK-CTLA4 세포를 세포내로 염색하였다. 균일하게 염색한 세포 집단을 확인한 후에, 세포를 혼합하고 나서, 1166/1261(OX40 및 CTLA4를 표적화하는 예시적인 이중특이성 항체) 또는 두 단클론성 항체 1166/1167의 조합물(단일특이성 항-OX40 항체) 및 CTLA4-결합 도메인을 포함하는 대조군 IgG와 함께 인큐베이션시켰다. 염색한 후에, 세포를 즉시 고정시키고 나서, FACS-verse(BD biosciences)를 이용하여 응집된, 이중-양성 세포의 수를 정량화하였다. 그래프 패드 프리즘 v6를 이용하여 데이터 분석 및 비선형 회귀를 수행하였다.

[0818] 결과 및 결론

[0819] 예시적인 이중특이성 항체 1166/1261은 농도가 증가함에 따라 응집된 세포 수가 증가된다(도 29)(2번 중 1회의 대표적인 실험).

[0820] **실시예 30 - OX40 및 CTLA4를 표적화하는 이중특이성 항체 - 마우스에서의 약동학**

[0821] 물질 및 방법

[0822] 항체

- [0823] • 1166/1261(OX40 및 CTLA4를 표적화하는 예시적인 이중특이성 항체)
- [0824] • 1166/1167(OX40를 표적화하는 단일특이성 대조군 항체)

[0825] 생체내 연구

[0826] 타코닉 덴마크(Taconic's Denmark)로부터의 암컷 C57BL/6(7 내지 8주령) 마우스를 실험에서 사용하였다. 모든 실험을 말뚝/룬드(Malmö/Lund) 윤리 위원회의 승인에 의해 행하였다.

[0827] 마우스에 100 $\mu$ g의 각각의 항체로 복강내로 주사하고 나서, 0시간, 1시간, 4시간, 8시간, 24시간, 72시간 후에 및 1주 후에 복재정맥을 통해 또는 대정맥을 통해 말단에서 해파린 처리한 관 내로 혈액을 뽑아내었다. 각각의 시점 동안 3마리 마우스를 사용하였다. 혈액을 2500rpm에서 30분 동안 교반시키고 나서, 추가 분석 동안 -80 $^{\circ}$ C로 냉동시켰다.

[0828] 혈장 내 1166/1261 및 1166/1167 수준의 결정을 위한 분석

[0829] 두 상이한 분석을 수행하였다. 단일 표적 ELISA(ELISA1) 및 이중 ELISA (ELISA2). 간략하게 분석은 다음의 단계들로 이루어진다. 백색 고-결합 편평 바닥, LIA 플레이트(그라이너 바이오-원(Bio-One), 오스트리아에 소재)를 0.8 $\mu$ g/ml 인간OX40-Fc(미국 미네소타주에 소재한 RnD 시스템즈)로 밤새 코팅하였다. 세척 완충제(0.05% 트윈 20(PBST))로 보충한 인산염 완충 식염수, 스웨덴에 소재한 메디카고)로 세척한 후에, 웰을 주위 온도(ART)에서 1시간 동안 진탕시키면서 2% 소 혈청 알부민(BSA)(독일에 소재한 머락)과 함께 PBST를 이용하여 웰을 차단시키고, 다시 세척한 후에, 교정 곡선 샘플(1166/1261, 농도 6 내지 0.0012 $\mu$ g/ml)과 함께 분석 완충제(PBST + 0.5% BSA) 중에서 1:200 및 1:5000으로 희석시킨 혈장 샘플을 첨가하였다. 1시간 동안 진탕시키면서 ART에서 인큐베이션시키고, 후속적으로 세척한 후에, 이중 ELISA에 대한 제조업자의 설명서에 따라 1 $\mu$ g/ml에서 단일 표적 ELISA에 대해 인간 항-카파-항체 겨자무과산화효소 접합된(HRP)(영국에 소재한 AbD 세로텍(Serotec)) 또는 바이오틴일화된 인간 CTLA-4-Fc(오렌시아), 다음에 스트렙타비딘-HRP(썬모 피셔 사이언티픽, 미국 미네소타주에 소재)으로 이루어진 2차 시약을 첨가하였다. HRP 기질 수퍼시그널 피코 루미네센스(썬모 피셔 사이언티픽)을 이용하여 신호를 얻었다. 플루로스타 옵티마(독일에 소재한 MBG 랩테크(MBG Labtech))를 이용하여 진탕시키면서 암실에서 10분 인큐베이션한 후에 발광 측정을 수집하였다. 그래프패드 프리즘 프로그램을 이용함으로써 데이터를



분석하였다.

[0830] 결과

[0831] 1166/1261 및 1166/1167과 함께 주입한 후에 상이한 시점에 수집한 샘플을 각각 1166/1261 및 1166/1167의 혈장 수준의 결정을 위해 단일 표적 ELISA 단독 또는 단일 표적과 이중 ELISA에 의해 분석하였다. 결과는 혈장 중의 1166/1261 및 1166/1167의 수준이 복막 주사 후 대략 처음 4시간에 증가되고, 이어서 감소되었다는 것을 나타낸다(도 30 상부 패널). 1166/1261과 1166/1167 둘 다의 검출 가능한 수준은 1주 후에 혈장 중에 존재한다(도 30 중간 및 하부 패널).

[0832] 혈장 중의 1166/1261 수준은 단클론성 항체 1166/1167에 대해 얻은 수준과 유사한데, 이는 1166/1261이 동등한 단일특이성 항-OX40 항체와 비슷한 양호한 생체내 반감기를 나타낸다는 것을 나타낸다.

[0833] 참고문헌

[0834] Hemerle T., Wulhfard S., Neri D., (2012) A critical evaluation of the tumor-targeting properties of bispecific antibodies based on quantitative biodistribution data. Protein Engineering and Design, 25, pp 851-854.

[0835] **실시예 31 - OX40 및 CTLA4를 표적화하는 이중특이성 항체 - HT-29 결장 암 모델에서 생체내 항종양 효과**

[0836] 요약

[0837] hPBMc 인간화된 면역결핍 마우스 및 HT-29 결장암종의 피하 종양 모델을 이용하여 1166/1261(OX40 및 CTLA4를 표적화하는 예시적인 이중특이성 항체)의 항-종양 효과를 연구하였다.

[0838] 1166-1261은 통계적으로 유의한 종양 용적 저해를 입증하였다.

[0839] 물질 및 방법

[0840] 타코닉 덴마크로부터 암컷 SCID-베이지 마우스(6 내지 9주령)를 실험에서 사용하였다. 모든 실험을 말피/룬드 윤리 위원회의 승인에 의해 행하였다.

[0841] ATCC로부터 HT-29 결장암을 얻었고, ATCC 권고에 따라 배양시켰다. 대수기에 성장하는 HT-29 세포주를 피하로 주사하였다(제0일(D0)에 100 내지 200 $\mu$ l 중의  $4 \times 10^6$  개 세포). 백혈구 농축물로부터 단리시킨 인간 PBMc(200 $\mu$ l 중의  $7 \times 10^6$  개)를 동일한 날에 복강내로 주사하였다. 복강내 처리(667pmol)를 제6일, 제13일 및 제20일에 행하였다.

[0842] 룬드 유니버시티 병원으로부터 백혈구 농축물을 얻었다.

[0843] 캘리퍼를 이용하여 폭, 길이 및 높이로 종양을 측정하였고, 이의 종양 용적을 계산하였다( $w/2 \times l/2 \times h/2 \times \pi \times (4/3)$ ). 마우스의 상처 또는 영향받은 건강 상태에서 종양이 2cm<sup>3</sup>에 도달되기 전에 동물을 없앴다.

[0844] 그래프패드 프리즘 프로그램을 이용하여 맨-휘트니 검정(Mann-Whitney test)에 의해 데이터를 분석하였다. 반응 공여자는 기준 항체 1874에 대해 반응한 해당 공여자로 고려하였다. 지수적 종양 성장 기간 동안 최소 10% 평균 종양 저해가 반응으로서 고려되었다.

[0845] 결과

[0846] 반응 공여자(2회의 별개의 실험으로부터의 4명의 공여자)와 융합한 마우스로부터의 폴링 데이터는 비히클 군(ZZ)에 비해 1166/1261 항체(p= 0.0469 내지 p=0.0074, 맨-휘트니 비모수, 양측)로 처리할 때 종양 성장 저해 형태에서 12일 내지 16일에 통계적으로 유의한 항-종양 효과를 입증하였다. 종양 용적 저해의 백분율은 10 내지 21일에 1166/1261에 의해 22 내지 36% 범위에 있었다(도 31 및 표 31.1 참조).

[0847] 결론에서, HT-29 결장 암종의 hPBMc 인간화된 면역결핍 마우스 및 피하 종양 모델을 이용하여 1166/1261의 항-종양 효과를 연구하였다. 1166/1261은 통계적으로 유의한 종양 용적 저해를 입증하였다.

표 31.1

통계학적 분석 및 종양 저해 백분율

종양 접종 후 일수	비히클에 비교한 종양 성장 저해 (종양 용적) (%)	p-값 (맨-휘트니 양측)
D10	22.8	0.1298
D12	35.4	0.0315
D14	35.9	0.0074
D16	31.5	0.0469
D19	30.8	0.1059
D21	22.1	0.1067

[0848]

[0849]

실시예 32 - OX40 및 CTLA4를 표적화하는 이중특이성 항체 - Raji 림프종 모델에서 생체내 항종양 효과

[0850]

요약

[0851]

Raji B-세포 림프종의 hPBMC 인간화된 면역결핍 마우스 및 피하 종양 모델을 이용하여 1166/1261(OX40 및 CTLA4를 표적화하는 예시적인 이중특이성 항체)의 항종양 효과를 연구하였다.

[0852]

1166/1261은 통계적으로 유의한 종양 용적 저해를 입증하였다.

[0853]

물질 및 방법

[0854]

타코닉 덴마크로부터의 암컷 SCID-베이지 마우스(6 내지 9주령)를 실험에서 사용하였다. 모든 실험을 말피/룬드 윤리 위원회의 승인에 의해 행하였다.

[0855]

ATCC로부터 Raji B-세포 림프종을 얻었고, ATCC 권고에 따라 배양시켰다. 대수기에 성장하는 피하로 Raji 세포주(10x10<sup>6</sup> 개 세포) 인간 PBMC(200 $\mu$ l 중에서 10x10<sup>6</sup> 개)와 함께 주사하고 나서, 연층으로부터 분리시켰다. 제0일, 제7일 및 제14일에 복강내 처리(667pmol)를 행하였다.

[0856]

카말 유니버시티 병원(Kalmar University Hospital)으로부터 연층을 얻었다.

[0857]

캘리퍼를 이용하여 폭, 길이 및 높이로 종양을 측정하였고, 이의 종양 용적을 계산하였다(w/2x l/2xh/2x pi x (4/3)). 마우스의 상처 또는 영향받은 건강 상태에서 종양이 2cm<sup>3</sup>에 도달되기 전에 동물을 없앴다.

[0858]

그래프패드 프리즘 프로그램을 이용하여 맨-휘트니 검정에 의해 데이터를 분석하였다. 반응 공여자는 기준 항체 1874에 대해 반응한 해당 공여자로 고려하였다. 지수적 종양 성장 기간 동안 최소 10% 평균 종양 저해가 반응으로서 고려되었다.

[0859]

결과 및 결론

[0860]

반응 공여자가 있는 실험군으로부터 데이터를 모으고, 이중특이성 1166/1261 항체는 비히클에 비해 제14일 및 제21일에 통계적으로 유의한 항-종양 효과를 입증하였다(p= 0.0068 및 p=0.0288, 맨-휘트니, 양측)(표 32.1).

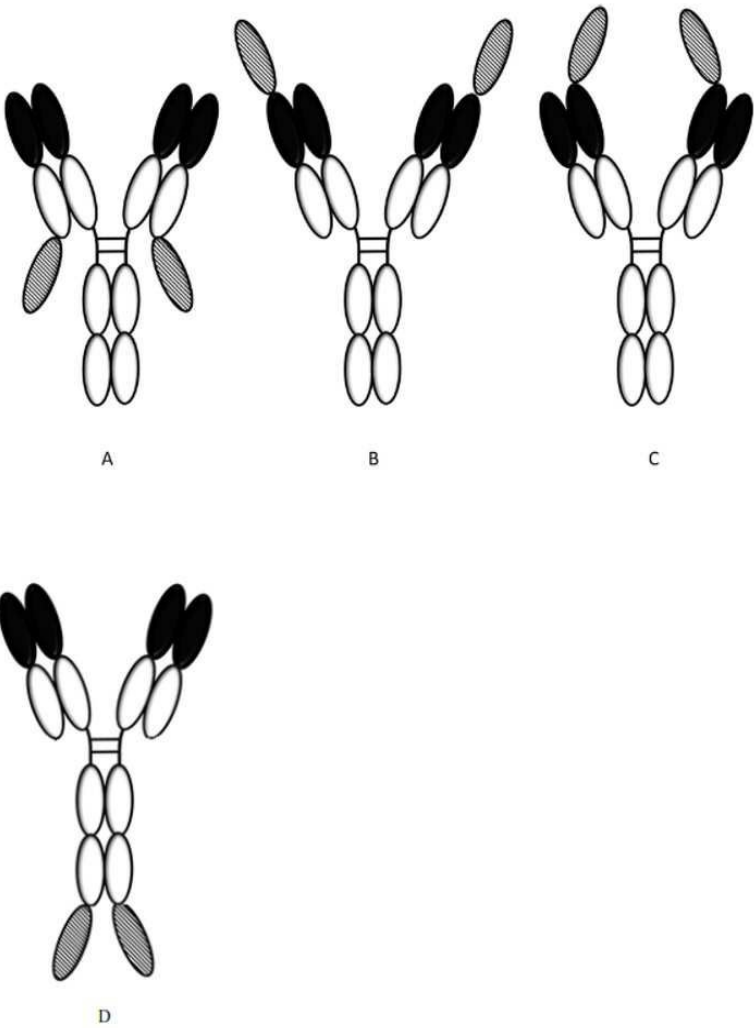
표 32.1  
통계학적 분석 및 종양 저해 백분율

종양 접종 후 일수	비히클 처리 동물에서의 종양 용적	1166/1261 로 처리한 동물에서의 종양 용적	비히클에 비교한 종양 성장 저해 (종양 용적) (% )	p-값 (맨-휘트니 양측)
D10	14.2	13.8	6.1	0.6842
D12	35.7	21.5	39.9	0.0603
D14	61.8	33.6	45.7	0.0068
D17	105.3	76.0	27.8	0.3527
D19	205.1	133.3	35	0.0524
D21	314.8	187.0	40.6	0.0288
D24	467.5	299.9	37.2	0.054
D26	529.7	360.1	32	0.063

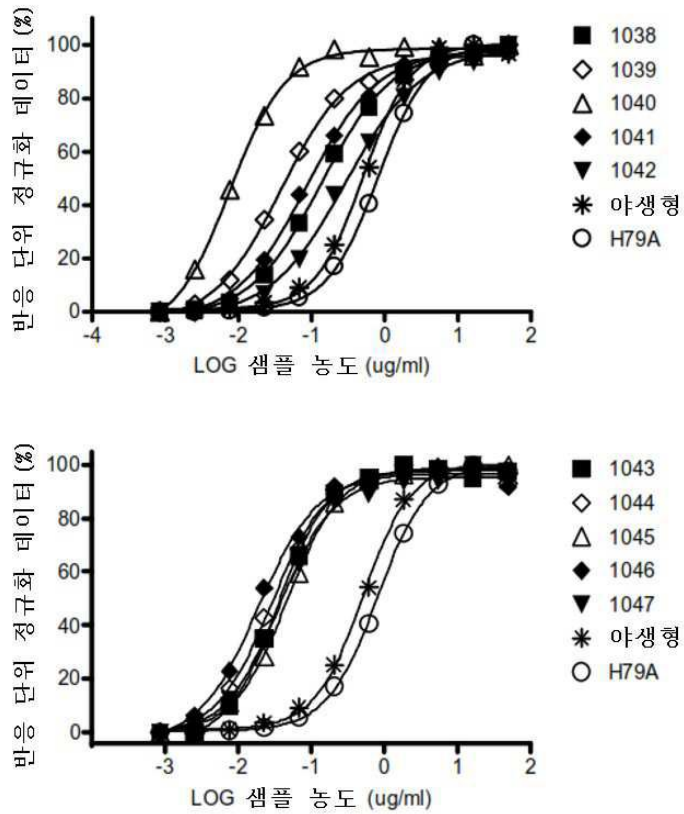
[0861]

도면

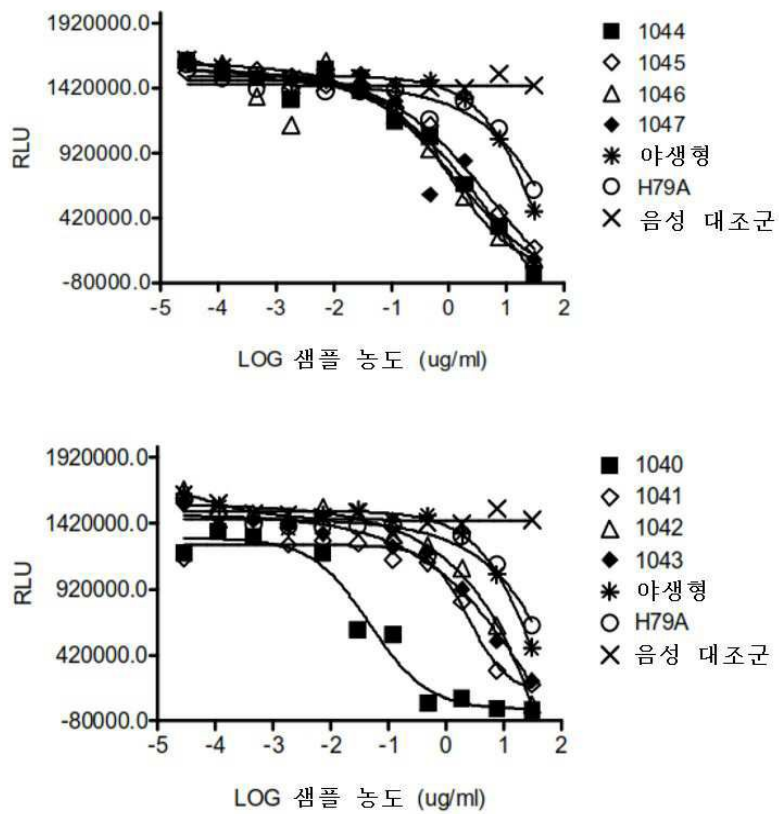
도면1



도면2



도면3





도면4

A 서열번호 3

	24	
	APLKIQA YFNETADLPC QFANSQNQSL SELVVFWDQ	60
ENLVLNEVYL GKEKFDSVHS KYMGRTSFDS DSWTLRLHNL QIKDKGLYQC IIHHKKPTGM		120
IRIHQMNSL SVLA		134

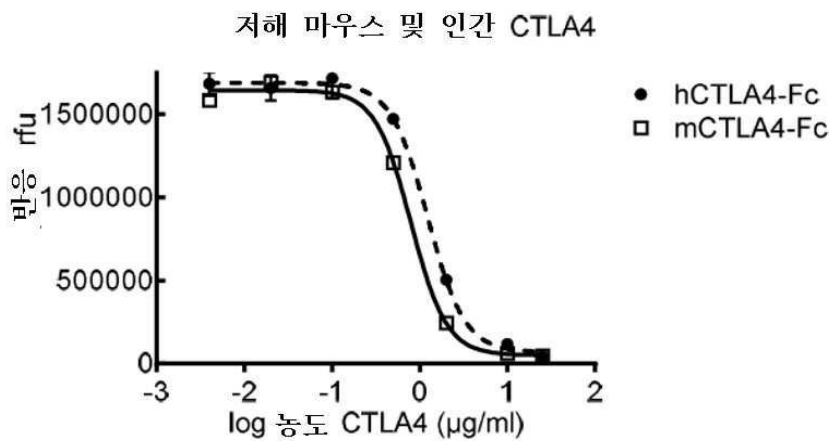
B 서열번호 4

MDPQCTMGLS NILFVMAFLS SGAAPLKIQA YFNETADLPC QFANSQNQSL SELVVFWDQ	60
ENLVLNEVYL GKEKFDSVHS KYMGRTSFDS DSWTLRLHNL QIKDKGLYQC IIHHKKPTGM	120
IRIHQMNSL SVLANFSQPE IVPISNITEN VIINLTCSI HGYPEPKMS VLLRTKNSTI	180
EYDGIMQKSQ DNVTELYDVS ISLSVSFPDV TSNMTIFCIL ETDKTRLLSS PFSIELEDPO	240
PPPDHIP	247

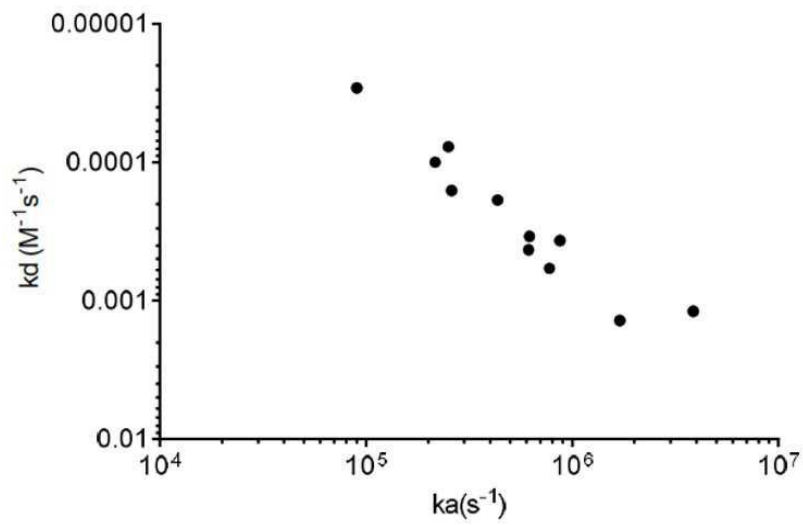
C 서열번호 44

MDPQCTMGLS NILFVMAFLS SGAAPLKIQA YFNETADLPC QFANSQNQSL SELVVFWDQ	60
ENLVLNEVYL GKEKFDSVHS KYMGRTSFDS DSWTLRLHNL QIKDKGLYQC IIHHKKPTGM	120
IRIHQMNSL SVLANFSQPE IVPISNITEN VIINLTCSI HGYPEPKMS VLLRTKNSTI	180
EYDGIMQKSQ DNVTELYDVS ISLSVSFPDV TSNMTIFCIL ETDKTRLLSS PFSIELEDPO	240
PPPDHIPWIT AVLPTVIICV MVFCLILWKW KKKRPRNSY KCGTNTMERE ESEQTKKREK	300
IHIPERSDEA QRVFKSSKTS SCDKSDTCF	

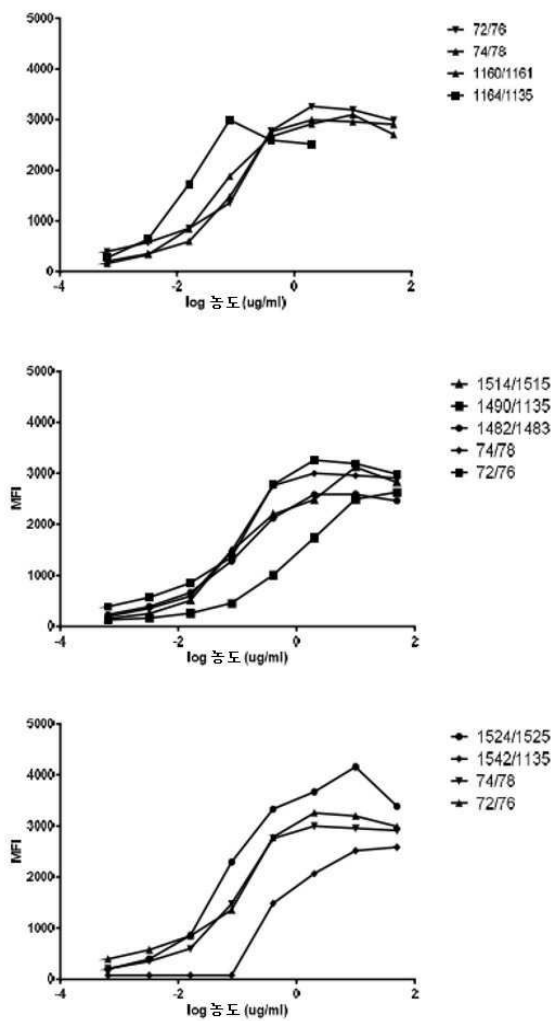
도면5



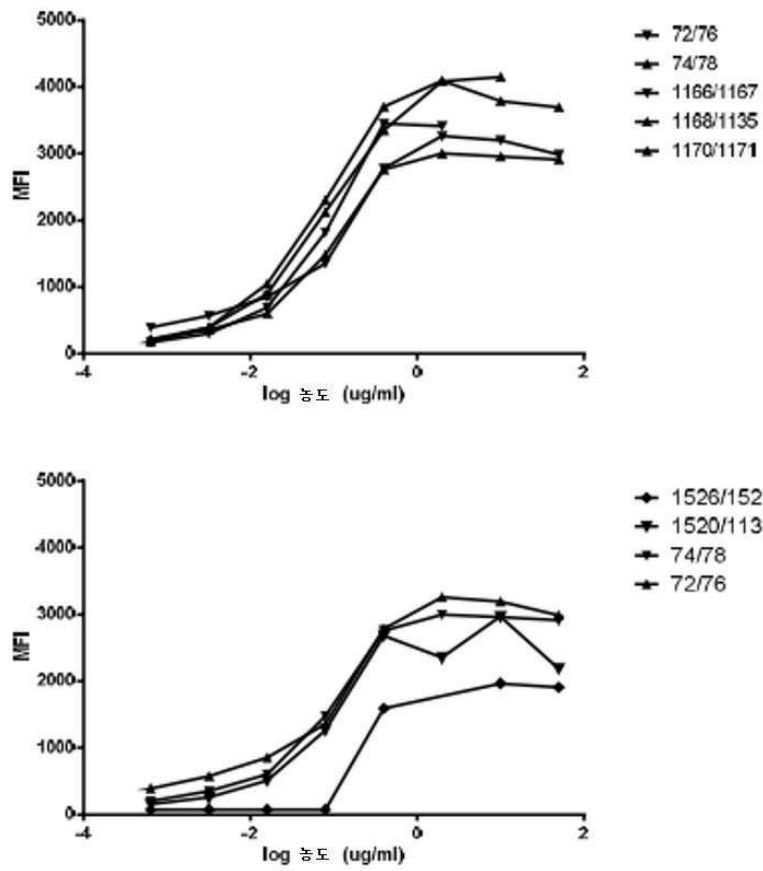
도면6



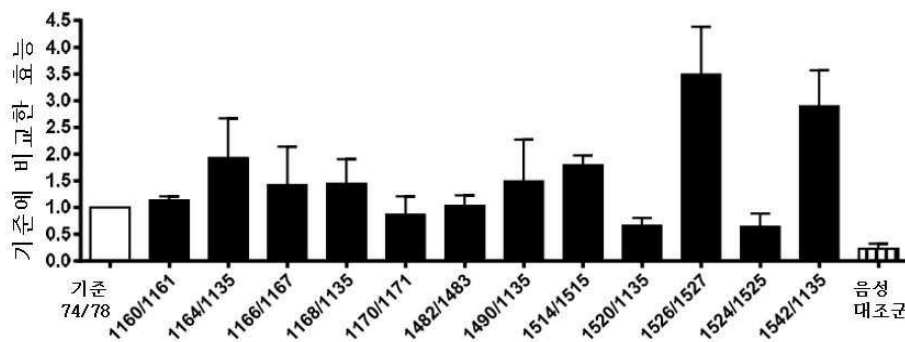
도면7a



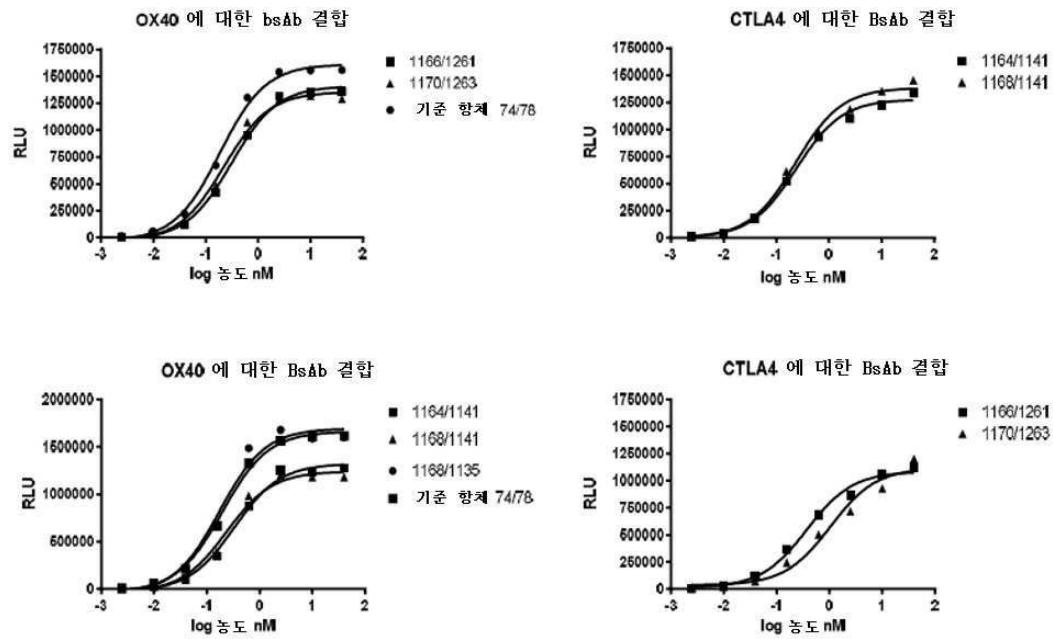
도면7b



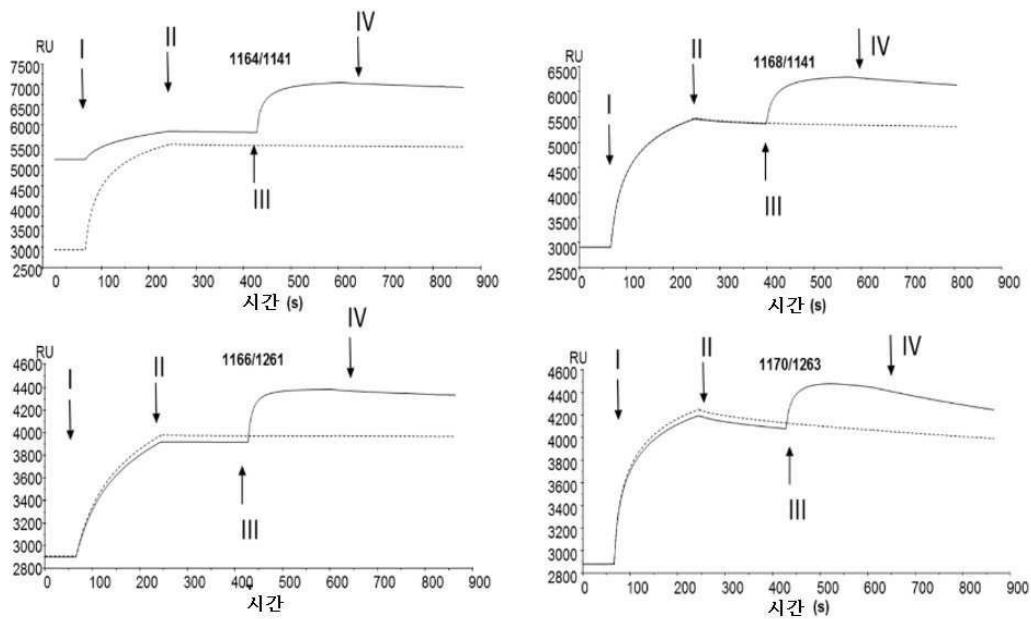
도면8



도면9

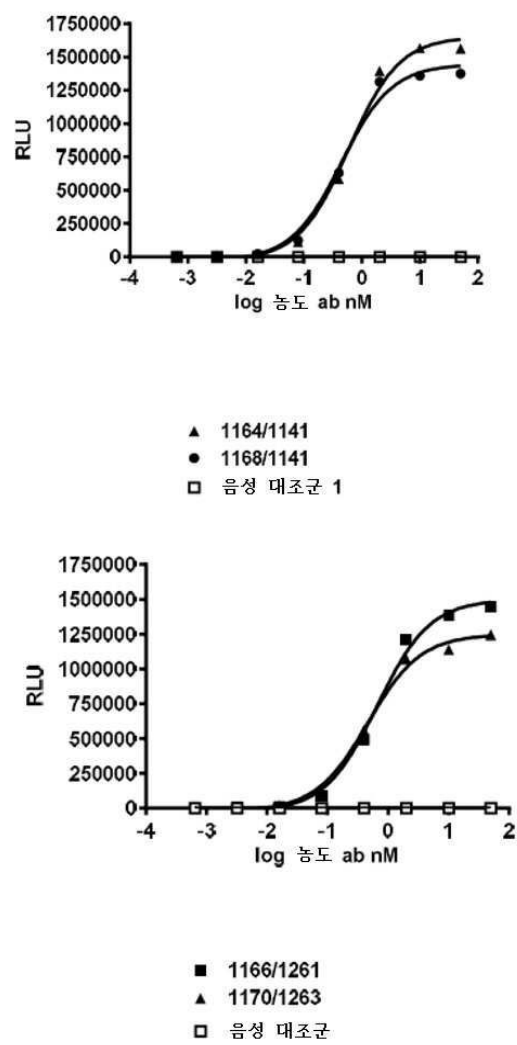


도면10

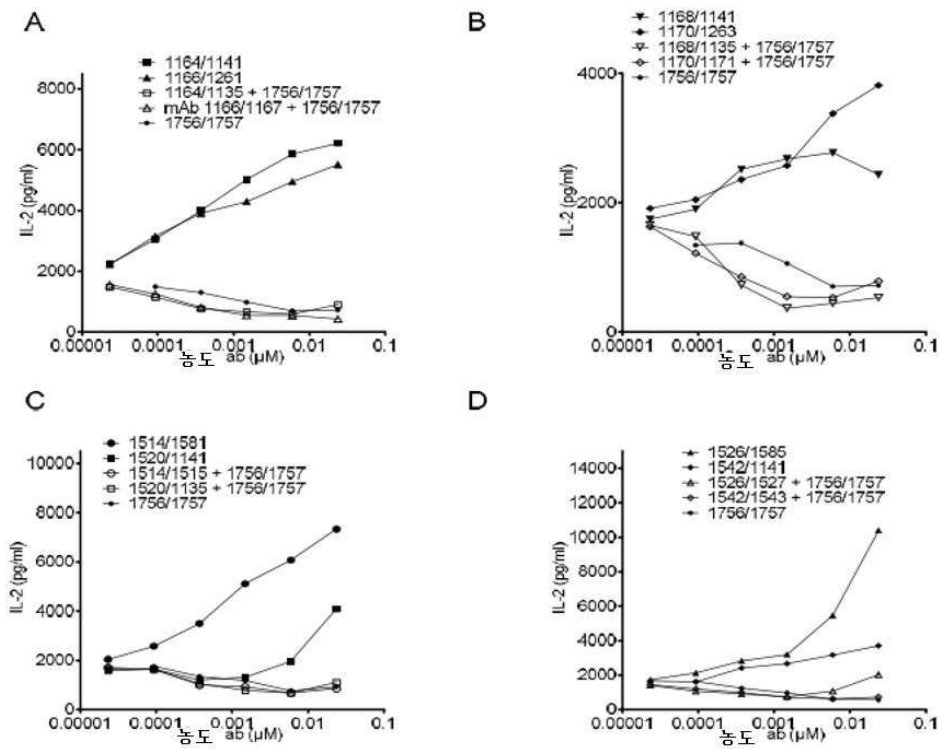




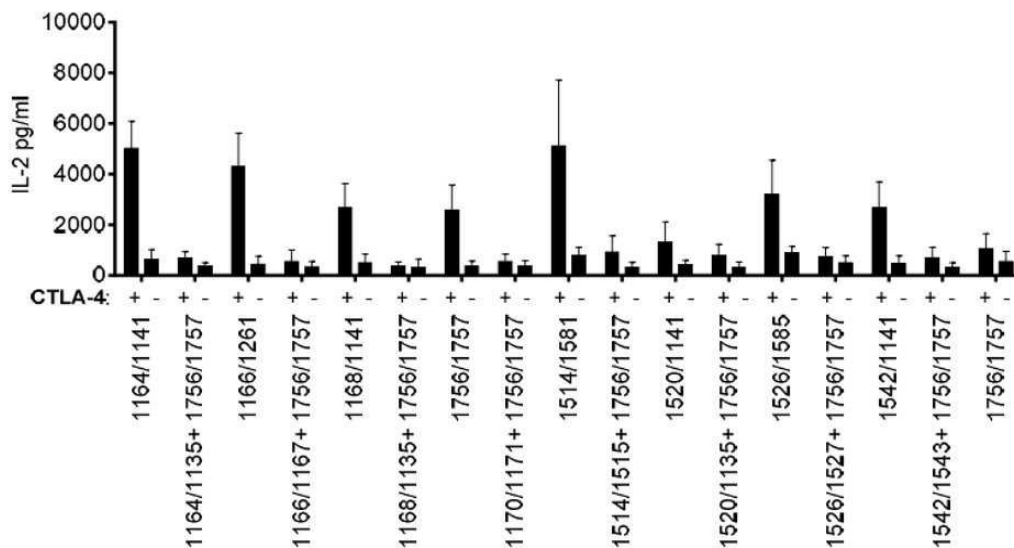
도면11



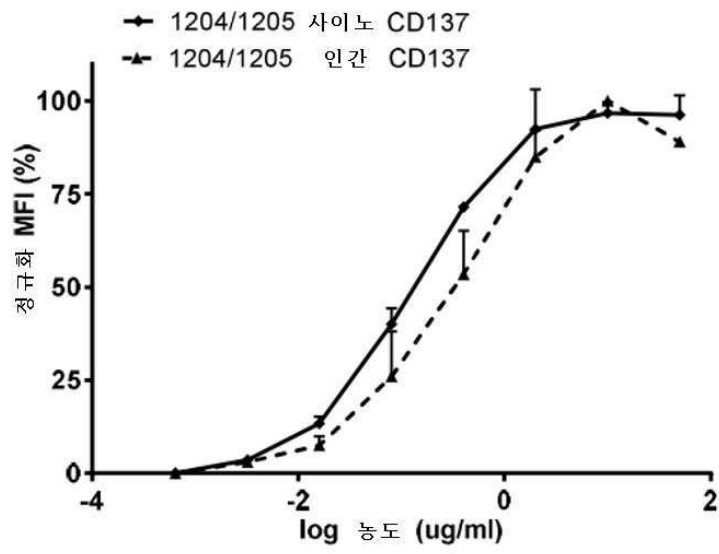
도면12



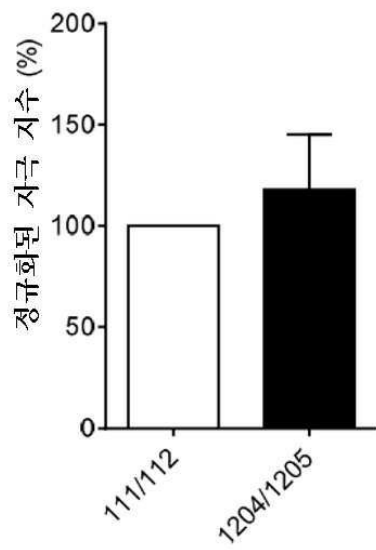
도면13



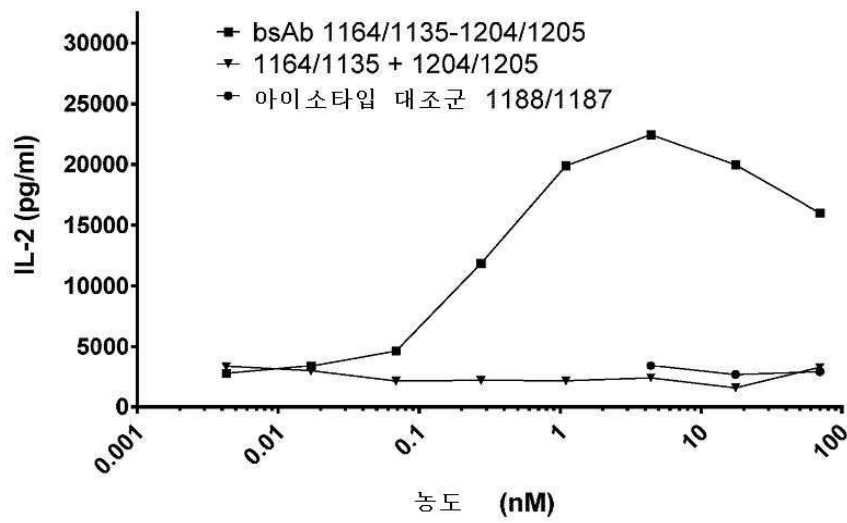
도면14



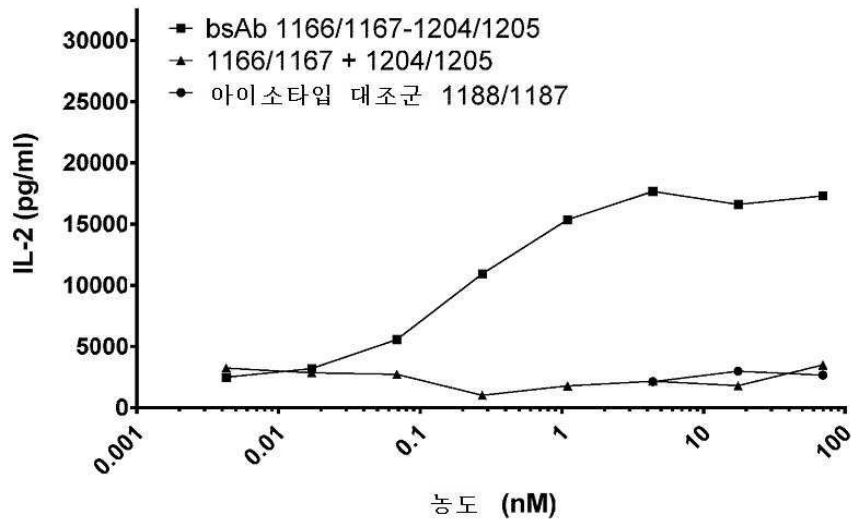
도면15



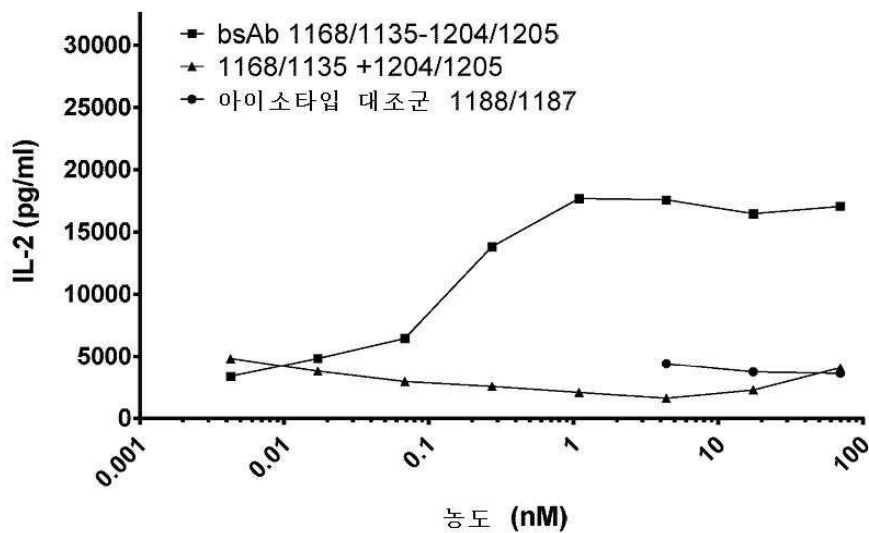
도면16a



도면16b

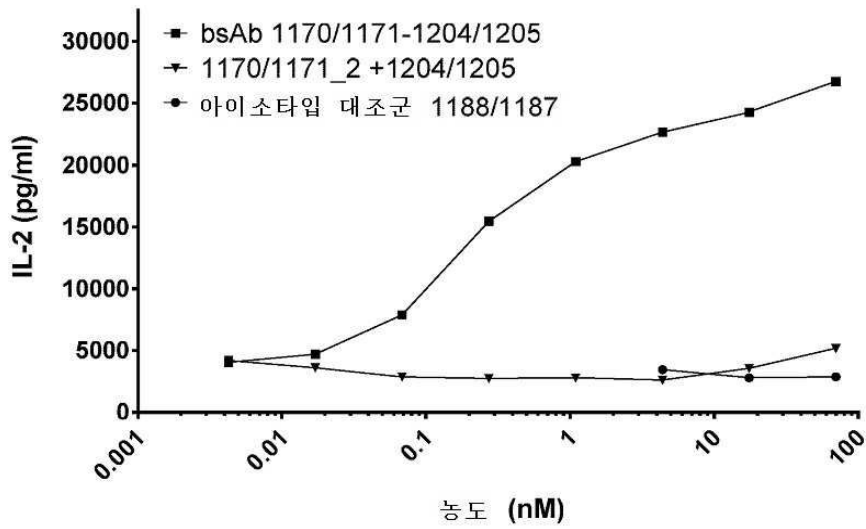


도면16c

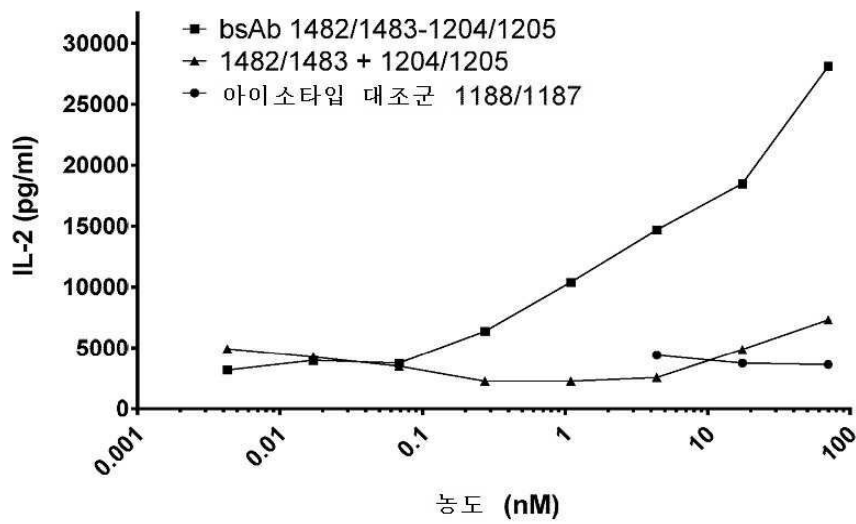




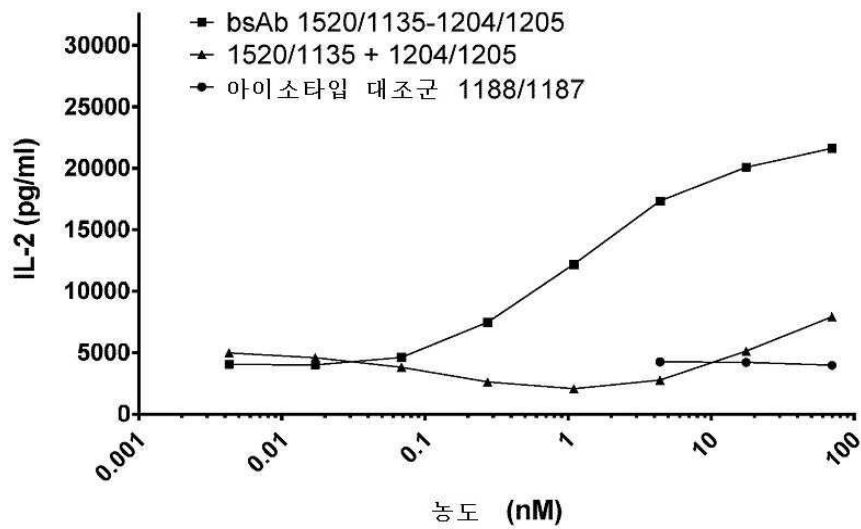
도면16d



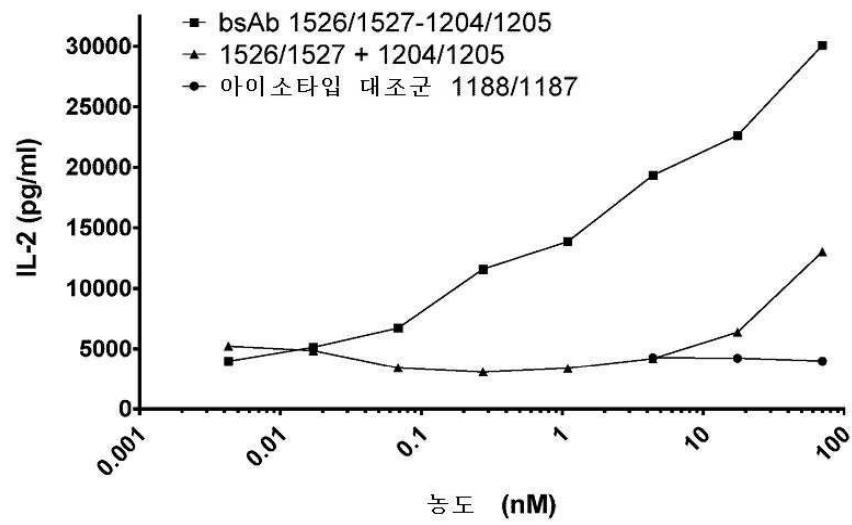
도면16e



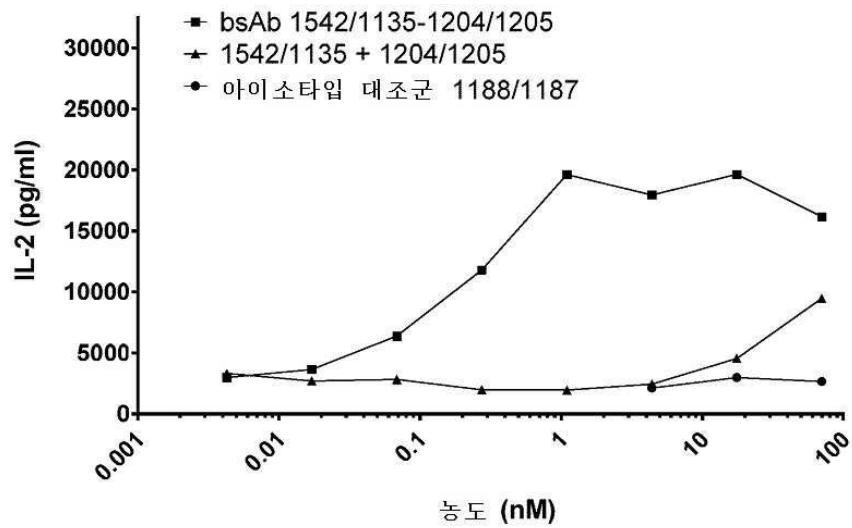
도면16f



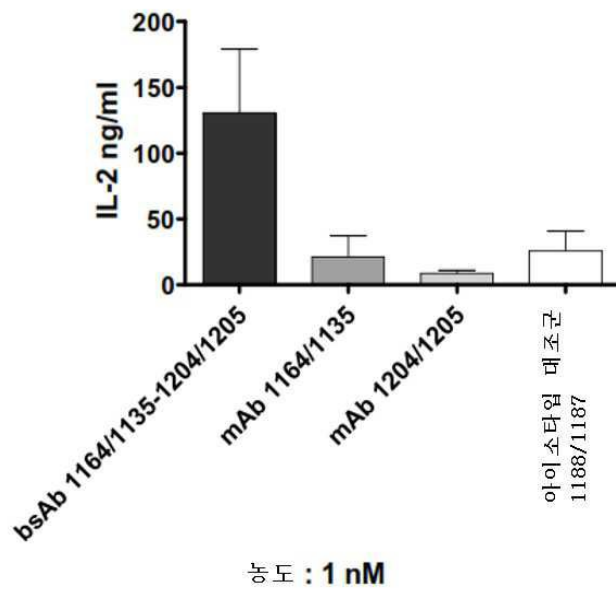
도면16g



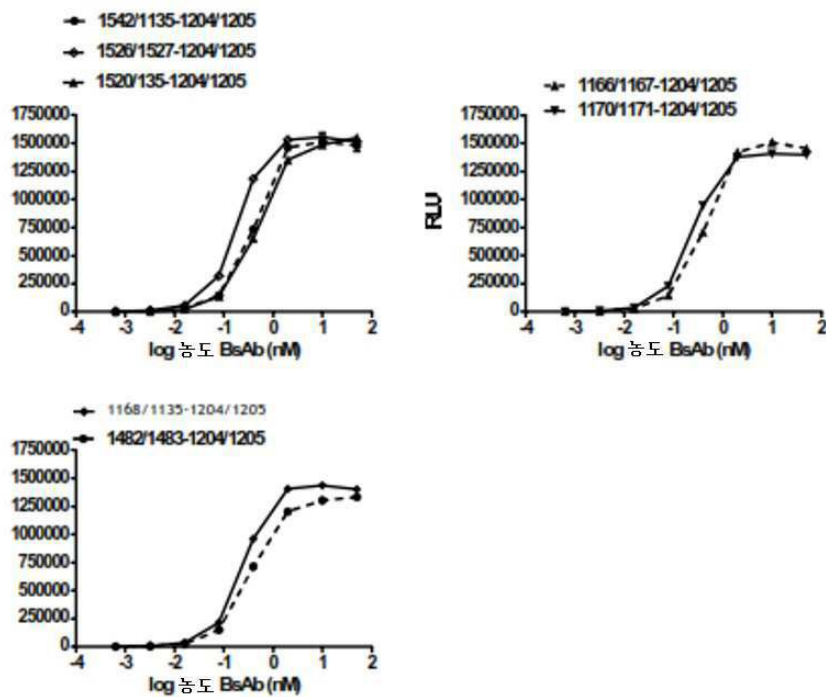
도면16h



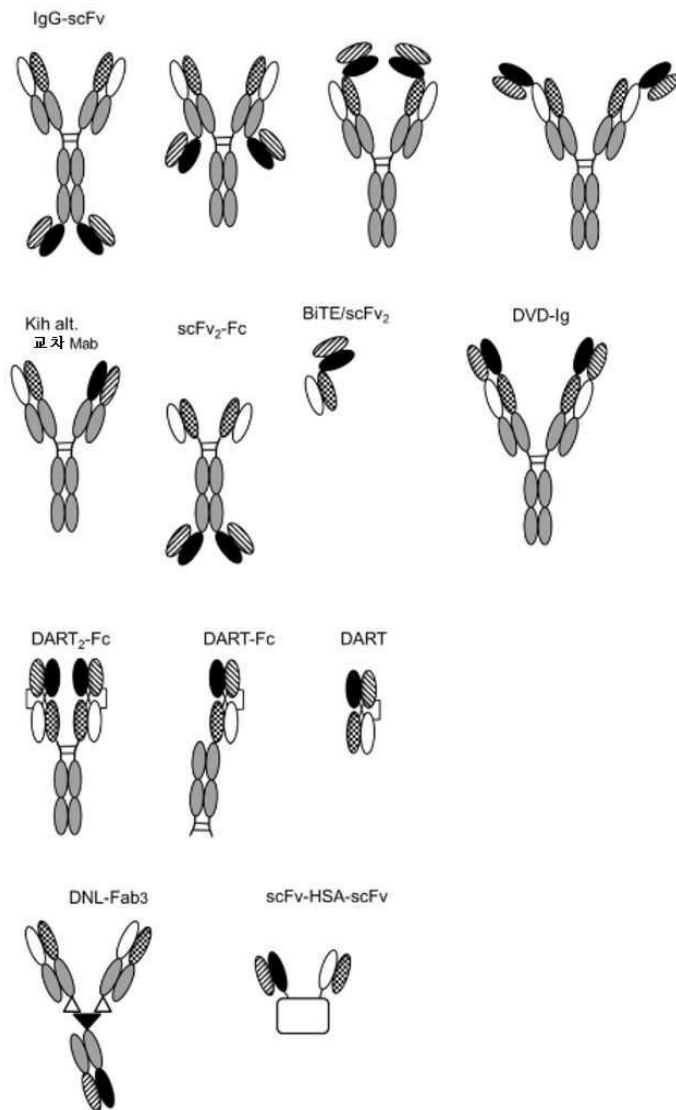
도면17



도면18

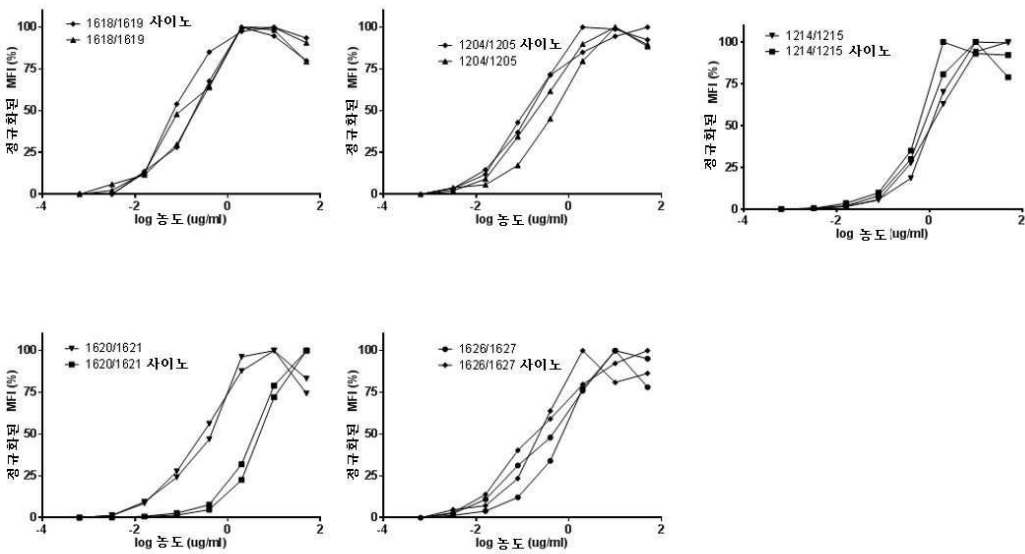


도면19





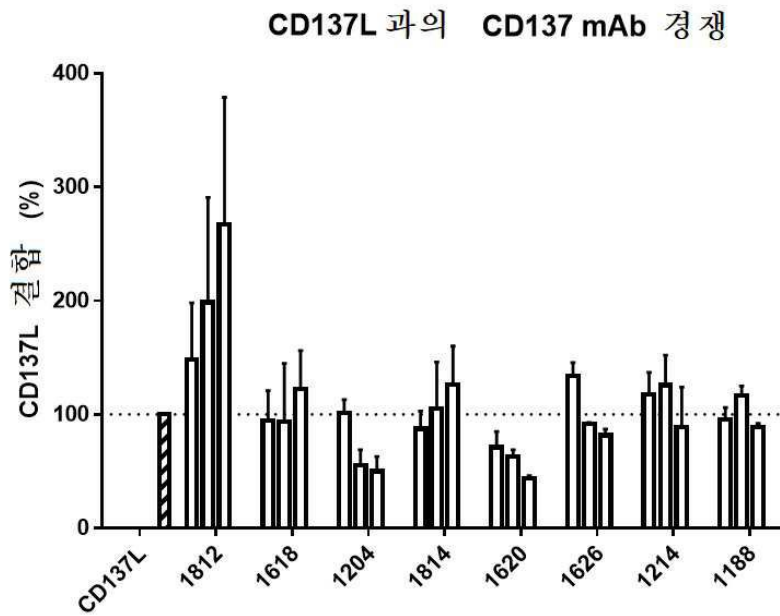
도면20



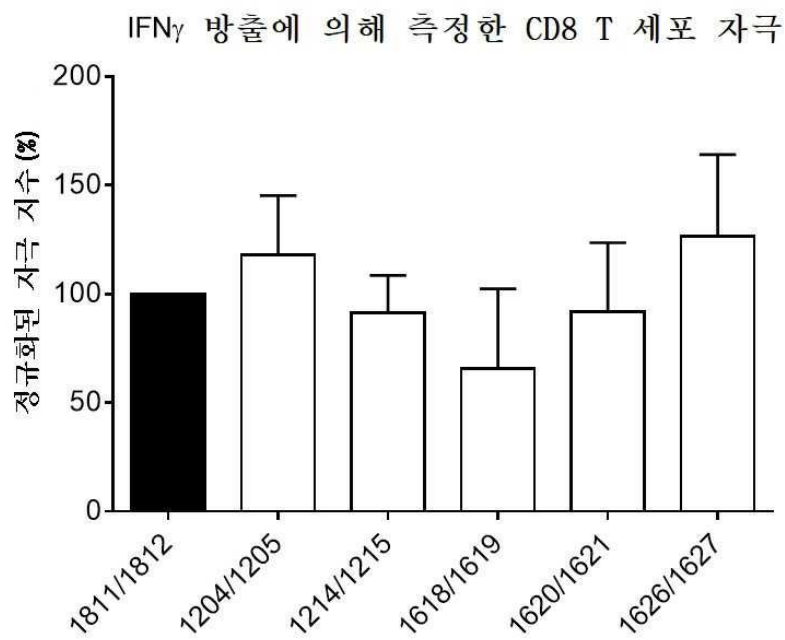
도면21

유전자 ID	도메인 :	1	2		3		4	
	모듈 :		A	B	A	B	A	B
	신호							
	펩타이드							
1407								
1408								
1409								
1410								
1411								
1412								

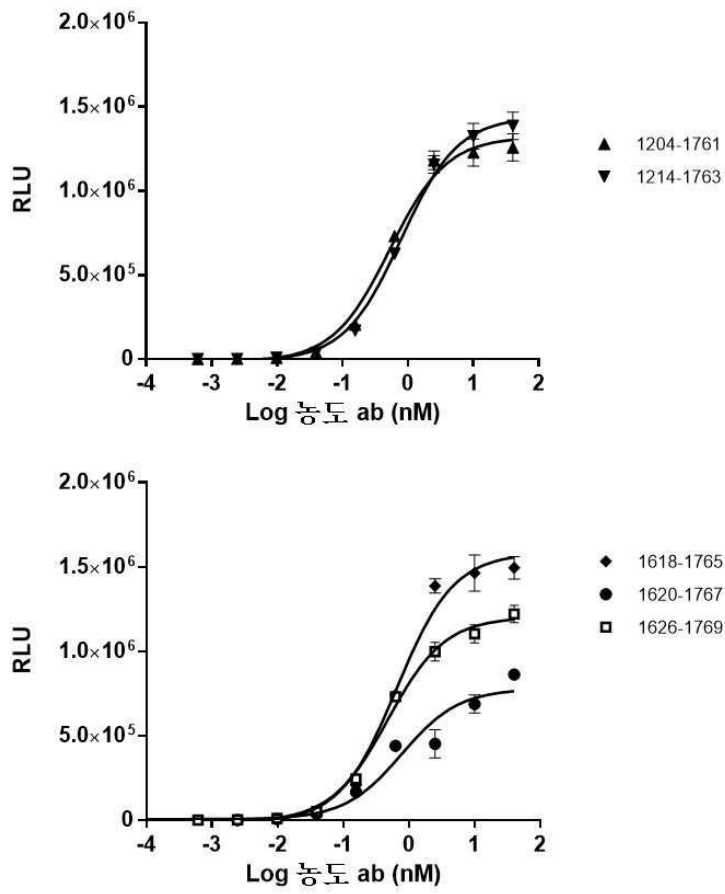
도면22



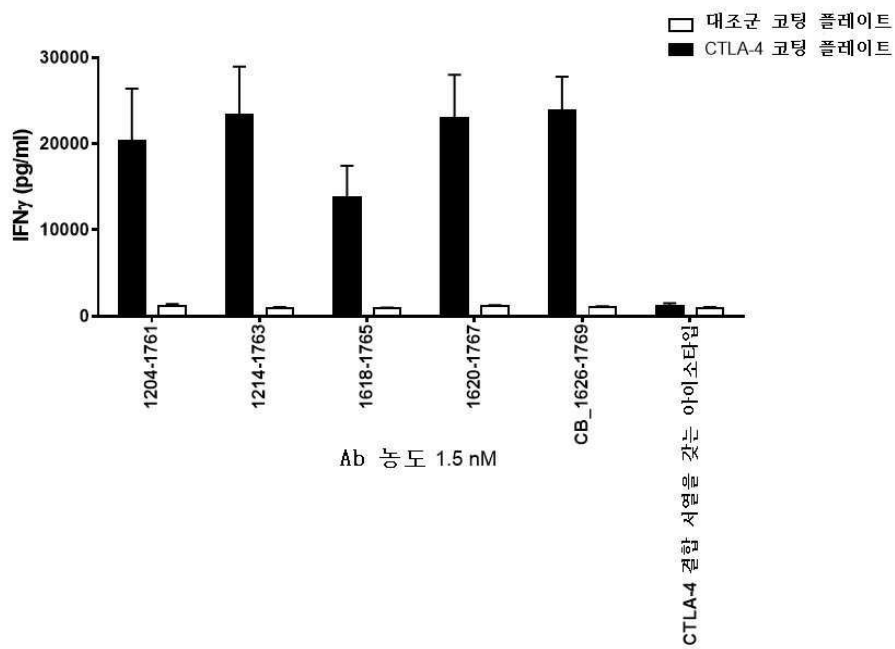
도면23



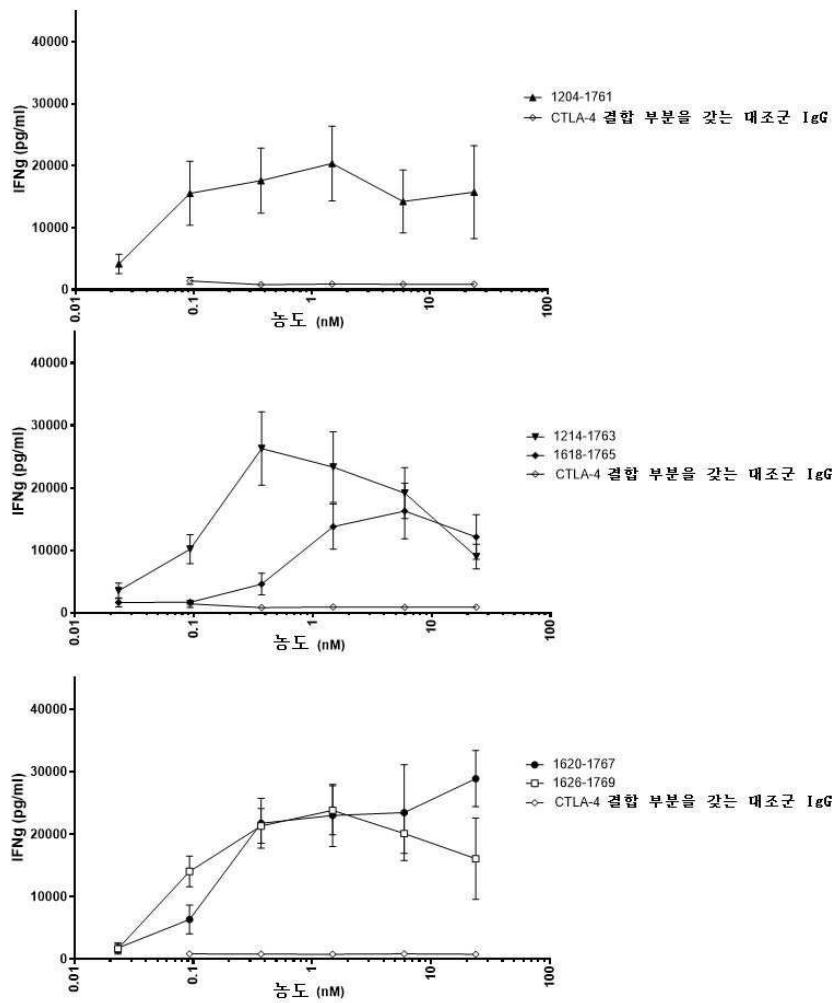
도면24



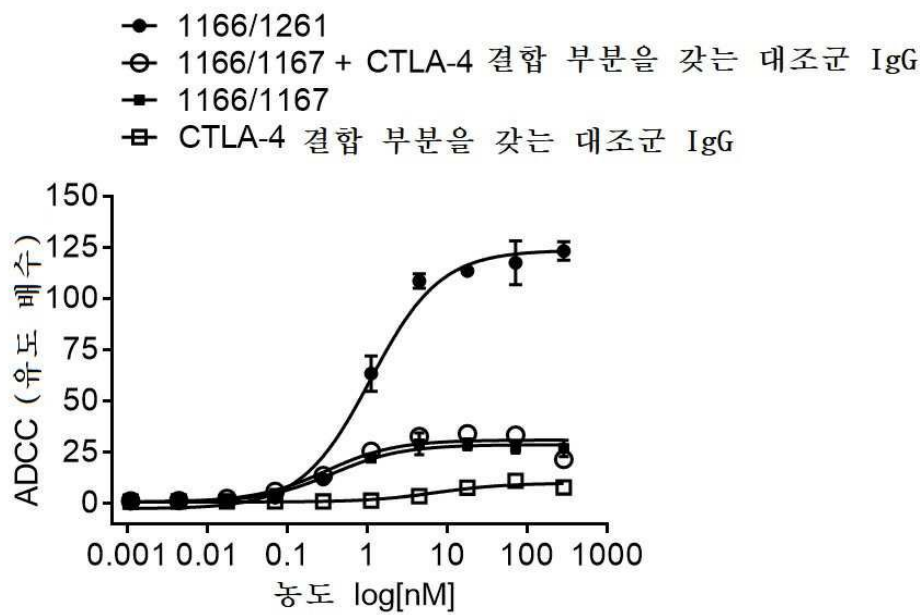
도면25



도면26

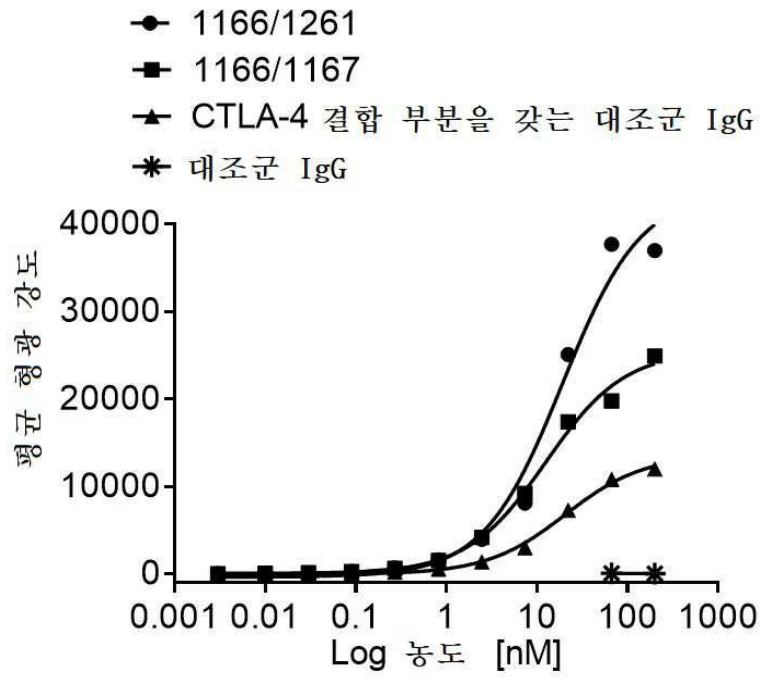


도면27

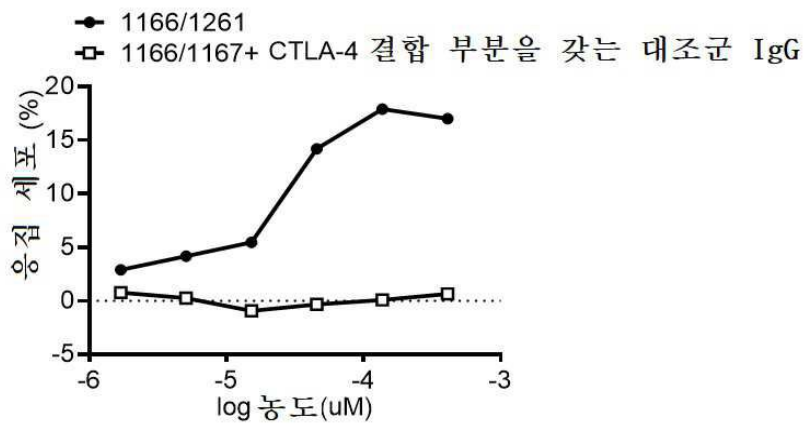




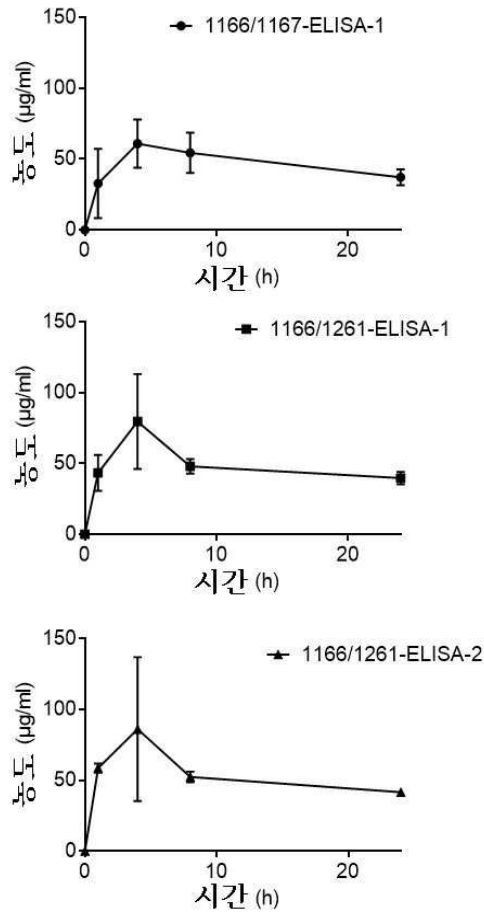
도면28



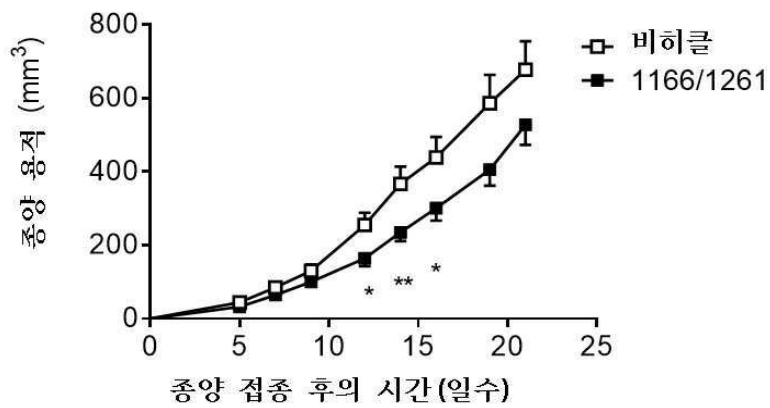
도면29



도면30



도면31



## 서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Alligator Bioscience AB

<120> NOVEL POLYPEPTIDES

<130> WO/2016/185016

<140> PCT/EP2016/061420

<141> 2016-05-20

<150> GB1605450.4

<151> 2016-03-31

<150> GB1514994.1

<151> 2015-08-24

<150> GB1508729.9

<151> 2015-05-21

<160> 226

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1

<211> 137

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> CTLA-4

<400> 1

Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu

85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile

100 105 110

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

115 120 125

Glu Asn Ala Pro Asn Arg Ala Arg Met

130

135

<210> 2

<211> 220

<212> PRT

<213

> Homo sapiens

<220>

<223> CD28

<400> 2

Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val

1

5

10

15

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

20

25

30

Asp Asn Ala Val Asn Leu Ser Cys Lys Tyr Ser Tyr Asn Leu Phe Ser

35

40

45

Arg Glu Phe Arg Ala Ser Leu His Lys Gly Leu Asp Ser Ala Val Glu

50

55

60

Val Cys Val Val Tyr Gly Asn Tyr Ser Gln Gln Leu Gln Val Tyr Ser

65

70

75

80

Lys Thr Gly Phe Asn Cys Asp Gly Lys Leu Gly Asn Glu Ser Val Thr

85

90

95

Phe Tyr Leu Gln Asn Leu Tyr Val Asn Gln Thr Asp Ile Tyr Phe Cys

100

105

110

Lys Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser

115

120

125

Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro

130

135

140

Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly

145

150

155

160

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

165

170

175



Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met

180 185 190  
Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro

195 200 205  
Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

210 215 220

<210> 3

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

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

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30  
Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45  
Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser

50 55 60  
Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95  
Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala

100 105 110

<210> 4

<211> 247

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Asp Pro Gln Cys Thr Met Gly Leu Ser Asn Ile Leu Phe Val Met

1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ser Gly Ala Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe  
20 25 30

Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln  
35 40 45

Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val  
50 55 60

Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser  
65 70 75 80

Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg  
85 90 95

Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile  
100 105 110

His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser  
115 120 125

Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile  
130 135 140

Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile  
145 150 155 160

His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys  
165 170 175

Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn  
180 185 190

Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro  
195 200 205

Asp Val Thr Ser Asn Met Thr Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys  
210 215 220

Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln  
225 230 235 240

Pro Pro Pro Asp His Ile Pro  
245

<210> 5

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

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

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val Ala Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala

100 105 110

<210> 6

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 900

<400> 6

Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln

1 5 10 15

Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp

20 25 30

Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu

35 40 45

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

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

100 105

<210> 7

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 901

<400> 7

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

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

<210>

8

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



<220>

<223> Sequence of clone number 904

<400> 8

Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln

1 5 10 15

Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Ile Val Phe Trp

20 25 30

Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu

35 40 45

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

50 55 60

Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys

65 70 75 80

Gly Ile Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Ser Gly Met Val

85 90 95

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

100 105

<210> 9

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number number 906

<400> 9

Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Ile Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln

1 5 10 15

Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp

20 25 30

Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

<210> 10

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 907

<400> 10

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

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

<210> 11

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 908

<400> 11

Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln

1 5 10 15

Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp

20 25 30

Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu

35 40 45

Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp

50 55 60

Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys

65 70 75 80

Gly Ile Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Val

85 90 95

Lys Ile His Glu Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala

100 105

<210> 12

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 910

<400> 12

Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln

1 5 10 15

Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp

20 25 30

Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu

35 40 45

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

50 55 60

Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys

65                      70                      75                      80  
 Gly Ile Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Val  
                          85                      90                      95  
 Lys Ile His Glu Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala  
                          100                      105

<210> 13

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 915

<400> 13

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

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

<210> 14

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 938



<400> 14

Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln

1 5 10 15

Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp

20 25 30

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

35 40 45

Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp

50 55 60

Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys

65 70 75 80

Gly Ile Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Val

85 90 95

Lys Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala

100 105

<210> 15

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 1038

<400> 15

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

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Ile Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly  
85 90 95  
Met Val Lys Ile His Glu Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala  
100 105 110

<210> 16

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 1039

<400> 16

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

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

<210> 17

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 1040

<400> 17

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

<210> 18

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 1041

<400> 18

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

85 90 95  
 Leu Val Lys Ile His Glu Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala  
 100 105 110

<210> 19

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 1042

<400> 19

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

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

<210> 20

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 1043

<400> 20

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



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

<210> 21

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 1044

<400> 21

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

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

100 105 110

<210> 22

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 1045

<400> 22

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

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Thr Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Leu Val Lys Ile His Glu Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala

100 105 110

<210> 23

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 1046

<400> 23

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

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val  
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly  
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Glu  
65 70 75 80

Asp Lys Gly Ile Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Ser Gly  
85 90 95

Met Val Lys Ile His Gln Met Asp Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala  
100 105 110

<210> 24

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 1047

<400> 24

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro  
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu Val Val  
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly  
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser

50 55 60

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

Asp Lys Gly Ile Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly  
85 90 95

Leu Val Lys Ile His Glu Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala

100 105 110

<210> 25

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 900

<400> 25

ctcaaaatcc aagcgtactt caacgaaact gcagacttac cgtgtcagtt tgccaattcg	60
cagaatcaaa gcctgagcga actggtgggtt ttctggcagg atcaggagaa cctggttctg	120
aacgaagtct atctgggcaa agagaaattc gacagcgtgg acagcaagta tatgggccgc	180
accagctttg atagcgacag ctggaccctg cgtctgcaca atctgcaaat caaagataag	240
ggtatctacc agtgcgtgat ccaccataag aagccgagcg gtctggtgaa gattcacgag	300
atgaactccg agttgtctgt cctggcg	327

<210> 26

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 901

<400> 26

ctcaaaatcc aagcgtactt caacgaaact gcagacttac cgtgtcagtt tgccaattcg	60
cagaatctga ccctgagcga actggtgggtt ttctggcagg atcaggagaa cctggttctg	120
aacgaagtct atctgggcaa agagaaattc gacagcgtgc atagcaagta tatgggccgc	180
accagctttg atagcgacag ctggaccctg cgtctgcaca atctgcaaat caaagataag	240
ggtatctacc agtgcgtgat ccaccataag aagccgacgg gtatgattaa gattcacgag	300
atgaactccg agttgtctgt cctgacc	327

<210> 27

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>



<223> Sequence of clone number 904

<400> 27

```
ctcaaaatcc aagcgtactt caacgaaact gcagacttac cgtgtcagtt tgccaattcg      60
cagaatcaaa gcctgagcga actgatcggtt ttctggcagg atcaggagaa cctggttctg      120
aacgaagtct atctgggcaa agagcgggtt gacgccgtgg acagcaagta tatgggccgc      180
accagctttg atagcgacag ctggaccctg cgtctgcaca atctgcaaat caaagataag      240
ggtatctacc agtgcattat ccaccataag aagccgagcg gtatggtgaa gattcaccaa      300
atggactccg agttgtctgt cctggcgc      327
```

<210> 28

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 906

<400> 28

```
ctcaaaatcc aagcgtacat caacgaaact gcagacttac cgtgtcagtt tgccaattcg      60
cagaatctga gcctgagcga actggtggtt ttctggcagg atcaggagaa cctggttctg      120
aacgaagtct atctgggcaa agagcgggtt gacagcgtgg acagcaagta tatgggccgc      180
accagctttg atagcgacag ctggaccctg cgtctgcaca atctgcaaat caaagataag      240
ggtttctacc agtgcattat ccaccataag aagccgacgg gtctggtgaa gattcacgag      300
atgaactccg agttgtctgt cctggcgc      327
```

<210> 29

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 907

<400> 29

```
ctcaaaatcc aagcgtactt caacgaaact gcagacttac cgtgtcagtt tgccaattcg      60
cagaatcaaa gcctgagcga actggtggtt ttctggcagg atcaggagaa cctggttctg      120
aacgaagtct atctgggcaa agagaaattc gacagcgtgc atagcaagta tatgggccgc      180
accagctttg atagcgacag ctggaccctg cgtctgcaca atctgcaaat caaagataag      240
ggtctgtacc agtgcattat ccaccataag aagccgacgg gtatgattaa gattcacgag      300
```

atgaactccg agttgtctgt cctggcg 327

<210> 30

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 908

<400> 30

ctcaaaatcc aagcgtaact caacgaaact gcagacttac cgtgtcagtt tgccaattcg	60
cagaatcaaa gcctgagcga actggtgggtt ttctggcagg atcaggagaa cctggttctg	120
aacgaagtct atctgggcaa agagaaattc gacagcgtgc atagcaagta tatgggccgc	180
accagctttg atagcgacag ctggaccctg cgtctgcaca atctgcaaat caaagataag	240
ggtatctacc agtgcattat ccaccataag aagccgacgg gtatggtgaa gattcacgag	300
atgaactccg agttgtctgt cctggcg	327

<210> 31

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 910

<400> 31

ctcaaaatcc aagcgtaact caacgaaact gcagacttac cgtgtcagtt tgccaattcg	60
cagaatcaaa gcctgagcga actggtgggtt ttctggcagg atcaggagaa cctggttctg	120
aacgaagtct atctgggcaa agagaaattc gacagcgtgg acagcaagta tatgggccgc	180
accagctttg atagcgacag ctggaccctg cgtctgcaca atctgcaaat caaagataag	240
ggtatctacc agtgcattat ccaccataag aagccgacgg gtatggtgaa gattcacgag	300
atgaactccg agttgtctgt cctggcg	327

<210> 32

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence for clone number 915

<400> 32

ctcaaaatcc aagcgtactt caacgaaact gcagacttac cgtgtcagtt tgccaattcg	60
cagaatcaaa gcctgagcga actggtgggtt ttctggcagg atcaggagaa cctgatcctg	120
aacgaagtct atctgggcaa agagaaattc gacagcgtgg acagcaagta tatgggccgc	180
accagctttg atagcgacag ctggaccctg cgtctgcaca atctgcaaat caaagataag	240
ggtttctacc agtgcattat ccaccataag aagccgagcg gtctgattaa gattcaccaa	300
atggactccg agttgtctgt cctggcg	327

<210> 33

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 938

<400> 33

ctcaaaatcc aagcgtactt caacgaaact gcagacttac cgtgtcagtt tgccaattcg	60
cagaatctga gcctgagcga actggtgggtt ttctggcagg atcaggagaa cctgatcctg	120
aacgaagtct atctgggcaa agagcgggtt gacagcgtgc atagcaagta tatgggccgc	180
accagctttg atagcgacag ctggaccctg cgtctgcaca atctgcaaat caaagataag	240
ggtctgtacc agtgcattat ccaccataag aagccgagcg gtatggtgaa gattcacgag	300
atgaactccg agttgtctgt cctggcg	327

<210> 34

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 1038

<400> 34

gccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag acttaccgtg tcagtttgcc	60
aattcgaga atctgagcct gagcgaactg gtggttttct ggcaggatca ggagaacctg	120
gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag aaattcgaca gcgtggacag caagtatatg	180
ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc tgcacaatct gcaaatcaaa	240
gataagggtg tctaccagtg cattatccac cataagaagc cgacgggtat ggtgaagatt	300

cacgagatga actccgagtt gtctgtcctg gcg 333

<210> 35

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 1039

<400> 35

gccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag acttaccgtg tcagtttgcc	60
aattcgaga atctgagcct gagcgaactg gtggttttct ggcaggatca ggagaacctg	120
gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag aaattcgaca gcgtgagtag caagtatatg	180
ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc tgcacaatct gcaaatcaaa	240
gataagggtg tctaccagtg cattatccac cataagaagc cgagcggatg ggtgaagatt	300
caccaaattgg actccgagtt gtctgtcctg gcg	333

<210> 36

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 1040

<400> 36

gccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag acttaccgtg tcagtttgcc	60
aattcgaga atctgagcct gagcgaactg gtggttttct ggcaggatca ggagaacctg	120
gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag cggttcgaca gcgtggacag caagtatatg	180
ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc tgcacaatct gcaaatcaaa	240
gataagggtg ggtiaccagtg cattatccac cataagaagc cgacgggtat gattaatatt	300
caccaaattga actccgagtt gtctgtcctg gcg	333

<210> 37

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 1041

<400> 37

```

gccccctca aaatccaagc gtacctcaac gaaactgcag acttaccgtg tcagtttgcc      60
aattcgaga atctgagcct gagcgaactg gtggttttct ggcaggatca ggagaacctg      120
gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag aaattcgaca gcgtggacag caagtatatg      180
ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc tgcacaatct gcaaatcaaa      240
gataagggtg tctaccagtg cattatccac cataagaagc cgacgggtct ggtgaagatt      300
cacgagatga actccgagtt gtctgtcctg gcg                                     333

```

<210> 38

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 1042

<400> 38

```

gccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag acttaccgtg tcagtttgcc      60
aattcgaga atctgagcct gagcgaactg gtggttttct ggcaggatca ggagaacctg      120
gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag attttcgaca gcgtgagtag caagtatatg      180
ggccgcacca gctttgatag tgacagctgg accctgcgtc tgcacaatct gcaaatcaaa      240
gataagggtg tctaccagtg cattatccac cataagaagc cgagcgggat ggtgaagatt      300
caccaaatgg actccgagtt gtctgtcctg gcg                                     333

```

<210> 39

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 1043

<400> 39

```

gccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag acttaccgtg tcagtttgcc      60
aattcgaga atctgagcct gagcgaactg gtggttttct ggcaggatca ggagaacctg      120
gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag aaattcgaca gcgtggatag caagtatatg      180
ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc tgcacaatct gcaaatcaaa      240
gataagggtg tctaccagtg cattatccac cataagaagc cgacgggtat gattaagatt      300

```



cacgagatga actccgagtt gtctgtcctg gcg 333

<210> 40

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 1044

<400> 40

gccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag acttaccgtg tcagtttgcc	60
aattcgaga atctgacct gagcgaactg gtggttttct ggcaggatca ggagaacctg	120
gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag aaattcgaca gcgtgtctag caagtatatg	180
ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc tgcacaatct gcaaatcaaa	240
gataagggtg tctaccagtg cattatccac cataagaagc cgacgggtat gattaagatt	300
cacgagatga gctccgagtt gtctgtcctg gcg	333

<210> 41

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 1045

<400> 41

gccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag acttaccgtg tcagtttgcc	60
aattcgaga atctgacct gagcgaactg gtggttttct ggcaggatca ggagaacctg	120
gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag aaattcgaca gcgtggacag caagtatatg	180
ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc tgcacaatct gcaaatcaaa	240
gataagggtc tgiaccagtg cattatccac cataagaagc cgacgggtct ggtgaagatt	300
cacgagatga actccgagtt gtctgtcctg gcg	333

<210> 42

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 1046

<400> 42

```

gccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag acttaccgtg tcagtttgcc      60
aattcgcaga atcaaagcct gagcgaactg gtggttttct ggcaggatca ggagaacctg    120
gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag aaattcgaca gcgtggacag caagtatatg    180
ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc tgcacaatct gcaaatacga    240
gataagggtg tctaccagtg cattatccac cataagaagc cgagcgggat ggtgaagatt    300
caccaaatgg actccgagtt gtctgtcctg gcg                                     333

```

<210> 43

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sequence of clone number 1047

<400> 43

```

gccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag acttaccgtg tcagtttgcc      60
aattcgcaga atctgagcct gagcgaactg gtggttttct ggcaggatca ggagaacctg    120
gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag aaattcgaca gcgtggacag caagtatatg    180
ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc tgcacaatct gcaaatacaa    240
gataagggtg tctaccagtg cattatccac cataagaagc cgacgggtct ggtgaagatt    300
cacgagatga actccgagtt gtctgtcctg gcg                                     333

```

<210> 44

<211> 329

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Met Asp Pro Gln Cys Thr Met Gly Leu Ser Asn Ile Leu Phe Val Met

1                      5                      10                      15

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

20                      25                      30

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

35                      40                      45

Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val

50

55

60

Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser

65

70

75

80

Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg

85

90

95

Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile

100

105

110

His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser

115

120

125

Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile

130

135

140

Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile

145

150

155

160

His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys

165

170

175

Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn

180

185

190

Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro

195

200

205

Asp Val Thr Ser Asn Met Thr Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys

210

215

220

Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln

225

230

235

240

Pro Pro Pro Asp His Ile Pro Trp Ile Thr Ala Val Leu Pro Thr Val

245

250

255

Ile Ile Cys Val Met Val Phe Cys Leu Ile Leu Trp Lys Trp Lys Lys

260

265

270

Lys Lys Arg Pro Arg Asn Ser Tyr Lys Cys Gly Thr Asn Thr Met Glu

275

280

285

Arg Glu Glu Ser Glu Gln Thr Lys Lys Arg Glu Lys Ile His Ile Pro

290                      295                      300  
 Glu Arg Ser Asp Glu Ala Gln Arg Val Phe Lys Ser Ser Lys Thr Ser  
  
 305                      310                      315                      320  
 Ser Cys Asp Lys Ser Asp Thr Cys Phe  
  
 325  
 <210> 45  
 <211> 223  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 45  
 Met Ala Cys Leu Gly Leu Arg Arg Tyr Lys Ala Gln Leu Gln Leu Pro  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Arg Thr Trp Pro Phe Val Ala Leu Leu Thr Leu Leu Phe Ile Pro  
 20                      25                      30  
 Val Phe Ser Glu Ala Ile Gln Val Thr Gln Pro Ser Val Val Leu Ala  
  
 35                      40                      45  
 Ser Ser His Gly Val Ala Ser Phe Pro Cys Glu Tyr Ser Pro Ser His  
 50                      55                      60  
 Asn Thr Asp Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Thr Asn Asp Gln  
 65                      70                      75                      80  
 Met Thr Glu Val Cys Ala Thr Thr Phe Thr Glu Lys Asn Thr Val Gly  
 85                      90                      95  
 Phe Leu Asp Tyr Pro Phe Cys Ser Gly Thr Phe Asn Glu Ser Arg Val  
  
 100                      105                      110  
 Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Val Asp Thr Gly Leu Tyr Leu  
 115                      120                      125  
 Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Phe Val Gly Met Gly  
 130                      135                      140  
 Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser  
 145                      150                      155                      160  
 Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Val Ala Val Ser Leu Gly Leu Phe Phe

165 170 175  
 Tyr Ser Phe Leu Val Ser Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys  
 180 185 190  
 Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu  
 195 200 205  
 Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn  
 210 215 220  
 <210> 46  
 <211> 218  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 46  
 Met Thr Leu Arg Leu Leu Phe Leu Ala Leu Asn Phe Phe Ser Val Gln  
 1 5 10 15  
 Val Thr Glu Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Leu Leu Val Val  
 20 25 30  
 Asp Ser Asn Glu Val Ser Leu Ser Cys Arg Tyr Ser Tyr Asn Leu Leu  
 35 40 45  
 Ala Lys Glu Phe Arg Ala Ser Leu Tyr Lys Gly Val Asn Ser Asp Val  
 50 55 60  
  
 Glu Val Cys Val Gly Asn Gly Asn Phe Thr Tyr Gln Pro Gln Phe Arg  
 65 70 75 80  
 Ser Asn Ala Glu Phe Asn Cys Asp Gly Asp Phe Asp Asn Glu Thr Val  
 85 90 95  
 Thr Phe Arg Leu Trp Asn Leu His Val Asn His Thr Asp Ile Tyr Phe  
 100 105 110  
 Cys Lys Ile Glu Phe Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Arg  
 115 120 125  
  
 Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Ile Lys Glu Lys His Leu Cys His Thr  
 130 135 140  
 Gln Ser Ser Pro Lys Leu Phe Trp Ala Leu Val Val Val Ala Gly Val  
 145 150 155 160



Leu Phe Cys Tyr Gly Leu Leu Val Thr Val Ala Leu Cys Val Ile Trp  
165 170 175

Thr Asn Ser Arg Arg Asn Arg Leu Leu Gln Val Thr Thr Met Asn Met  
180 185 190

Thr Pro Arg Arg Pro Gly Leu Thr Arg Lys Pro Tyr Gln Pro Tyr Ala  
195 200 205

Pro Ala Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Pro  
210 215

<210> 47

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker sequence

<400> 47

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 48

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker sequence

<

400> 48

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro

1 5 10

<210> 49

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker sequence

<400> 49

Asn Phe Ser Gln Pro

1 5

<210> 50

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker sequence

<400> 50

Lys Arg Thr Val Ala

1 5

<210> 51

<211> 277

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

Met Cys Val Gly Ala Arg Arg Leu Gly Arg Gly Pro Cys Ala Ala Leu

1 5 10 15

Leu Leu Leu Gly Leu Gly Leu Ser Thr Val Thr Gly Leu His Cys Val

20 25 30

Gly Asp Thr Tyr Pro Ser Asn Asp Arg Cys Cys His Glu Cys Arg Pro

35 40 45

Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Ser Arg Ser Gln Asn Thr Val Cys

50 55 60

Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val Val Ser Ser Lys Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg Cys Arg Ala Gly

100 105 110

Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp Cys Ala Pro Cys

115 120 125

Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala Cys Lys Pro Trp

130 135 140

Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu Gln Pro Ala Ser Asn

145 150 155 160

Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro Pro Ala Thr Gln Pro

165 170 175

Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr Val Gln Pro Thr

180 185 190

Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Gly Pro Ser Thr Arg Pro Val Glu

195 200 205

Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala Ile Leu Gly Leu Gly Leu Val

210 215 220

Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Ile Leu Leu Ala Leu Tyr Leu Leu

225 230 235 240

Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

Thr Leu Ala Lys Ile

275

<210> 52

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Gly Phe Thr Phe Gly Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 53

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

Gly Phe Thr Phe Tyr Gly Ser Ser

1 5

<210> 54

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

Gly Phe Thr Phe Ser Gly Ser Ser

1 5

<210> 55

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 56

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

Gly Phe Thr Phe Gly Tyr Tyr Tyr

1 5

<210> 57

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 58

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Ser

1 5

<210> 59

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Gly Phe Thr Phe Gly Ser Ser Ser

1 5

<210> 60

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 61

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

Ile Pro Gly Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 62

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Tyr Thr

1 5

<210> 63

<211> 8



<212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 63  
 Ile Ser Tyr Tyr Gly Gly Tyr Thr  
 1 5  
 <210> 64  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 64  
 Ile Ser Tyr Tyr Ser Gly Tyr Thr  
 1 5  
 <210> 65  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 65  
 Ile Ser Ser Tyr Gly Ser Tyr Thr  
 1 5  
 <210> 66  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 66  
 Ile Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr  
 1 5  
 <210> 67  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 67  
 Ile Gly Tyr Ser Gly Tyr Gly Thr  
 1 5  
 <210> 68

<211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 68  
 Ile Gly Tyr Tyr Ser Tyr Ser Thr Ser  
 1 5  
 <210> 69  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 69  
 Ala Arg Tyr Asp Tyr Ala Ser Met Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 70  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 70  
 Ala Arg Tyr Asp Tyr Tyr Trp Met Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 71  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 71  
 Ala Arg Gly Val Pro His Gly Tyr Phe Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 72  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 72  
 Ala Arg Tyr Phe Pro His Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
 1 5 10

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

Ala Arg Gly Tyr Gly Tyr Leu Asp Tyr

1 5

<210> 74

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

Ala Arg Tyr Tyr Pro His His Tyr Ile Asp Tyr

1 5 10

<210> 75

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

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

1 5 10

<210> 76

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 77

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Ala Arg His Asp Tyr Gly Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 78

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

Ala Arg Tyr Tyr Phe His Asp Tyr Ala Ala Tyr Ser Leu Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 79

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Ala Arg Gly Tyr Pro His His Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 80

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 81

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Ala Ala Ser

1

<210> 82

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

Gln Gln Tyr Tyr Trp Tyr Gly Leu Ser Thr

1 5 10

<210> 83

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

Gln Gln Gly His Gly Ser Tyr Pro His Thr

1 5 10

<210> 84

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 85

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Leu Thr

1 5

<210> 86

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

Gln Gln Gly Asp Tyr Thr Leu Phe Thr

1 5

<210> 87



<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

Gln Gln Tyr Gly Pro Ser Gly Leu Phe Thr

1 5 10

<210> 88

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

Gln Gln Tyr Gly Ser Asp Ser Leu Leu Thr

1 5 10

<210> 89

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Trp Tyr Gly Leu

85 90 95

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

100 105

<210> 90

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 90

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tactactggg acggctctgc cacttttggc      300

```

```

caggggacca agctggagat caaa                                          324

```

<210> 91

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 92

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 92

```

gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgcctc      60
tcctgtgcag ccagcggatt cacctttggt ggttactaca tgtcttgggt cgccaggct      120
ccaggaagg ggcctggagt ggtctcagct attagtggta gtggtggttag cacatactat      180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cagctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctacgac      300
tacgtttcta tggactattg gggccaggga accctgggtca ccgtctctc a              351

```

<210> 93

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

```

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

          50          55          60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65          70          75          80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Gly Ser Tyr Pro
          85          90          95
His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100         105

```

<210> 94

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 94

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ggtcatgggt cttaccgca cacttttggc 300

caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 95

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 96

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 96

gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgcctc 60

tcctgtgcag ccagcggatt cacctttggt ggttactaca tgtcttgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatac attcctggtt ctggtggttc tacatactat 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctacgac 300

tactactgga tggactattg gggccaggga accctgggtca ccgtctctc a 351

<210> 97

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 98

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 98



gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag agttacagta ccccttatac ttttggccag 300  
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 99

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Val Pro His Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 100

<211> 354

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 100

gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgcctc 60  
 tcctgtgcag ccagcggatt caccttttac ggttcttcta tgtactgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt atttactctt ctggtgggta cacatcttat 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgcggtgtt 300  
 cctcatgggt actttgacta ttggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 101

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 101

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Phe Pro His Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 102

<211> 354

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 102

gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgcctc 60  
 tcctgtgcag ccagcggatt cacctttagt ggttcttcta tgtcttgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggcctggagtg ggtctcatct atttcttact acggtgggta cacatactat 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgcigtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctacttc 300

ccgcattact actttgacta ttggggccag ggaaccttgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 103

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 104

<211> 318

<212>

DNA

<213> Homo sapiens

<400> 104

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagt gtagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tacgggtctc tgctcacttt tggccagggg 300  
accaagctgg agatcaaa 318

<210> 105

<211>

116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 106

<211> 348

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 106

gaggtgcagc tgttgagag cgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgcctc 60

tcctgtgcag ccagcggatt caccttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatac atttcttact actctggta cacatactat 180  
gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgcggttac 300  
ggttacttgg actattgggg ccaggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 107

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Pro His His Tyr Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 108

<211> 354

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 108

gaggtgcagc tggtggagag cgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgcctc 60

tcctgtgcag ccagcggatt caccttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120



ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt atttcttact acggtggtta cacatactat 180  
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggtgtat attattgtgc gcgtactac 300  
ccgcatcatt acattgacta ttggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 109

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Tyr Thr Leu Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 110

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 110

gacatccaga tgaccagtc tccatctcc ctgagcgcac ctgtaggaga ccgcgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagt gtagtggaag cgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ggtgattaca ctctgttcac ttttgccag 300  
 gggaccaagc tggagatcaa a 321  
 <210> 111  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 111  
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Tyr Tyr  
 20 25 30  
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Gly Ile Ser Ser Tyr Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Asn Trp Ala Asn Ser Phe Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120  
 <210> 112  
 <211> 363  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 112  
 gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgcctc 60  
  
 tcctgtgcag ccagcggatt cacctttggt tactactaca tgtcttgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcaggt atttcttctt acggtagtta cacatactat 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctctggt 300  
tactctaact gggctaactc ttttgactat tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360  
tca 363

<210> 113

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 113

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

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

<210> 114

<

211> 372

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 114

gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgcctc 60  
tcctgtgcag ccagcggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120  
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggttag cacatactat 180

gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctactac 300  
tactctcatg gttactacgt ttacgggtact ttggactatt ggggccaggg aaccctggtc 360  
accgtctcct ca 372

<210> 115

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 115

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Pro Ser Gly Leu

85 90 95

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

100 105

<210> 116

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 116

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtgaag cgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tacggtccgt ctggctctgtt cacttttggc 300  
caggggacca agctggagat caaa 324  
<210> 117  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 117  
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr  
20 25 30  
Tyr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ser Ser Ile Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg His Asp Tyr Gly Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110  
Val Thr Val Ser Ser  
115  
<210> 118  
<211> 351  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 118  
gaggtgcagc tggtggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgcctc 60  
  
tcctgtgcag ccagcggatt caccttttgt tcttactaca tgggttgggt ccgccaggct 120  
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatct attggttctt actacggtta cacatactat 180  
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtaga attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgccatgac 300  
 tacgggtgctt tggactattg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc a 351  
 <210> 119  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 119  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Asp Ser Leu  
 85 90 95  
 Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105  
 <210> 120  
 <211> 324  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 120  
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgagcgcac ctgtaggaga ccgcgtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120  
  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagt ggcagtgaag cgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tacggttctg attctctgct cacttttggc 300  
 caggggacca agctggagat caaa 324



<210> 121

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Phe His Asp Tyr Ala Ala Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 122

<211> 366

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 122

gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgcctc 60

tcctgtgcag ccagcggatt caccttttct ggttactcta tgtactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attggttact ctggttacgg tacatactat 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggtgtat attattgtgc gcgctactac 300

ttccatgact acgtgctta ctctttggac tattggggcc agggaaacct ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 123

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Pro His His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 124

<211> 354

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 124

gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgcctc 60

tcctgtgcag ccagcggatt cacctttggt tcttcttcta tgtactgggt ccgccaggct 120

ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attggttact actcttactc tacatcttat 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgcggttac 300

ccgcacatt acattgacta ttggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 125

<211> 337

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 125

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Trp Tyr Gly Leu

85 90 95

Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
210 215 220

Gly Ser Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp  
225 230 235 240

Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu  
245 250 255

Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr  
260 265 270

Leu Gly Lys Glu Arg Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg  
275 280 285

Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln  
290 295 300

Ile Lys Asp Lys Gly Arg Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro  
305 310 315 320

Thr Gly Met Ile Asn Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu  
325 330 335

Ala

<210> 126

<211> 1376

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 126

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgagcgcac ctgtaggaga ccgcgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagt ggcagtgaag cgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tactactggt acggtctgtc cacttttggc 300

caggggacca agctggagat caaacgtgag tcgtacgcta gcaagcttga tatcgaattc 360

taaaacttga gggggtcgga tgacgtggcc attctttgcc taaagcattg agtttactgc 420

aaggtcagaa aagcatgcaa agccctcaga atggctgcaa agagctcaa caaaacaatt 480

tagaacttta ttaaggaata gggggaagct aggaagaaac tcaaaacatc aagatttttaa 540  
 atacgcttct tggctctcctt gctataatta tctgggataa gcatgctgtt ttctgtctgt 600  
 ccctaacatg cctgtgtatt atccgcaaac aacacaccca agggcagaac ttgtttactt 660  
 aaacaccatc ctgtttgctt ctttcctcag gaactgtggc tgcaccatct gtcttcatct 720  
 tcccccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata 780  
 acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtga taacgccctc caatcgggta 840  
 actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca 900

ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc 960  
 atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt agcggaggag 1020  
 gaggaagcgg aggaggagga agcgccccc tcaaatcca agcgtacttc aacgaaactg 1080  
 cagacttacc gtgtcagttt gccaatcgc agaatctgag cctgagcgaa ctggtggttt 1140  
 tctggcagga tcaggagaac ctggttctga acgaagtcta tctgggcaaa gagcggttcg 1200  
 acagcgtgga cagcaaglat atgggccgca ccagctttga tagcgacagc tggaccctgc 1260  
 gtctgcacaa tctgcaaate aaagataagg gtaggtacca gtgcattatc caccataaga 1320

agccgacggg tatgattaat attcacaaa tgaactccga gttgtctgtc ctggcg 1376

<210> 127

<211> 337

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Gly Ser Tyr Pro

85 90 95

His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
210 215 220

Gly Ser Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp  
225 230 235 240

Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu  
245 250 255

Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr  
260 265 270

Leu Gly Lys Glu Arg Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg  
275 280 285

Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln  
290 295 300

Ile Lys Asp Lys Gly Arg Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro  
305 310 315 320

Thr Gly Met Ile Asn Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu  
325 330 335

Ala



<210> 128

<211> 1376

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 128

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcac ctgtaggaga ccgcgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggagc cgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ggtcatggtt cttacccgca cacttttgcc 300  
caggggacca agctggagat caaacgtgag tcgtacgcta gcaagcttga tatcgaattc 360  
taaactctga gggggtcgga tgacgtggcc attctttgcc taaagcattg agtttactgc 420  
aaggtcagaa aagcatgcaa agccctcaga atggctgcaa agagctccaa caaaacaatt 480  
tagaacttta ttaaggaata gggggaagct aggaagaaac tcaaaacatc aagattttaa 540  
atacgtttct tggctctcct gctataatta tctgggataa gcatgctgtt ttctgtctgt 600

ccctaacatg cctgtgatt atccgcaaac aacacacca agggcagaac ttgtttactt 660  
aaacaccatc ctgtttgctt ctttctcag gaactgtggc tgcaccatct gtcttcatct 720  
tcccgcctac tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata 780  
acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc caatcgggta 840  
actccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctgagcagca 900  
ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaaag ctacgcctgc gaagtcaccc 960  
atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt agcggaggag 1020

gaggaagcgg aggaggagga agcgccccc tcaaaatcca agcgtacttc aacgaaactg 1080  
cagacttacc gtgtcagttt gccaatcgc agaactctgag cctgagcgaa ctgggtggtt 1140  
tctggcagga tcaggagaac ctggttctga acgaagtcta tctgggcaaa gagcggttcg 1200  
acagcgtgga cagcaagtat atgggccgca ccagctttga tagcgacagc tggaccctgc 1260  
gtctgcacaa tctgcaaatc aaagataagg gtaggtacca gtgcattatc caccataaga 1320  
agccgacggg tatgattaat attcacaaa tgaactccga gttgtctgtc ctggcg 1376

<210> 129

<211> 336

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

210 215 220

Ser Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu

225                      230                      235                      240  
Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu Val  
245                      250                      255

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

Gly Met Ile Asn Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala  
325                      330                      335

<210> 130

<211> 1373

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 130

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcac ctgtaggaga ccgcgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag agttacagta ccccttatac ttttgccag 300

gggaccaagc tggagatcaa acgtgagtcg tacgctagca agcttgatat cgaattctaa 360  
actctgaggg ggtcggatga cgtggccatt ctttgccaa agcattgagt ttactgcaag 420  
gtcagaaaag catgcaaagc ctcagaatg gctgcaaaga gctccaaca aacaatttag 480  
aactttatta aggaatagg ggaagctagg aaaaaactca aaacatcaag attttaata 540  
cgcttcttgg tctccttgct ataattatct gggataagca tgcgttttc tgtctgtccc 600  
taacatgccc tgtgattatc cgcaacaac acaccaagg gcagaacttt gttacttaaa 660  
caccatcctg tttgcttctt tctcaggaa ctgtggtctgc accatctgtc ttcactttcc 720

cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact 780

tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgcctccaa tcgggtaact 840  
cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc agcagcaccc 900  
tgacgtgtag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa gtcacccatc 960  
agggcctgag ctgccccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgtagc ggaggaggag 1020  
gaagcggagg aggaggaagc gccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag 1080  
acttaccgtg tcagtttgcc aattcgaga atctgagcct gagcgaactg gtggttttct 1140

ggcaggatca ggagaacctg gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag cggttcgaca 1200  
gcgtggacag caagtatatg ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc 1260  
tgacaaatct gcaaatcaaa gataagggtg ggtaccagtg cattatccac cataagaagc 1320  
cgacgggtat gattaatatt caccaaatga actccgagtt gtctgtcctg gcg 1373

<210> 131

<211> 336

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Tyr Thr Leu Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140  
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160  
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175  
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190  
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205  
Phe Asn Arg Gly Glu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

210 215 220  
Ser Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu

225 230 235 240  
Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu Val

245 250 255  
Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu

260 265 270  
Gly Lys Glu Arg Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr

275 280 285  
Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile

290 295 300  
Lys Asp Lys Gly Arg Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr

305 310 315 320  
Gly Met Ile Asn Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala

325 330 335

<210> 132

<211> 1373

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 132

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ggtgattaca ctctgttcac ttttggccag 300  
 gggaccaagc tggagatcaa acgtgagtcg tacgctagca agcttgatat cgaattctaa 360  
 actctgaggg ggtcggatga cgtggccatt cttgcctaa agcattgagt ttactgcaag 420

gtcagaaaag catgcaaagc cctcagaatg gctgcaaaga gctccaacaa aacaatttag 480  
 aactttatta aggaataggg ggaagctagg aaaaaactca aaacatcaag attttaata 540  
 cgcttcttgg tctccttctg ataattatct gggataagca tgctgttttc tgtctgtccc 600  
 taacatgccc tigtattatc cgcaacaac acaccaagg gcagaacttt gttacttaaa 660  
 caccatctgt tttgttctt tcttcaggaa ctgtggtctg accatctgtc ttcattctcc 720  
 cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact 780  
 tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctcaa tcgggtaact 840

cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc agcagcaccc 900  
 tgacgtctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa gtcacccatc 960  
 agggccttag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgtagc ggaggaggag 1020  
 gaagcggagg aggaggaagc gccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag 1080  
 acttaccgtg tcagtttgcc aattcgaga atctgagcct gagcgaactg gtggttttct 1140  
 ggcaggatca ggagaacctg gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag cggttcgaca 1200  
 gcgtggacag caagtatatg ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc 1260

tgcacaatct gcaaatcaaa gataagggtg ggtaccagtg cattatccac cataagaagc 1320  
 cgacgggtat gattaatatt caccaaatga actccgagtt gtctgtcctg gcg 1373

<210> 133

<211> 337

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 133

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

1 5 10 15

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

20 25 30



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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Asp Ser Leu

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu

245 250 255

Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr

260 265 270

Leu Gly Lys Glu Arg Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg

275	280	285
Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln		
290	295	300
Ile Lys Asp Lys Gly Arg Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro		
305	310	315
Thr Gly Met Ile Asn Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu		
325	330	335
Ala		
<210> 134		
<211> 1376		
<212> DNA		
<213> Homo sapiens		
<400> 134		
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc	60	
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca	120	
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180	
cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct	240	
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tacggttctg attctctgct cacttttggc	300	
caggggacca agctggagat caaacgtgag tcgtacgcta gcaagcttga tatcgaattc	360	
taaactctga gggggtcgga tgacgtggcc attctttgcc taaagcattg agtttactgc	420	
aaggtcagaa aagcatgcaa agccctcaga atggctgcaa agagctcaa caaaacaatt	480	
tagaacttta ttaaggaata gggggaagct aggaagaaac tcaaaacatc aagattttaa	540	
atacgttctt tggctctcctt gctataatta tctgggataa gcattgctgtt ttctgtctgt	600	
ccctaacatg cctgtgatt atccgcaaac aacacacca agggcagaac ttgtttactt	660	
aaacaccatc ctgtttgctt ctttctcag gaactgtggc tgcaccatct gtcttcatct	720	
tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata	780	
acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtga taacgcctc caatcgggta	840	
actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctgagcagca	900	
ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc	960	
atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt agcggaggag	1020	

gaggaagcgg aggaggagga agcgccccc tcaaatcca agcgtacttc aacgaaactg 1080  
cagacttacc gtgtcagttt gccaatcgc agaattctgag cctgagcgaa ctggtggttt 1140  
tctggcagga tcaggagaac ctggttctga acgaagtcta tctgggcaaa gagcggttcg 1200  
acagcgtgga cagcaagtat atgggccgca ccagctttga tagcgacagc tggaccctgc 1260  
gtctgcacaa tctgcaaatc aaagataagg gtaggtacca gtgcattatc caccataaga 1320  
agccgacggg tatgattaat attcacaaa tgaactccga gttgtctgtc ctggcg 1376

<210> 135

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175  
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190  
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205  
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220  
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240  
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255  
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270  
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285  
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300  
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320  
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 136

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 136

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> 137

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

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 Arg Tyr Thr Gln Lys Ser  
 305 310 315 320  
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 325  
 <210> 138  
 <211> 327  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 138  
 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 Ser 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> 139

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

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> 140

<211> 981

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 140

gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtccctca 180  
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240  
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtc 300  
aaatatggtc ccccatgccc accttgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 360  
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420  
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540  
cgtgtgtgca gcgtctcac cgtctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600  
tgcaaggctt ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660  
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720  
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780  
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctccgt gctggactcc 840  
gacggctcct tcttctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900

aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accgtacac acagaagagc 960  
ctctccctgt ctctgggtaa a 981

<210> 141

<211> 2028

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 141

agctttcttg ggcaggccgg gcctgacttt ggctgggggc agggaggggg ctaaggtgac 60  
gcaggtggcg ccagccaggt gcacacccaa tgcccatgag cccagacact ggacctgca 120  
tggaccatcg cggatagaca agaaccgagg ggctctgcg ccctgggccc agctctgtcc 180  
cacaccgagg tcacatggca ccacctctct tgcagcttcc accaagggcc catccgtctt 240

ccccctggcg cctgtctcca ggagcacctc cgagagcaca gccgccctgg gctgcctggt 300  
caaggactac ttccccgaac cggtagcggt gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg 360  
cgtgcacacc ttcccggtg tcttacagtc ctgaggactc tactccctca gcagcgtggt 420  
gaccgtgccc tccagcagct tgggcacgaa gacctacacc tgcaacgtag atcacaagcc 480  
cagcaacacc aaggtggaca agagagtgg tgagaggcca gcacaggag ggagggtgtc 540  
tgctggaagc caggtcagc cctctgcct ggacgcaccc cggctgtgca gccccagccc 600  
agggcagcaa ggcatgcccc atctgtctcc tcaccggag gcctctgacc accccactca 660

tgctcaggga gagggctcttc tggatctttc caccaggctc ccggcaccac aggctggatg	720
ccctacccc aggcctcgcg catacagggc aggtgctgcg ctgagacctg ccaagagcca	780
tatccgggag gacctgccc ctgacctaaag cccaccccaa aggccaaact ctccactccc	840
tcagctcaga cactttctct cctccagat ctgagtaact cccaatcttc tctctgcaga	900
gtccaaatat ggtcccccac gccacattg cccaggtaag ccaaccagg cctcgccctc	960
cagctcaagg cgggacagg gcccagagt agcctgcac cagggacagg ccccagccgg	1020
gtgctgacgc atccacctcc atctcttct cagcacctga gttcctgggg ggaccatcag	1080
tcttcctgtt cccccaaaa cccaaggaca ctctcatgat ctcccgacc cctgaggtea	1140
cgtgctggtt ggtggacgtg agccaggaag accccgaggt ccagttcaac tggtagctgg	1200
atggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagttc aacagcacgt	1260
accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca	1320
agtgcagggt ctccaacaaa ggcctcccgt cctccatcga gaaaaccatc tccaaagcca	1380
aaggtgggac ccacggggtg cgaggggcac acggacagag gccagctcgg cccacctct	1440
gccctgggag tgaccgtgtt gccaacctct gtccttacag ggcagccccg agagccacag	1500
gtgtacacc tgccccatc ccaggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc	1560
ctggtcaaag gttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg	1620
gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggtcctt ctctctctac	1680
agcaggctaa ccgtggacaa gagcagggtg caggagggga atgtcttctc atgtccgtg	1740
atgcatgagg ctctgcaca ccgtacaca cagaagagcc tctccctgtc tctgggtaaa	1800
tgagtgccag ggccggcaag ccccgctcc ccgggctctc ggggtcgcgc gaggatgctt	1860
ggcacgtacc ccgtctacat acttcccagg caccagcat ggaaataaag caccaccac	1920
tgccctgggc cctgtgaga ctgtgatgtt tctttccacg ggtcaggccg agtctgaggc	1980
ctgagtgaca tgaggaggc agagcgggtc cactgtccc cacactgg	2028
<210> 142	
<211> 981	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 142	
gcttcacca agggcccatc cgtcttccc ctggcgcct gctccaggag cacctccgag	60
agcacagccg cctgggctg cctgtcaag gactacttc ccgaaccgt gacggtgtcg	120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttc cggtgtcct acagtctca	180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300

aaatatggtc ccccatgccc atcatgccc gcacctgagt tcttgggggg accatcagtc 360

ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420

tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600

tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgctc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660

gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccggt gctggactcc 840

gacggctcct tcttctctca cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900

aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960

ctctccctgt ctctgggtaa a 981

<210> 143

<211> 2028

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 143

agctttcttg ggcaggccgg gcctgacttt ggctgggggc agggaggggg ctaaggtgac 60

gcaggtggcg ccagccaggt gcacacccaa tgcccatgag cccagacact ggacctgca 120

tggaccatcg cggatagaca agaaccgagg ggctcttcg ccttgggccc agctctgtcc 180

cacaccgagg tcacatggca ccacctctct tgcagcttcc accaagggcc catccgtctt 240

ccccctggcg ccttcttcca ggagcacctc cgagagcaca gccgccctgg gctgcctggt 300

caaggactac ttcccgaac cggtgacggt gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg 360

cgtgcacacc ttcccggctg tcttacagtc ctgaggactc tactccctca gcagcgtggt 420

gaccgtgccc tccagcagct tgggcacgaa gacctacacc tgcaacgtag atcacaagcc 480

cagcaacacc aaggtggaca agagagttag tgagaggcca gcacaggag ggagggtgtc 540

tgctggaagc caggctcagc cctcctgcct ggacgcaccc cggctgtgca gccccagccc 600

agggcagcaa ggcatgcccc atctgtctcc tcacccggag gcctctgacc accccactca 660

tgctcaggga gaggggtctt tggattttt caccaggctc ccggcaccac aggctggatg 720



cccctacccc aggccctgcg catacagggc aggtgctgcg ctgagacctg ccaagagcca 780  
 tatccgggag gaccctgccc ctgacctaag cccaccccaa aggccaaact ctccactccc 840  
  
 tcagctcaga caccttctct cctcccagat ctgagtaact cccaatcttc tctctgcaga 900  
 gtccaaatat ggtcccccatt gcccatcatg cccaggttaag ccaaccagg cctcgccctc 960  
 cagctcaagg cgggacaggt gccctagagt agcctgcac caggacagg cccagccgg 1020  
 gtgtgacgc atccacctcc atctcttct cagcacctga gttcctgggg ggaccatcag 1080  
 tcttctgtt cccccaaaa cccaaggaca ctctcatgat ctcccgacc cctgaggtca 1140  
 cgtgcgtggt ggtggacgtg agccaggaag accccgaggt ccagttcaac tggtagctgg 1200  
 atggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagttc aacagcacgt 1260  
  
 accgtgtggt cagcgtcttc accgtcctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca 1320  
 agtgcaagggt ctccaacaaa ggcctccctg cctccatcga gaaaaccatc tccaaagcca 1380  
 aagggtggac ccacggggtg cgaggggcac acggacagag gccagctcgg cccacctct 1440  
 gccctgggag tgaccgtgt gccaacctct gtccctacag ggcagccccg agagccacag 1500  
 gtgtacacc tgcccccatc ccaggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1560  
 ctggtcaaag gcttctacc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1620  
 gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggtcctt ctctctctac 1680  
  
 agcaggctaa ccgtggacaa gagcaggtgg caggagggga atgtcttctc atgtccgtg 1740  
 atgcatgagg ctctgcaca ccaactacac cagaagagcc tctccctgtc tctgggtaaa 1800  
 tgagtccag ggccggcaag ccccgcctc cgggctctc ggggtcgcgc gaggatgctt 1860  
 ggcacgtacc ccgtctacat acttcccagg caccagcat ggaaataaag caccaccac 1920  
 tgccctgggc cctgtgaga ctgtgatggt tctttccacg ggtcaggccg agtctgaggc 1980  
 ctgagtga tgaggaggc agagcgggtc ccaactgtcc cactctgg 2028

<210> 144

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker sequence

<400> 144

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 145

<211> 990

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 145

```
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacccct cctccaagag cacctctggg      60
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg      120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtctgcct acagtctca      180
ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc      240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc      300
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga      360
ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccctt      420
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac      540
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcttcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag      600
gagtacaagt gcaaggcttc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc      660

aaagccaaag ggagccccc agaaccacag gtgtacacce tgccccatc ccgggatgag      720
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtaaaag gcttctatcc cagcgacatc      780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctccctgt      840
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg      900
cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg      960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa      990
```

<210> 146

<211> 1596

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 146

```
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacccct cctccaagag cacctctggg      60
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg      120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtctgcct acagtctca      180
ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc      240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttggtgag      300
```

aggccagcac agggaggagg ggtgtctgct ggaagccagg ctcagcgctc ctgcctggac 360  
gcaccccggc tatgcagccc cagtccaggg cagcaaggca ggccccgtct gcctcttcac 420

ccggaggcct ctgcccgcct cactcatgct caggagagg gtcttctggc tttttccca 480  
ggctctgggc aggcacaggc taggtgcccc taaccaggc cctgcacaca aaggggcagg 540  
tgctgggctc agacctgcca agagccatat ccgggaggac cctgccccctg acctaagccc 600  
accccaaagg ccaaactctc cactccctca gctcggacac cttctctcct ccagattcc 660  
agtaactccc aatcttctct ctgcagagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc 720  
accgtgcccc ggtaagccag ccaggcctc gccctccagc tcaaggcggg acaggtgccc 780  
tagagtagcc tgcatccagg gacaggcccc agccgggtgc tgacacgtcc acctccatct 840

cttctcagc acctgaactc ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc caaaaccca 900  
aggacacctt catgatctcc cggacccttg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc 960  
acgaagacc ttaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca 1020  
agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg 1080  
tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc 1140  
tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg tgggacccgt ggggtgagag 1200  
ggccacatgg acagaggccg gctcggcccc cctctgccc tgagagtgc cgctgtacca 1260

acctctgtcc ctacagggca gccccagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg 1320  
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1380  
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccacgctt 1440  
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1500  
aggtggcagc aggggaactc cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac 1560  
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1596

<210> 147  
<211> 321  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 147

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac tccccccat ctgatgagca gttgaaatct 60  
ggaaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagagc caaagtacag 120  
tggaaggtgg ataagccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180  
agcaaggaca gcacctacg cctcagcagc acctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

```

aaacacaaag tctacgctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag      300
agcttcaaca ggggagagtg t                                     321
<210> 148
<211> 255
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 148
Met Gly Asn Ser Cys Tyr Asn Ile Val Ala Thr Leu Leu Leu Val Leu
1           5           10           15
Asn Phe Glu Arg Thr Arg Ser Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro
          20           25           30
Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys
          35           40           45
Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile
          50           55           60

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

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

```

Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu  
195 200 205  
Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe  
210 215 220  
Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly  
225 230 235 240  
Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu  
245 250 255

<210> 149

<211> 710

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 149

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

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

115 120 125  
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly  
130 135 140  
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145                      150                      155                      160  
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
                                  165                      170                      175  
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
  
                                  180                      185                      190  
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser  
                                  195                      200                      205  
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr  
                                  210                      215                      220  
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro  
                                  260                      265                      270  
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
                                  275                      280                      285  
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg Asp Glu Leu 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
405 410 415

Arg Trp Gln Gln 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 Pro Gly Lys  
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu  
450 455 460

Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser  
465 470 475 480

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr  
485 490 495

Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser  
500 505 510

Gly Ile Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
515 520 525

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu  
530 535 540

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
545 550 555 560

Arg Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp  
565 570 575

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
580 585 590

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser  
595 600 605

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys  
610 615 620

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys  
625 630 635 640

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

645 650 655  
 Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe  
 660 665 670  
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr  
 675 680 685  
 Cys Gln Gln Ser Val Pro His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr

690 695 700  
 Lys Leu Glu Ile Lys Arg

705 710

<210> 150

<211> 2965

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 150

gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgcctc 60  
 tcctgtgcag ccagcggatt caccttttac ggttcttcta tgtactgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt atttactctt ctggttggtta cacatcttat 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgcggtgtt 300

cctcatggtt actttgacta ttggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcaggtgag 360  
 ttaacgtacg ctagcaagct ttctggggca ggccaggcct gaccttggtt ttggggcagg 420  
 gagggggcta aggtgaggca ggtggcgcca gccaggtgca cacccaatgc ccatgagccc 480  
 agacactgga cgctgaacct cgcgacagct taagaacca ggggcctctg cgccctgggc 540  
 ccagctctgt cccacacgcg ggtcacatgg caccacctct cttgcagcct ccaccaaggg 600  
 cccatcggtc ttccccctgg caccctctc caagagcacc tctgggggca cagcgccct 660  
 gggtgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc 720

cctgaccagc ggcgtgcaca ctttcccggc tgtctacag tctcaggac tctactcct 780  
 cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt 840  
 gaatcacaag ccagcaaca ccaaggtgga caagaaagt ggtgagaggc cagcacaggg 900  
 agggagggtg tctgctggaa gccaggtcgc gcgtcctgc ctggacgcat cccggctatg 960  
 cagccccagt ccagggcagc aaggcaggcc ccgtctgcct cttcaccggg aggcctctgc 1020  
 ccgccccact catgctcagg gagagggtct tctggctttt tccccaggct ctgggcaggc 1080

acaggctagg tgcccctaac ccaggccctg cacacaaagg ggcagggtgct gggctcagac 1140

ctgccaagag ccatatccgg gaggaccctg cccctgacct aagcccaccc caaaggccaa 1200

actctccact cctcagctc ggacaccttc tctctccca gattccagta actcccaatc 1260

ttctctctgc agagcccaaa tcttgtaga aaactcacac atgcccaccg tgcccaggta 1320

agccagccca ggctcggcc tccagctcaa ggccgggacag gtgccctaga gtagcctgca 1380

tccagggaca gggcccagcc ggggtgctgac acgtccacct ccatctcttc ctcagacct 1440

gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc tccccccaa aaccaagga caccctcatg 1500

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agacctgag 1560

gtcaagttca actggtacct ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1620

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1680

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcagg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1740

gagaaaacca tctccaaagc caaaggtggg acccgtgggg tgcgagggcc acatggacag 1800

aggccggctc ggcccacct ctgccctgag agtgaccgt gtaccaacct ctgtccctac 1860

agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa 1920

gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggccttctat cccagcgaca tcgccgtgga 1980

gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc 2040

cgacggctcc ttcttctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg 2100

gaacgtcttc tcatgtccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag 2160

cctctccctg tctccggta aaggaggagg aggaagcgga ggaggaggaa gcggaggagg 2220

aggaagcgag gtgcagctgc tcgagagcgg gggaggcttg gtacagcctg gggggtcct 2280

gcgcctctcc tgtcagcca gcgattcac cttttctct tactacatgg gttgggtccg 2340

ccaggtcca gggaaggggc tggagtgggt ctcaggtatt ggttcttact acggttacac 2400

aggttatgca gactccgtga agggccggtt caccatctcc cgtgacaatt ccaagaacac 2460

gctgtatctg caaatgaaca gcctgcgtgc caggacacg gctgtatatt attgtgcgcg 2520

cgcttactac gactacaact actactacgc ttactttgac tattggggcc agggaaacct 2580

ggtcaccgtc tctcaggtg gaggcggttc aggcggaggt ggatccggcg gtggcggatc 2640

ggacatccag atgaccagt ctccatctc cctgagcgca tctgtaggag accgcgtcac 2700

catcacttgc cgggcaagtc agagcattag cagctattta aattgggtatc agcagaaacc 2760

agggaaagcc cctaagctcc tgatctatgc tgcattcagt ttgcaaagt ggggtcccatc 2820

acgttttcagt ggcagtgga gcgggacaga ttctactctc accatcagca gtctgcaacc 2880  
tgaagatttt gcaacttatt actgtcaaca gtctgttccg cactaccgt tcacttttgg 2940  
ccaggggacc aagctggaga tcaaa 2965

<210> 151

<211> 709

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 151

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220  
  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285  
  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350  
  
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415  
  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly

435                      440                      445  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val  
 450                      455                      460  
 Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu  
 465                      470                      475                      480  
  
 Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Met  
 485                      490                      495  
 Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly  
 500                      505                      510  
 Ile Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 515                      520                      525  
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln  
 530                      535                      540  
  
 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg  
 545                      550                      555                      560  
 Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly  
 565                      570                      575  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 580                      585                      590  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro  
 595                      600                      605  
  
 Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg  
 610                      615                      620  
 Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro  
 625                      630                      635                      640  
 Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser  
 645                      650                      655  
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
 660                      665                      670  
  
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys  
 675                      680                      685



Gln Gln Ser Val Pro His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

690

695

700

Leu Glu Ile Lys Arg

705

<210> 152

<211> 2962

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 152

gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgcctc 60

tcctgtgcag ccagcggatt cacctttggt ggttactaca tgtcttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactat 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctacgac 300

tacgttctta tggactattg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc aggtgagtta 360

acgtacgcta gcaagctttc tggggcaggc caggcctgac cttggctttg gggcaggagg 420

ggggctaagg tgaggcaggt ggccgccagc aggtgcacac ccaatgccca tgagcccaga 480

cactggacgc tgaacctcgc ggacagttaa gaacccaggg gcctctgcgc cctgggcccc 540

gctctgtccc acaccgcggt cacatggcac cacctctctt gcagcctcca ccaaggcccc 600

atcggtcttc cccctggcac cctctctcaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg 660

ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgcctt 720

gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtec tcaggactct actccctcag 780

cagcgtgggt accgtgcctt ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa 840

tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagtgggt gagaggccag cacaggagg 900

gagggtgtct gctggaagcc aggtcagcg ctctgcctg gacgcatccc ggctatgcag 960

ccccagtcca gggcagcaag gcaggccccg tctgcctctt caccggagg cctctgcccc 1020

ccccactcat gctcaggagg agggctcttct ggctttttcc ccaggctctg ggcaggcaca 1080

ggctaggtgc ccctaacca ggccctgcac acaaaggggc aggtgctggg ctacagacctg 1140

ccaagagcca tatccgggag gaccctgccc ctgacctaaag cccaccccaa aggccaaact 1200

ctccactccc tcagctcgga caccttctct cctcccagat tccagtaact cccaatcttc 1260

tctctgcaga gcccaaactt tgtgacaaaa ctacacatg cccaccgtgc ccaggtaagc 1320

cagcccaggc ctcgccctcc agctcaaggc gggacagggtg ccctagagta gcctgcatcc 1380

agggacaggc cccagccggg tgctgacacg tccacctcca tctcttctc agcacctgaa 1440

ctcctggggg gaccgtcagt ctctctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgac 1500

tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtgggtg gtggacgtga gccacgaaga cctgagggtc 1560

aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 1620

gagcagtaca acagcacgta ccgtgtgggtc agcgtctca ccgtcctgca ccaggactgg 1680

ctgaatggca aggagtacaa gtgcaagggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1740

aaaaccatct ccaaagccaa aggtgggacc cgtggggtgc gagggccaca tggacagagg 1800

ccggctcggc ccacctctg ccctgagagt gaccgtgta ccaacctctg tccctacagg 1860

gcagccccga gaaccacagg tgtacacct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa 1920

ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaaagg ctctatccc agcgacatcg ccgtggagtg 1980

ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga 2040

cggctccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcagggtggc agcaggggaa 2100

cgtcttctca tgcctcgtga tgcattaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct 2160

ctccctgtct ccgggtaaaag gaggaggagg aagcggagga ggaggaagcg gaggaggagg 2220

aagcagggtg cagctgctcg agagcggggg agccttggtg cagcctgggg ggtccctgcg 2280

cctctcctgt gcagccagcg gattcacctt ttctcttac tacatgggtt gggctccgca 2340

ggctccaggg aaggggtcgg agtgggtctc aggtattggt tcttactacg gttacacagg 2400

ttatgcagac tccgtgaagg gccggttcac catctcccgt gacaattcca agaacacgt 2460

gtatctgcaa atgaacagcc tgcgtgccga ggacacggct gtatattatt gtgcgcgcgc 2520

ttactacgac tacaactact actacgtta ctttgactat tggggccagg gaacctggt 2580

caccgtctcc tcagggtggag gcggttcagg cggagggtga tccggcgggtg gcggatcgga 2640

catccagatg acccagcttc catcctccct gagcgcattt gtaggagacc gcgtcacat 2700

catttgccgg gcaagtcaga gcattagcag ctatttaaatt tggatcagc agaaaccagg 2760

gaaagccctt aagctcctga tctatgctgc atccagtttg caaagtgggg tccatcacg 2820

tttcagtggc agtggaaagc ggacagattt cactctcacc atcagcagtc tgcaacctga 2880

agattttgca acttattact gtcaacagtc tgttcgcac taccgttca cttttggcca 2940

ggggaccaag ctggagatca aa 2962

<210> 153

<211> 710

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 153

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Phe Pro His Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro  
                          260                      265                      270  
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
                          275                      280                      285  
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg Asp Glu Leu 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
                          405                      410                      415  
 Arg Trp Gln Gln 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 Pro Gly Lys  
                          435                      440                      445  
  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu  
                          450                      455                      460  
 Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser  
 465                      470                      475                      480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

Arg Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp

565 570 575

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

580 585 590

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr

675 680 685

Cys Gln Gln Ser Val Pro His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr

690 695 700

Lys Leu Glu Ile Lys Arg

705 710

<210> 154

<211> 2965

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 154

gaggtgcagc tgttgagag cgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgcctc	60
tcctgtgcag ccagcggatt cacctttagt ggttcttcta tgtcttgggt ccgccaggct	120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct atttcttact acggttggtta cacatactat	180
gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgtgtat	240
ctgcaaatga acagcctcgc tgccgaggac acggtgtat attatigtgc gcgtacttc	300
ccgcattact actttgacta ttggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcaggtgag	360
ttaacgtacg ctagcaagct ttctggggca ggccaggcct gaccttggtt ttggggcagg	420
gagggggcta aggtgaggca ggtggcgcca gccagggtga cacccaatgc ccatgagccc	480
agacactgga cgctgaacct cgcggacagt taagaacca ggggcctctg cgccctgggc	540
ccagctctgt cccacacgcg ggtcacatgg caccacctct cttgcagcct ccaccaaggg	600
cccatcggtc ttccccctgg caccctcttc caagagcacc tctgggggca cagcggccct	660
gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc	720
cctgaccagc ggcgtgcaca ctttcccggc tgcctacag tctcaggac tctactccct	780
cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt	840
gaatcacaag ccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt ggtgagaggc cagcacaggg	900
agggagggtg tctgctggaa gccaggctca gcgctcctgc ctggacgcat cccggctatg	960
cagccccagt ccagggcagc aaggcaggcc ccgtctgcct cttcaccggg aggcctctgc	1020
ccgccccact catgctcagg gagagggtct tctggctttt tccccaggct ctgggcaggc	1080
acaggctagg tgcccctaac ccaggccctg cacacaaagg ggcagggtgt gggtcagac	1140
ctgccaagag ccatatccgg gaggacctg ccctgacct aagcccaccc caaaggccaa	1200
actctccact cctcagctc ggacaccttc tctctccca gattccagta actccaatc	1260
ttctctctgc agagcccaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccaggta	1320
agccagccca ggctcggcc tccagctcaa ggctgggacag gtgcctaga gtagcctgca	1380
tccagggaca ggccccagcc ggggtctgac acgtccacct ccatctcttc ctcagacct	1440
gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcttc ttcccccaa aaccaagga caccctcatg	1500
atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agacctgag	1560
gtcaagtcca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg	1620

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1680  
 tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aagccctccc agccccatc 1740  
 gagaaaacca tctccaaagc caaaggtggg acccgtgggg tgcgagggcc acatggacag 1800  
 aggccggctc ggcccaccc tgcacctgag agtgaccgct gtaccaacct ctgtccctac 1860  
 agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa 1920  
 gaaccaggtc agcctgacct gcctgggtcaa aggtttctat cccagcgaca tcgccgtgga 1980  
 gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctccc tgctggactc 2040

cgacggctcc ttcttctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg 2100  
 gaacgtcttc tcatgtccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag 2160  
 cctctccctg tctccgggt aaggaggagg aggaagcgga ggaggaggaa gcggaggagg 2220  
 aggaagcgag gtgcagctgc tcgagagcgg gggaggttg gtacagcctg gggggtccct 2280  
 gcgcctctcc tgtgcagcca gcggattcac cttttctct tactacatgg gttgggtccg 2340  
 ccaggctcca gggaaggggc tggagtgggt ctcaggtatt ggttcttact acggttacac 2400  
 aggttatgca gactccgtga agggccggtt caccatctcc cgtgacaatt ccaagaacac 2460

gctgtatctg caaatgaaca gcctgcgtgc cgaggacacg gctgtatatt attgtgcgcg 2520  
 cgcttactac gactacaact actactacgc ttactttgac tattggggcc agggaaccct 2580  
 ggtcaccgtc tctcaggtg gaggcggttc aggcggaggt ggatccggcg gtggcggatc 2640  
 ggacatccag atgaccagct ctccatctc cctgagcgca tctgtaggag accgcgtcac 2700  
 catcacttgc cgggcaagtc agagcattag cagctattta aattggtatc agcagaaacc 2760  
 agggaaagcc cctaagctcc tgatctatgc tgcattcagt ttgcaaagtg ggggtccatc 2820  
 acgtttcagt ggcatggaa gcgggacaga ttctactctc accatcagca gtctgcaacc 2880

tgaagatfff gcaacttatt actgtcaaca gtctgttccg cactaccgt tcacttttgg 2940  
 ccaggggacc aagctggaga tcaaa 2965

<210> 155

<211> 709

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 155

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

1 5 10 15

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

20 25 30



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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

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

275                      280                      285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
  
 290                      295                      300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305                      310                      315                      320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325                      330                      335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340                      345                      350  
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
  
 355                      360                      365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370                      375                      380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385                      390                      395                      400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405                      410                      415  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
  
 420                      425                      430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly  
 435                      440                      445  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val  
 450                      455                      460  
 Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu  
 465                      470                      475                      480  
 Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Met  
  
 485                      490                      495  
 Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly  
 500                      505                      510  
 Ile Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 515                      520                      525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly

565 570 575

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

580 585 590

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

Gln Gln Ser Val Pro His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

690 695 700

Leu Glu Ile Lys Arg

705

<210> 156

<211> 2962

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 156

gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgcctc 60

tcctgtgcag ccagcggatt caccttttgt ggttactaca tgtcttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatatc attcctgggtt ctggtggttc tacatactat	180
gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctcgc tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctacgac	300
tactactgga tggactattg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc aggtgagtta	360
acgtacgcta gcaagcttcc tggggcaggc caggcctgac cttggctttg gggcaggagg	420
ggggctaagg tgaggcaggt ggccgagcc aggtgcacac ccaatgccca tgagccaga	480
cactggacgc tgaacctcgc ggacagttaa gaaccagggt gcctctgcgc cctgggcca	540
gctctgtccc acaccgcgtt cacatggcac cacctctctt gcagcctcca ccaaggccc	600
atcggtcttc cccctggcac cctctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg	660
ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacgggtg tcgtggaact caggcgcct	720
gaccagggc gtgcacacct tcccggtgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag	780
cagcgtgggt accgtgcct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa	840
tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagtgggt gagaggccag cacaggagg	900
gagggtgtct gctggaagcc aggtcagcg ctctgcctg gacgcatccc ggctatgcag	960
ccccagtcca gggcagcaag gcaggccccg tctgcctctt caccggagg cctctgccc	1020
ccccactcat gctcaggag agggcttctt ggtttttcc ccaggctctg ggcaggcaca	1080
ggctaggtgc ccctaacca ggccctgcac acaaaggggc aggtgctggg ctgagacctg	1140
ccaagagcca tatccgggag gacctgccc ctgacctaaag cccacccaa aggccaaact	1200
ctccactccc tcagctcgga caccttctct cctcccagat tccagtaact cccaattctc	1260
tctctgcaga gcccaaactt tgtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc ccaggtgagc	1320
cagcccaggc ctgcccctcc agctcaaggc gggacagggt ccctagagta gcctgcatcc	1380
agggacaggc ccagccggg tgctgacacg tccacctcca tctcttctc agcacctgaa	1440
ctcctggggg gaccgtcagt ctctctcttc cccccaaac ccaaggacac cctcatgatc	1500
tcccgagacc ctgaggtcac atgcgtgggt gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc	1560
aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag	1620
gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg	1680
ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag cctcccagc ccccatcgag	1740
aaaaccatct ccaaagccaa aggtgggacc cgtggggtgc gagggccaca tggacagagg	1800
ccggctcggc ccacctctg ccctgagagt gaccgtgta ccaacctctg tccctacagg	1860

gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa 1920  
ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagt 1980  
ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga 2040  
cggtccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa 2100  
cgtcttctca tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct 2160  
ctccctgtct ccgggtaaag gaggaggagg aagcggagga ggaggaagcg gaggaggagg 2220  
aagcaggtg cagctgctcg agagcggggg aggcttggta cagcctgggg ggtccctgcg 2280  
  
cctctcctgt gcagccagcg gattcacctt ttcttcttac tacatgggtt gggtccgcca 2340  
ggctccaggg aaggggctgg agtgggtctc aggtattggt tcttactacg gttacacagg 2400  
ttatgcagac tccgtgaagg gccggttcac catctcccgt gacaattcca agaacacgct 2460  
gtatctgcaa atgaacagcc tgcgtgccga ggacacggct gtatattatt gtgcgcgcgc 2520  
ttactacgac tacaactact actacgctta ctttgactat tggggccagg gaaccctggt 2580  
cacctctcc tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcgggt gcggatcgga 2640  
catccagatg acccagcttc catctccct gagcgcatct gtaggagacc gcgtcaccat 2700  
  
cacttgccgg gcaagtcaga gcattagcag ctatttaa at tggatcagc agaaaccagg 2760  
gaaagccct aagctctga tctatgctgc atccagttg caaagtgggg tcccatcacg 2820  
tttcagtggc agtgggaagc ggacagattt cactctcacc atcagcagtc tgcaacctga 2880  
agattttgca acttattact gtcaacagtc tgtccgcac taccggttca cttttggcca 2940  
ggggaccaag ctggagatca aa 2962

<210> 157

<211> 708

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 157

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

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

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

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg Asp Glu Leu 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
                          405                      410                      415  
 Gln Gln 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 Pro Gly Lys Gly Gly  
                          435                      440                      445  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln  
  
                          450                      455                      460  
 Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg  
 465                      470                      475                      480  
 Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Met Gly  
                          485                      490                      495  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile  
                          500                      505                      510  
 Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg  
  
                          515                      520                      525  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
                          530                      535                      540  
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala  
 545                      550                      555                      560



Tyr Tyr Asp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
 565 570 575  
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 580 585 590  
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser  
 595 600 605  
 Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala  
 610 615 620  
 Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly  
 625 630 635 640  
 Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly  
 645 650 655  
 Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu  
 660 665 670  
 Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln  
 675 680 685  
 Gln Ser Val Pro His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu  
 690 695 700  
 Glu Ile Lys Arg  
 705  
 <210> 158  
 <211> 2959  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 158  
 gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgcctc 60  
 tcctgtgcag ccagcggatt cacctttagc agctatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg ggctggagtg ggttcatac atttcttact actctgggta cacatactat 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtaga attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag tgccgaggac acggtgtat attattgtgc gcgcgggttac 300  
 gggtacttgg actattgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tgagttaacg 360

tacgctagca agctttctgg ggcaggccag gcctgacctt ggctttgggg caggagggg	420
gctaaggtga ggcaggtggc gccagccagg tgcacacca atgcccata gcccagacac	480
tggacgctga acctcgcgga cagttaagaa cccaggggcc tctgcgcctt gggcccagct	540
ctgtcccaca ccgcggtcac atggcaccac ctctcttgca gcctccacca agggcccatc	600
ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg ccctgggctg	660
cctggtaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaaactcag gcgccctgac	720
cagcggcgtg cacaccttcc cggtgttcct acagtctca ggactctact ccctcagcag	780
cgtaggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc tacatctgca acgtgaatca	840
caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttggtgag aggccagcac agggagggag	900
ggtgtctgct ggaagccagg ctacagcgtc ctgcctggac gcatcccggc tatgcagccc	960
cagtccaggg cagcaaggca ggccccgtct gcctcttcac ccggaggcct ctgccgccc	1020
cactcatgct caggagagg gtcttctggc tttttccca ggctctgggc aggcacaggc	1080
taggtgcccc taaccaggc cctgcacaca aaggggcagg tgctgggctc agacctgcca	1140
agagccatat ccgggaggac cctgccccctg acctagccc accccaaagg ccaaactctc	1200
cactccctca gctcggacac ctctcttctt cccagattcc agtaactccc aatcttctct	1260
ctgcagagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgcca ggtagccag	1320
cccaggcctc gccctccagc tcaaggcggg acaggtgccc tagagtagcc tgcattcagg	1380
gacaggcccc agccgggtgc tgacacgtcc acctccatct ctctctcagc acctgaactc	1440
ctggggggac cgtcagcttt cctcttcccc ccaaaacca aggcacacct catgatctcc	1500
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag	1560
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag	1620
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcttcaccg tctgcacca ggactggctg	1680
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa	1740
accatctcca aagccaaagg tgggacctgt ggggtgagcagg gccacatgg acagaggccg	1800
gctcggccca cctctgccc tgagagtgc cgtgtacca acctctgtcc ctacaggga	1860
gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca	1920
ggtcagcctg acctgctgg tcaaaggttt ctatcccagc gacatgcggc tggagtggga	1980
gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgctt cccgtgctgg actccgacgg	2040
ctctttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt	2100
cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagctctc	2160
cctgtctccg ggtaaaggag gaggaggaag cggaggagga ggaagcggag gaggaggaag	2220

cgagggtgcag ctgctcgaga gcgggggagg cttggtacag cctggggggt ccctgcgctt 2280  
 ctctgtgca gccagcggtat tcaccttttc ttcttactac atgggttggg tccgccaggc 2340  
 tccaggggaag gggctggagt gggctctcagg tattggttct tactacggtt acacaggtta 2400  
 tgcagactcc gtgaagggcc gggtcaccat ctcccgtgac aattccaaga acacgtgta 2460

tctgcaaatg aacagcctgc gtgccgagga cacggctgta tattattgtg cgcgcgtta 2520  
 ctacgactac aactactact acgcttactt tgactattgg ggccagggaa ccctggtcac 2580  
 cgtctcctca ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc ggcggtggcg gatcggacat 2640  
 ccagatgacc cagtctccat cctccctgag cgcactgta ggagaccgcg tcaccatcac 2700  
 ttgccgggca agtcagagca ttagcagcta tttaaattgg tatcagcaga aaccagggaa 2760  
 agcccctaag ctctgatct atgctgcac cagtttgcaa agtgggggtcc catcacgttt 2820  
 cagtggcagt ggaagcggga cagatttcac tctcaccatc agcagtctgc aacctgaaga 2880

ttttgcaact tattactgtc aacagtctgt tccgcactac ccgttcactt ttggccaggg 2940  
 gaccaagctg gagatcaaa 2959

<210> 159

<211> 716

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 159

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100	105	110	
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys			
115	120	125	
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly			
130	135	140	
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro			
145	150	155	160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr			
	165	170	175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val			
180	185	190	
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn			
195	200	205	
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro			
210	215	220	
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu			
225	230	235	240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp			
245	250	255	
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp			
260	265	270	
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly			
275	280	285	
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn			
290	295	300	
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp			
305	310	315	320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro			
325	330	335	
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu			
340	345	350	

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

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

450 455 460

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu

465 470 475 480

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

485 490 495

Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

545 550 555 560

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr

565 570 575

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

580 585 590

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

595	600	605	
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp			
610	615	620	
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu			
625	630	635	640
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr			
645	650	655	
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser			
660	665	670	
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu			
675	680	685	
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Pro His Tyr Pro Phe			
690	695	700	
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg			
705	710	715	
<210> 160			
<211> 2983			
<212> DNA			
<213> Homo sapiens			
<400> 160			
gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgcctc	60		
tcctgtgcag ccagcggatt caccttttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct	120		
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactat	180		
gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccctgaca attccaagaa cacgtgtat	240		
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggtgtat attattgtgc gcgtactac	300		
tactctcatg gttactacgt ttacggtact ttggactatt ggggccaggg aacctggtc	360		
accgtctcct caggtgagtt aacgtacgt agcaagcttt ctggggcagg ccaggcctga	420		
ccttggcttt ggggcaggga gggggctaag gtgaggcagg tggcgccagc caggtgcaca	480		
cccaatgcc atgagcccag acactggacg ctgaacctcg cggacagtta agaaccagg	540		
ggcctctgcg ccttgggccc agctctgtcc cacaccgagg tcacatggca ccacctctc	600		
tgcagcctcc accaagggcc catcggtctt cccctggca ccttctcca agaggacctc	660		

tgggggcaca gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtagcgg	720
gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggtg tcctacagt	780
ctcaggactc tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca	840
gacctacatc tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaagtgg	900
tgagaggcca gcacaggag ggagggtgtc tgctggaagc caggctcagc gctcctgcct	960
ggacgcatcc cggtatgca gccccagtcc agggcagcaa ggacggcccc gtctgcctct	1020
tcacccggag gcctctgccc gcccactca tgctcaggga gaggtcttc tggcttttc	1080
cccaggtctt gggcaggcac aggttagtg cccctaacc aggcctgca cacaagggg	1140
caggtgctgg gctcagacct gccaaagacc atatccggga ggacctgcc cctgacctaa	1200
gcccaccca aaggccaaac tctccactcc ctgagctcg acacctctc tctcccaga	1260
ttccagtaac tcccaatctt ctctctgcag agcccaaatc ttgtgacaaa actcacacat	1320
gcccaccgtg cccaggtaag ccagcccagg cctcgccctc cagctcaagg cgggacagg	1380
gccttagagt agcctgcatc caggacagg cccagccgg gtgctgacac gtccacctcc	1440
atctcttctt cagcacctga actctgggg ggacctcag tcttctctt cccccaaaa	1500
ccaaggaca cctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	1560
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	1620
gccaagacaa agccgcggga ggagcagtag aacagcacgt accgtgtggt cagcgtctc	1680
accgtctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	1740
gcctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aaggtgggac cgtggggtg	1800
cgagggccac atggacagag gccggctcgg cccacctct gccctgagag tgaccgtgt	1860
accaacctct gtccctacag ggcagcccc agaaccacag gtgtacacc tgccccatc	1920
ccgggatgag ctgaccaaga accaggtag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatec	1980
cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac	2040
gcctcccgtg ctggactccg acggtctctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa	2100
gagcaggtgg cagcaggga acgtctctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa	2160
ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa ggaggaggag gaagcggagg	2220
aggaggaagc ggaggaggag gaagcgaggt gcagctgctc gagagcgggg gaggttgg	2280
acagcctggg gggtccctgc gcctctctg tgacagccagc ggattcacct tttctctta	2340
ctacatgggt tgggtccgcc aggtccagg gaaggggctg gagtgggtct caggtattgg	2400
ttcttactac gggttacacg gttatgcaga ctccgtgaag ggccggttca ccatctccc	2460
tgacaattcc aagaacacgc tgtatctgca aatgaacagc ctgcgtgccg aggacacggc	2520



tgtatattat tgtgcgcgcg cttactacga ctacaactac tactacgctt actttgacta 2580  
 ttggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcaggtgga ggcggttcag gcggaggtgg 2640

atccggcggg ggcggtatcg acatccagat gaccagctct ccacccctccc tgagcgcac 2700  
 ttagggagac cgcgtcacca tcacttgccg ggcaagtcag agcattagca gctatttaaa 2760  
 ttggtatcag cagaaaccag ggaaagcccc taagctcctg atctatgctg catccagttt 2820  
 gcaaagtggg gtcccatcac gtttcagtgg cagtgggaagc gggacagatt tcactctcac 2880  
 catcagcagt ctgcaacctg aagattttgc aacttattac tgtcaacagt ctgttccgca 2940  
 ctaccgttc acttttggcc aggggaccaa gctggagatc aaa 2983

<210> 161  
 <211> 714  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 161

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

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
 130 135 140

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

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

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala  
645 650 655  
Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
660 665 670  
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe  
675 680 685  
Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Pro His Tyr Pro Phe Thr Phe  
690 695 700

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

705 710

<210> 162

<211> 2977

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 162

gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgcctc	60
tcctgtgcag ccagcggatt caccitttct ggttactcta tgtactgggt ccgccaggct	120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attggttact ctggttacgg tacatactat	180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctactac	300
ttccatgact acgtgcctta ctctttggac tattggggcc agggaaacct ggtcacctgc	360
tcctcaggtg agttaacgta cgctagcaag ctttctgggg caggccaggc ctgaccttgg	420
ctttggggca gggagggggc taaggtgagg caggtggcgc cagccagggt cacaccaat	480
gccccatgag ccagacactg gacgtgaac ctgcgcgaca gttaagaacc caggggcctc	540
tgcgccttgg gccagctct gtccacacc gcggtcact ggccaccact ctcttgcagc	600
ctccaccaag ggcccatcgg tcttccccct ggcacctcc tccaagagca cctctggggg	660
cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttccc gaaccggtga cgggtctctg	720
gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttccc gctgtcctac agtcctcagg	780
actctactcc ctgagcagcg tggtagccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta	840
catctgcaac gtgaatcaca agcccagaa caccaagggt gacaagaaag ttggtgagag	900
gccagcacag ggagggaggg tgtctgctgg aagccaggct cagcgtcct gcctggacgc	960
atcccggtta tgcagcccca gtccagggca gcaaggcagg ccccgctctgc ctcttcaccc	1020

ggaggcctct gcccgcccca ctcatgtctca gggagagggt cttctggctt tttccccagg	1080
ctctgggcag gcacaggcta ggtgccccta acccaggccc tgcacacaaa ggggcagggtg	1140
ctgggctcag acctgccaaag agccatatcc gggaggaccc tgcccctgac ctaagcccac	1200
cccaaaggcc aaactctcca ctccctcagc tcggacacct tctctctcc cagattccag	1260
taactcccaa tcttctctct cgagagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac	1320
cgtgcccagg taagccagcc caggcctcgc cctccagctc aaggcgggac aggtgcctta	1380
gagtagcctg catccaggga caggccccag ccgggtgctg acacgtccac ctccatctct	1440
tcctcagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag	1500
gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac	1560
gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaaag	1620
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc	1680
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtga aggtctcaa caaagccctc	1740
ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggtg ggaccctggt ggtgcgaggg	1800
ccacatggac agaggeccgc tcggcccacc ctctgccctg agagtgaccg ctgtaccaac	1860
ctctgtccct acagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga	1920
tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga	1980
catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc	2040
cgtgctggac tccgacggt ccttcttct ctacagcaag ctaccctgg acaagagcag	2100
gtggcagcag gggaaagctt tctcatgtc cgtgatgcat gaggtcttgc acaaccacta	2160
cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaaggagga ggaggaagcg gaggaggagg	2220
aagcggagga ggaggaagcg aggtgcagct gctcgagagc gggggaggct tggtagacc	2280
tggggggtcc ctgcgctct cctgtgcagc cagcggttc accttttctt ctactacat	2340
gggttgggtc gccaggtc cagggaagg gctggagtgg gtctcaggta ttggttctta	2400
ctacggttac acaggttatg cagactccgt gaagggccgg ttcaccatct cccgtgacaa	2460
ttccaagaac acgtgtatc tgcaaatgaa cagcctgcgt gccgaggaca cggctgtata	2520
ttattgtgcg cgcgcttact acgactacaa ctactactac gcttactttg actattgggg	2580
ccagggaacc ctggtcaccg tctctcagg tggaggcgg tccaggcgag gtggatccgg	2640
cgggtggcga tcggacatcc agatgaccca gtctccatcc tccctgagcg catctgtagg	2700
agaccgcgtc accatcactt gccgggcaag tcagagcatt agcagctatt taaattggta	2760

tcagcagaaa ccagggaag cccctaagct cctgatctat gctgcatcca gtttgcaaag 2820

tggggtccca tcacgtttca gtggcagtgg aagcgggaca gatttcactc tcaccatcag 2880

cagtctgcaa cctgaagatt ttgcaactta ttactgtcaa cagtctgttc cgcactaccc 2940

gttcactttt ggccagggga ccaagctgga gatcaaa 2977

<210> 163

<211> 710

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 163

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Pro His His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser  
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr  
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro  
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg Asp Glu Leu 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
405 410 415

Arg Trp Gln Gln 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 Pro Gly Lys			
435	440	445	
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu			
450	455	460	
Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser			
465	470	475	480
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr			
485	490	495	
Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser			
500	505	510	
Gly Ile Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys			
515	520	525	
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu			
530	535	540	
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
545	550	555	560
Arg Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp			
565	570	575	
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly			
580	585	590	
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser			
595	600	605	
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys			
610	615	620	
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys			
625	630	635	640
Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln			
645	650	655	
Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe			
660	665	670	

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr

675

680

685

Cys Gln Gln Ser Val Pro His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr

690

695

700

Lys Leu Glu Ile Lys Arg

705

710

<210> 164

<211> 2965

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 164

gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgcctc 60

tcctgtgcag ccagcggatt cacctttggt tcttcttcta tgtactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attggttact actcttactc tacatcttat 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgcigtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgcggttac 300

ccgcatcatt actttgacta ttggggccag ggaaccttgg tcaccgtctc ctgaggtgag 360

ttaacgtacg ctagcaagct ttctggggca ggccaggcct gaccttggct ttggggcagg 420

gagggggcta aggtgaggca ggtggcgcca gccagggtgca cacccaatgc ccatgagccc 480

agacactgga cgctgaacct cgcgagacagt taagaacca ggggcctctg cgccctgggc 540

ccagctctgt cccacaccgc ggtcacatgg caccacctct cttgcagcct ccaccaaggg 600

cccacggtc tccccctgg caccctctc caagagcacc tctgggggca cagcgccct 660

gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc 720

cctgaccagc ggctgcaca ctttccggc tctctacag tctcaggac tctactcct 780

cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt 840

gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagt ttggtgagaggc cagcacaggg 900

agggagggtg tctgctggaa gccaggctca gcgtcctgc ctggacgcat cccggctatg 960

cagccccagt ccagggcagc aaggcaggcc ccgtctgcct cttcaccggc aggcctctgc 1020

ccgccccact catgctcagg gagagggtct tctggctttt tccccaggct ctgggcaggc 1080

acaggtcagg tgcccctaac ccaggccctg cacacaaagg ggcagggtgct gggctcagac 1140

ctgccaagag ccatatccgg gaggacctg ccctgacct aagcccacc caaaggccaa 1200

actctccact ccctcagctc ggacaccttc tctctccca gattccagta actcccaatc 1260

ttctctctgc agagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccacgc tgcccaggtg 1320  
 agccagccca ggctctgccc tccagctcaa ggcgggacag gtgcctaga gtagcctgca 1380  
  
 tccagggaca ggccccagcc ggggtctgac acgtccacct ccatctcttc ctcagcacct 1440  
 gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcttc tccccccaa aaccaagga caccctcatg 1500  
 atctcccgga cccctgaggt cactgcgtg gtggtggacg tgagccacga agacctgag 1560  
 gtcaagtta actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg 1620  
 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1680  
 tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aagccctccc agccccatc 1740  
 gagaaaacca tctccaaagc caaaggtggg acccgtgggg tgcgagggcc acatggacag 1800  
  
 aggccggctc ggcccacct ctgccctgag agtgaccgt gtaccaacct ctgtccctac 1860  
 agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa 1920  
 gaaccaggtc agcctgacct gcctgggtcaa aggtctctat cccagcgaca tcgccgtgga 1980  
 gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc 2040  
 cgacggctcc ttcttctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg 2100  
 gaacgtcttc tcatgtccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag 2160  
 cctctccctg tctccgggta aaggaggagg aggaagcgga ggaggaggaa gcggaggagg 2220  
  
 aggaagcgag gtgcagctgc tcgagagcgg gggaggcttg gtacagcctg gggggtccct 2280  
 gcgcctctcc tgtgcagcca gcgattcac cttttctct tactacatgg gttgggtccg 2340  
 ccaggtccca gggaaggggc tggagtgggt ctcaggtatt ggttcttact acggttacac 2400  
 aggttatgca gactccgtga agggccggtt caccatctcc cgtgacaatt ccaagaacac 2460  
 gctgtatctg caaatgaaca gcctgcgtgc cgaggacacg gctgtatatt attgtgcgcg 2520  
 cgcttactac gactacaact actactacgc ttactttgac tattggggcc agggaaccct 2580  
 ggtcaccgtc tcctcaggtg gaggcggttc aggcggaggt ggatccggcg gtggcggtac 2640  
  
 ggacatccag atgaccagct ctccatctc cctgagcgca tctgtaggag accgcgtcac 2700  
 catcacttgc cgggcaagtc agagcattag cagctattta aattgggtac agcagaaacc 2760  
 agggaaagcc cctaagctcc tgatctatgc tgcattcagt ttgcaaagt gggtcccatc 2820  
 acgtttcagt ggagtgga ggcggacaga ttctacttc accatcagca gtctgcaacc 2880  
 tgaagatfff gcaacttatt actgtcaaca gtctgttccg cactaccgt tcacttttgg 2940  
 ccaggggacc aagctggaga tcaaa 2965

<210> 165

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 165

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 166

<211> 1007

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 166

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag agttacagta ccccttatac ttttgccag      300
gggaccaagc tggagatcaa acgtgagtcg tacgctagca agcttgatat cgaattctaa      360
actctgaggg ggtcggatga cgtggccatt cttgcctaa agcattgagt ttactgcaag      420
gtcagaaaag catgcaaagc ctcagaatg gctgcaaaga gtcacaaca aacaatttag      480
aactttatta aggaataggg ggaagctagg aagaaactca aaacatcaag attttaata      540
cgcttcttgg tctccttgct ataattatct gggataagca tgctgttttc tgtctgtccc      600
taacatgccc tgtgattatc cgcaacaac acaccaagg gcagaacttt gttacttaaa      660

caccatcctg tttgcttctt tcttcaggaa ctgtggctgc accatctgtc ttcattctcc      720
cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact      780
tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgcctccaa tcgggtaact      840
cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc agcagcaccc      900
tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa gtcacccatc      960
agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt      1007

```

<210> 167

<211> 215

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
           20           25           30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

```

35 40 45  
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80  
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Trp Tyr Gly Leu  
85 90 95  
Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 168

<211> 1010

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 168

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcac ctgtaggaga ccgcgtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gacattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180

cgtttcagtg gcagtgggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tactactggt acggctctgc cacttttggc 300

caggggacca agctggagat caaacgtgag tcgtacgcta gcaagcttga tatcgaattc 360

taaactctga gggggtcgga tgacgtggcc attctttgcc taaagcattg agtttactgc 420

aaggtcagaa aagcatgcaa agccctcaga atggctgcaa agagctccaa caaaacaatt 480

tagaacttta ttaaggaata gggggaagct aggaagaaac tcaaaacatc aagattttaa 540

atacgtctct tggctctcct gctataatta tctgggataa gcatgctgtt ttctgtctgt 600

ccctaacatg cctgtgatt atccgcaaac aacacacca agggcagaac ttgtttactt 660

aaacaccatc ctgtttgctt ctttcctcag gaactgtggc tgcaccatct gtcttcatct 720

tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata 780

actttctatc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc caatcgggta 840

actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca 900

ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc 960

atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 1010

<210> 169

<211> 215

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Gly Ser Tyr Pro

85 90 95



His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 170

<211> 1010

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 170

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcac ctgtaggaga ccgcgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ggtcatgggt cttaccgcga cacttttggc 300  
caggggacca agctggagat caaacgtgag tcgtacgcta gcaagcttga tatcgaattc 360  
taaactctga gggggtcgga tgacgtggcc attctttgcc taaagcattg agtttactgc 420  
aaggtcagaa aagcatgcaa agccctcaga atggctgcaa agagctcaa caaaacaatt 480  
tagaacttta ttaaggaata gggggaagct aggaagaaac tcaaaacatc aagattttaa 540  
atacgttctt tggctctcctt gctataatta tctgggataa gcatgctgtt ttctgtctgt 600

ccctaacatg ccctgtgatt atccgcaaac aacacaccca agggcagaac ttgttactt 660

aaacaccatc ctgtttgctt ctttcctcag gaactgtggc tgcaccatct gtcttcacat 720

tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata 780

acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtga taacgccctc caatcgggta 840

actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca 900

ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc 960

atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 1010

<210> 171

<211> 213

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 171

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 172

<211> 1004

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 172

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tacggttctc tgctcacttt tggccagggg 300  
 accaagctgg agatcaaacg tgagtcgtac gctagcaagc ttgatatcga attctaaact 360  
 ctgagggggt cgcatgacgt ggccattctt tgcctaaagc attgagtta ctgcaaggtc 420  
 agaaaagcat gcaaagccct cagaatggct gcaaagagct ccaacaaaac aatttagaac 480  
 tttattaagg aataggggga agctaggaag aaactcaaaa catcaagatt ttaaatacgc 540  
 ttcttgggtc cttgctata attatctggg ataagcatgc tgttttctgt ctgtccctaa 600  
 catgccctgt gattatccgc aaacaacaca cccaagggca gaactttgtt acttaaacac 660

catcctgttt gcttctttcc tcaggaactg tggtgcacc atctgtcttc atcttcccgc 720  
 catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg aataacttct 780  
 atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg ggtaactccc 840  
 aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc agcacctga 900  
 cgctgagcaa agcagactac gagaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc acccatcagg 960  
 gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 1004

<210> 173

<211> 215

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 173

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Asp Ser Leu

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 174

<211> 1010

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 174

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcac ctgtaggaga ccgcgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtgaag cgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tacggttctg attctctgct cacttttggc 300

caggggacca agctggagat caaacgtgag tcgtacgcta gcaagcttga tatcgaattc 360

taaactctga gggggtcgga tgacgtggcc attctttgcc taaagcattg agtttactgc 420

aaggtcagaa aagcatgcaa agccctcaga atggctgcaa agagctccaa caaaacaatt 480

tagaacttta ttaaggaata gggggaagct aggaagaaac tcaaaacatc aagattttaa 540

atacgttctt tggctctcct gctataatta tctgggataa gcatgctgtt ttctgtctgt 600

ccctaacatg cctgtgatt atccgcaaac aacacacca agggcagaac ttgtttactt 660

aaacaccatc ctgtttgctt ctttcctcag gaactgtggc tgcacatct gtcttcatct 720

tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata 780

acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta 840

actccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca 900

ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaaat ctacgcctgc gaagtcaccc 960

atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 1010

<210> 175

<211> 981

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 175

gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagccg cctgggctg cctgttcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaaactcag gcgcccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtc 300

aaatatggtc ccccatgccc accttgcca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 360

ttctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420

tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540

cgtgtggtca gcgtcctcac cgctctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600

tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgctc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660

gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720

aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840

gacggctcct tcttctctta cagcaggcta accgtggaca agagcagggt gcaggagggg 900

aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960

ctctccctgt ctctgggtaa a 981

<210> 176

<211> 2028

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 176

agctttctgg ggcaggccgg gcctgacttt ggctgggggc agggaggggg ctaaggtgac 60

gcagggtggcg ccagccaggt gcacacccaa tgcccatgag cccagacact ggacctgca 120

tggaccatcg cggatagaca agaaccgagg ggctctgcg ccctgggccc agctctgtcc 180

cacacgcggg tcacatggca ccacctctct tgcagcttcc accaagggcc catccgtctt 240

ccccctggcg cctgtctca ggagcacctc cgagagcaca gccgccctgg gctgcctggt 300

caaggactac ttccccgaac cgggtgacggt gtcgtggaac tcaggcgcgc tgaccagcgg 360

cgtgcacacc ttcccggctg tcttacagtc ctcaggactc tactccctca gcagcgtggt 420

gacctgccc tccagcagct tgggcacgaa gacctacacc tgcaacgtag atcacaagcc 480

cagcaacacc aaggtggaca agagagttgg tgagaggcca gcacaggag ggagggtgtc 540

tgctggaagc caggctcagc cctctgcct ggacgcaccc cggtgtgtca gccccagccc 600

agggcagcaa ggcattgcccc atctgtctcc tcacccggag gcctctgacc accccactca 660

tgctcaggga gagggctctt tggatttttc caccaggctc ccggcaccac aggttggtatg 720

cccctacccc aggccctgcg catacagggc aggtgtctgcg ctacagacctg ccaagagcca 780

tatccgggag gaccctgccc ctgacctaaag cccaccccaa aggccaaact ctccactccc 840  
 tcagctcaga caccttctct cctcccagat ctgagtaact cccaatcttc tctctgcaga 900  
 gtccaaatat ggtcccccatt gccaccttg cccaggttaag ccaaccagg cctcgccctc 960  
 cagctcaagg cgggacaggt gccctagagt agcctgcatc caggacagg cccagccgg 1020

gtgctgacgc atccacctcc atctcttctt cagcacctga gttcctgggg ggaccatcag 1080  
 tcttctgtt cccccaaaa cccaaggaca ctctcatgat ctcccgacc cctgaggtca 1140  
 cgtgctggtt ggtggacgtg agccaggaag accccgaggt ccagttcaac tggtagtgg 1200  
 atggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agcccgaggga ggagcagttc aacagcacgt 1260  
 accgtgtggt cagcgtcttc accgtcctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca 1320  
 agtgcaaggt ctccaacaaa ggcctccctg cctccatcga gaaaaccatc tccaaagcca 1380  
 aaggtgggac ccacgggggtg cgaggggccac acggacagag gccagctcgg cccacctct 1440

gccctgggag tgaccgtgtt gccaacctct gtccttacag ggagccccc agagccacag 1500  
 gtgtacacc tgccccatc ccaggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1560  
 ctggtcaaag gcttctacc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1620  
 gagaacaact acaagaccac gcctccctg ctggactccg acggctcctt ctctcttac 1680  
 agcaggctaa ccgtggacaa gagcaggtgg caggagggga atgtcttctc atgtccgtg 1740  
 atgatgagg ctctgcacaa ccaactacacaga agaagagcc tctccctgtc tctgggtaaa 1800  
 tgagtgccag ggccggcaag ccccgtctc ccgggtcttc ggggtcgcgc gaggatgctt 1860

ggcacgtacc ccgtctacat acttcccagg caccagcat ggaaataaag caccaccac 1920  
 tgccctgggc cctgtgaga ctgtgatgtt tctttccacg ggtcaggccg agtctgaggc 1980  
 ctgagtgaca tgaggaggag agagcgggtc cactgtccc cacactgg 2028

<210> 177

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1205, light chain VL

<400> 177

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

1 5 10 15

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



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

85                      90                      95  
 Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100                      105

<210> 178

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1205, light chain VL

<400> 178

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcac ctgtaggaga ccgcgtcacc      60  
 atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca      120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180  
 cgtttcagtg gcagtgaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tctgttccgc actaccggtt cacttttggc      300  
 caggggacca agctggagat caaa      324

<210> 179

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1204, heavy chain VH

<400> 179

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

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

Ser Gly Ile Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Tyr  
100 105 110

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

<210> 180

<211> 369

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1204, heavy chain VH

<400> 180

gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgcctc	60
tcctgtgcag ccagcggatt caccttttct tcttactaca tgggttgggt cgcgcaggct	120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attggttctt actacggtta cacaggttat	180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgcgcttac	300
tacgactaca actactacta cgttactttt gactattggg gccaggaac cctggtcacc	360
gtctcctca	369

<210> 181

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1214 (VH)

<400> 181

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ser Ile Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Val Gly His Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 182

<211> 348

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1214 (VH)

<400> 182

gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgcctc 60

tcctgtgcag ccagcggatt caccttttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccagget 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatct attggttctg gtggtgggta cacaggttat 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggtgtat attattgtgc gcgcgttggt 300

catccgtttg actattgggg ccaggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 183

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1215 (VL)

<400> 183

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ala Tyr Pro His Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 184

<211> 318

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1215 (VL)

<400> 184

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag gacgcttacc cgcacacttt tggccagggg 300  
 accaagctgg agatcaaa 318

<210> 185  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <223> 1618 (VH)  
 <400> 185

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Gly

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

85 90 95  
 Ala Arg Ser Ser Tyr Tyr Gly Ser Tyr Tyr Ser Ile Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 186  
 <211> 363  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <223> 1618 (VH)  
 <400> 186

gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgcctc 60

tcctgtgcag ccagcggatt caccttttct tacggttcta tgtactgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagt ggtctcatct atttcttctg gttctggttc tacatactat 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctcttct 300

tactacggtt cttactactc tattgactat tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 187

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1619 (VL)

<400> 187

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

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

65	70	75	80
Glu	Asp	Phe	Ala
Thr	Tyr	Tyr	Cys
Gln	Gln	Tyr	Tyr
Asp	Asn	Leu	Pro
85	90	95	
Thr	Phe	Gly	Gln
Gly	Thr	Lys	Leu
Glu	Ile	Lys	
100	105		

<210> 188

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1619 (VL)

<400> 188

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactetca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tactacgaca acctgcccac ttttgccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 189

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1620 (VH)

<400> 189

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 190



<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1620 (VH)

<400> 190

gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgcctc 60  
tcctgtgcag ccagcggatt caccttttct ggttactaca tgtactgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcaggt atttcttctt ctggttctta cacatactat 180  
gcagactccg tgaaggcccg gttcaccatc tcccgtaga attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctctgtt 300  
ggtcctgact ttgactattg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 191

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1621 (VL)

<400> 191

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr  
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Val Gly Pro Tyr Thr  
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 192

<211> 318

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1621 (VL)

<400> 192

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ggtgttggtc cgtacacttt tggccagggg 300

accaagctgg agatcaaa 318

<210> 193

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1626 (VH)

<400> 193

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95  
Ala Arg Ser Tyr Tyr Gly Ser Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110  
Val Thr Val Ser Ser  
115  
<210> 194  
<211> 351  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<223> 1626 (VH)  
<400> 194  
gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgcctc 60  
tcctgtgcag ccagcggatt cacctttggt ggttactcta tgtactgggt ccgccaggct 120  
ccaggaagg ggcctggagtg ggtctcatct attggtgggt actactactc tacatactat 180  
gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggtgtat attattgtgc gcgtctttac 300  
tacggttcta ttgactattg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351  
<210> 195  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<223> 1627 (VL)  
<400> 195  
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15  
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr  
20 25 30  
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45  
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Thr Gly Tyr Gly Pro

                                    85                                      90                                      95  
 Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
                                     100                                      105

<210> 196

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1627 (VL)

<400> 196

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc      60  
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca      120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180  
 cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ggtactgggt acggtccgct cacttttggc      300  
 caggggacca agctggagat caaa      324

<210> 197

<211> 1376

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 1761 = 1205 Light chain VL, with constant kappa sequence, linker  
                                     and CD86 mutant 1040 inclusive intron sequence

<400> 197

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc      60  
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca      120  
  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180  
 cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240  
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tctgttccgc actaccggt cacttttggc      300

caggggacca agctggagat caaacgtgag tcgtacgcta gcaagcttga tatcgaattc 360  
 taaactctga gggggtcgga tgacgtggcc attctttgcc taaagcattg agtttactgc 420  
 aaggtcagaa aagcatgcaa agccctcaga atggctgcaa agagctccaa caaaacaatt 480  
 tagaacttta ttaaggaata gggggaagct aggaagaaac tcaaaacatc aagattttaa 540

atacgtttct tggctctcctt gctataatta tctgggataa gcatgctgtt ttctgtctgt 600  
 ccctaacatg cctgtgatt atccgcaaac aacacacca agggcagaac ttgtttactt 660  
 aaacaccatc ctgtttgctt ctttctcag gaactgtggc tgcaccatct gtcttcatct 720  
 tcccccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata 780  
 actttatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta 840  
 actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca 900  
 ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc 960

atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt agcggaggag 1020  
 gaggaagcgg aggaggagga agcgccccc tcaaaatcca agcgtacttc aacgaaactg 1080  
 cagacttacc gtgtcagttt gccaatcgc agaatctgag cctgagcgaa ctggtggttt 1140  
 tctggcagga tcaggagaac ctggttctga acgaagtcta tctgggcaaa gagcggttcg 1200  
 acagcgtgga cagcaagtat atgggccgca ccagctttga tagcgacagc tggaccctgc 1260  
 gtctgcacaa tctgcaaatc aaagataagg gtaggtacca gtgcattatc caccataaga 1320  
 agccgacggg tatgattaat attcacaaa tgaactccga gttgtctgtc ctggcg 1376

<210> 198

<211> 337

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 1761 =1205 light chain VL, with constant kappa sequence, linker  
 and CD86 mutant 1040

<400> 198

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35	40	45	
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
50	55	60	
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
65	70	75	80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Pro His Tyr Pro			
85	90	95	
Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly			
210	215	220	
Gly Ser Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp			
225	230	235	240
Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu			
245	250	255	
Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr			
260	265	270	
Leu Gly Lys Glu Arg Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg			
275	280	285	

Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln

290 295 300  
 Ile Lys Asp Lys Gly Arg Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro  
 305 310 315 320  
 Thr Gly Met Ile Asn Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu  
 325 330 335  
 Ala

<210> 199

<211> 1370

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 1763 = 1215 Light chain VL, with constant kappa sequence, linker  
 and CD86 mutant 1040

<400> 199

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagtg gcagtggag cgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag gacgcttacc cgcacacttt tggccagggg 300  
 accaagctgg agatcaaagc tgagtcgtac gctagcaagc ttgatatcga attctaaact 360  
 ctgagggggg cggatgacgt ggccattctt tgcctaaagc attgagtta ctgcaaggtc 420  
  
 agaaaagcat gcaaagccct cagaatggct gcaaagagct ccaacaaaac aatttagaac 480  
 ttatttaagg aataggggga agctaggaag aaactcaaaa catcaagatt ttaaatacgc 540  
 ttcttggtct ccttgctata attatctggg ataagcatgc tgttttctgt ctgtccctaa 600  
 catgccctgt gattatccgc aaacaacaca cccaagggca gaactttgtt acttaaacac 660  
 catectgttt gcttctttcc tcaggaactg tggctgcacc atctgtcttc atcttcccgc 720  
 catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg aataacttct 780  
 atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg ggtaactccc 840  
  
 aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc agcacctga 900



cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc acccatcagg 960  
gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgtagcgga ggaggaggaa 1020  
gcggaggagg aggaagcgcc cccctcaaaa tccaagcgta cttcaacgaa actgcagact 1080  
taccgtgtca gtttgccaat tcgcagaatc tgagcctgag cgaactgggtg gttttctggc 1140  
aggatcagga gaacctgggt ctgaacgaag tctatctggg caaagagcgg ttcgacagcg 1200  
tggacagcaa gtatatgggc cgcaccagct ttgatagcga cagctggacc ctgcgtctgc 1260

acaatctgca aatcaaagat aagggtaggt accagtgcac tatccacat aagaagccga 1320  
cgggtatgat taatattcac caaatgaact ccgagttgtc tgtcctggcg 1370

<210> 200

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 1763 = 1215 Light chain VL, with constant kappa sequence, linker  
and CD86 mutant 1040

<400> 200

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ala Tyr Pro His Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

245 250 255

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

260 265 270

Lys Glu Arg Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser

275 280 285

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

290 295 300

Asp Lys Gly Arg Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

305 310 315 320

Met Ile Asn Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala

325 330 335

<210> 201

<211> 1373

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 1765 = 1619 Light chain VL, with constant kappa sequence, linker  
and CD86 mutant 1040

<400> 201

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggag cgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tactacgaca acctgcccac ttttgccag 300  
gggaccaagc tggagatcaa acgtgagtcg tacgctagca agcttgatat cgaattctaa 360

actctgaggg ggtcggatga cgtggccatt cttgcctaa agcattgagt ttactgcaag 420  
gtcagaaaag catgcaaagc cctcagaatg gctgcaaaga gctccaaca aacaatttag 480  
aactttatta aggaataggg ggaagctagg aagaaactca aaacatcaag attttaata 540  
cgcttcttgg tctccttctg ataattatct gggataagca tgctgttttc tgtctgtccc 600  
taacatgccc tgtgattatc cgcaaaacac acaccaagg gcagaacttt gttacttaaa 660  
caccatcctg tttgcttctt tcttcaggaa ctgtggctgc accatctgtc ttcattctcc 720  
cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact 780

tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa tcgggtaact 840  
cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc agcagcaccc 900  
tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcttgcgaa gtcacccatc 960  
agggcctgag ctgccccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgtagc ggaggaggag 1020  
gaagcggagg aggaggaagc gccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag 1080  
acttaccgtg tcagtttgcc aattgcaga atctgagcct gagcgaactg gtggttttct 1140  
ggcaggatca ggagaacctg gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag cggttcgaca 1200

gcgtggacag caagtatatg ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc 1260  
tgcacaatct gcaaatcaaa gataagggtg ggtaccagtg cattatccac cataagaagc 1320  
cgacgggtat gattaatatt caccaaatga actccgagtt gtctgtcctg gcg 1373

<210> 202

<211> 336

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 1765 = 1619 Light chain VL, with constant kappa sequence, linker

and CD86 mutant 1040

<400> 202

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr  
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asp Asn Leu Pro  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
210 215 220

Ser Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu

225                      230                      235                      240  
 Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu Val  
                          245                      250                      255  
 Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu  
                          260                      265                      270

Gly Lys Glu Arg Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr  
                          275                      280                      285  
 Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile  
                          290                      295                      300  
 Lys Asp Lys Gly Arg Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr  
 305                      310                      315                      320  
 Gly Met Ile Asn Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala  
                          325                      330                      335

<210> 203

<211> 1370

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 1767 = 1621 Light chain VL, with constant kappa sequence, linker  
 and CD86 mutant 1040

<400> 203

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcac ctgtaggaga ccgcgtcacc      60  
 atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca      120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180  
 cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240  
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ggtgttggtc cgtacacttt tggccagggg      300  
  
 accaagctgg agatcaaagc tgagtcgtac gctagcaagc ttgatatcga attctaaact      360  
 ctgagggggg cggatgacgt ggccattcct tgcctaaagc attgagttaa ctgcaaggtc      420  
 agaaaagcat gcaaagccct cagaatggct gcaaagagct ccaacaaaac aatttagaac      480  
 tttattaagg aataggggga agctaggaag aaactcaaaa catcaagatt ttaaatacgc      540  
 ttcttggctc ccttgctata attatctggg ataagcatgc tgttttctgt ctgtccctaa      600  
 catgccctgt gattatccgc aaacaacaca cccaagggca gaactttgtt acttaaacac      660

catcctgttt gcttctttcc tcaggaactg tggctgcacc atctgtcttc atcttcccgc 720

catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg aataacttct 780

atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg ggtaactccc 840

aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc agcacctga 900

cgctgagcaa agcagactac gagaacacaca aagtctacgc ctgcgaagtc acccatcagg 960

gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgtagcgga ggaggaggaa 1020

gcggaggagg aggaagcgcc cccctcaaaa tccaagcgta cttcaacgaa actgcagact 1080

taccgtgtca gtttgccaat tcgcagaatc tgagcctgag cgaactgggtg gttttctggc 1140

aggatcagga gaacctggtt ctgaacgaag tctatctggg caaagagcgg ttcgacagcg 1200

tggacagcaa gtatatgggc cgcaccagct ttgatagcga cagctggacc ctgcgtctgc 1260

acaatctgca aatcaaagat aagggtaggt accagtgcac tatccacat aagaagccga 1320

cgggtatgat taatattcac caaatgaact ccgagttgtc tgtcctggcg 1370

<210> 204

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 1767 = 1621 Light chain VL, with constant kappa sequence, linker  
and CD86 mutant 1040

<400> 204

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Val Gly Pro Tyr Thr

85	90	95	
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser			
210	215	220	
Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro			
225	230	235	240
Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu Val Val			
245	250	255	
Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly			
260	265	270	
Lys Glu Arg Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser			
275	280	285	
Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys			
290	295	300	
Asp Lys Gly Arg Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly			
305	310	315	320
Met Ile Asn Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala			
325	330	335	

<210> 205

<211> 1376

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 1769= 1627 Light chain VL, with constant kappa sequence, linker  
and CD86 mutant 1040

<400> 205

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggatatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ggtactggtt acggtccgct cacttttggc	300
caggggacca agctggagat caaacgtgag tcgtacgcta gcaagcttga tatcgaattc	360
taaactctga gggggtcggg tgacgtggcc attctttgcc taaagcattg agtttactgc	420
aaggtcagaa aagcatgcaa agccctcaga atggctgcaa agagctcaa caaaacaatt	480
tagaacttta ttaaggaata gggggaagct aggaagaaac tcaaaacatc aagattttaa	540
atacgcttct tggctctcct gctataatta tctgggataa gcatgctgtt tctgtctgt	600
ccctaacatg cctgtgatt atccgcaaac aacacacca agggcagaac tttgttactt	660

aaacaccatc ctgtttgctt ctttctcag gaactgtggc tgcaccatct gtcttcatct	720
tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata	780
acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta	840
actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctgagcagca	900
ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc	960
atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt agcggaggag	1020
gaggaagcgg aggaggagga agcgccccc tcaaaatcca agcgtacttc aacgaaactg	1080

cagacttacc gtgtcagttt gccaatcgc agaattctgag cctgagcgaa ctggtggttt	1140
tctggcagga tcaggagAAC ctggttctga acgaagtcta tctgggcaaa gagcggttcg	1200
acagcgtgga cagcaagtat atgggccgca ccagctttga tagcgacagc tggaccctgc	1260
gtctgcacaa tctgcaaatc aaagataagg gtaggtacca gtgcattatc caccataaga	1320
agccgacggg tatgattaat attcacaaa tgaactccga gttgtctgtc ctggcg	1376

<210> 206



<211> 337

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 1769 = 1627 Light chain VL, with constant kappa sequence, linker

and CD86 mutant 1040

<400> 206

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Thr Gly Tyr Gly Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 210 215 220  
 Gly Ser Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp  
 225 230 235 240  
 Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu  
 245 250 255  
  
 Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr  
 260 265 270  
 Leu Gly Lys Glu Arg Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg  
 275 280 285  
 Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln  
 290 295 300  
 Ile Lys Asp Lys Gly Arg Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro  
 305 310 315 320  
  
 Thr Gly Met Ile Asn Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu  
 325 330 335

Ala

<210> 207

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 207

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 208

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 208

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5  
 <210> 209  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 209  
 Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Gly Ser

1 5  
 <210> 210  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 210  
 Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Tyr

1 5  
 <210> 211  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 211  
 Gly Phe Thr Phe Gly Gly Tyr Ser

1 5  
 <210> 212  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 212  
 Ile Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr

1 5  
 <210> 213  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 213

Ile Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Thr

1 5

<210> 214

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 214

Ile Ser Ser Gly Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 215

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 215

Ile Ser Ser Ser Gly Ser Tyr Thr

1 5

<210> 216

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 216

Ile Gly Gly Tyr Tyr Tyr Ser Thr

1 5

<210> 217

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 217

Ala Arg Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 218

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 218

Ala Arg Val Gly His Pro Phe Asp Tyr

1 5

<210> 219

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 219

Ala Arg Ser Ser Tyr Tyr Gly Ser Tyr Tyr Ser Ile Asp Tyr

1 5 10

<210> 220

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 220

Ala Arg Ser Val Gly Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 221

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 221

Ala Arg Ser Tyr Tyr Gly Ser Ile Asp Tyr

1 5 10

<210> 222

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 222

Gln Gln Ser Val Pro His Tyr Pro Phe Thr

1 5 10

<210> 223

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 223

Gln Gln Asp Ala Tyr Pro His Thr

1 5

<210> 224

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 224

Gln Gln Tyr Tyr Asp Asn Leu Pro Thr

1 5

<210> 225

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 225

Gln Gln Gly Val Gly Pro Tyr Thr

1 5

<210> 226

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 226

Gln Gln Gly Thr Gly Tyr Gly Pro Leu Thr

1 5 10