



등록특허 10-2753399



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년01월10일
(11) 등록번호 10-2753399
(24) 등록일자 2025년01월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2866 (2013.01)
C07K 16/468 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7006234
- (22) 출원일자(국제) 2016년08월05일
심사청구일자 2021년07월13일
- (85) 번역문제출일자 2018년03월02일
- (65) 공개번호 10-2018-0037239
- (43) 공개일자 2018년04월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2016/068780
- (87) 국제공개번호 WO 2017/021540
국제공개일자 2017년02월09일
- (30) 우선권주장
10201506227V 2015년08월06일 싱가포르(SG)

- (56) 선행기술조사문현
W01997043416 A1*
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 20 항

심사관 : 이동욱

- (54) 발명의 명칭 IL2R 베타/공통 감마 체인 항체

(57) 요 약

본 발명은 항-CD122 및/또는 γc 항체 및 이의 단편에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이러한 항체와 단편들을 포함하는 조성물, 및 이의 용도 및 이를 이용하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1a

P2C4_P2C4_A9

QSALTQPASVSGSPGSQIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQHPGTAPKLIIYDINNRPSGISNR
FSGSKSDNMSLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTLVFGGGTKLT (서열번호:1)

LC-CDR1: TGTSDDIGHYDFV (서열번호:2)
LC-CDR2: DINNRPS (서열번호:3)
LC-CDR3: SAYTSSDTLV (서열번호:4)

P2H7

DIGMTQSPSTLSASVGDRVTLSRAGQAISWLAWYQQKPGKAPKLIIYDASNLETGVPSRF
SGSGSGTDTFTTISLQPDIDATYYCLQLYDYLTFGGGTKEIK (서열번호:5)

LC-CDR1: RAGQAISWL (서열번호:6)
LC-CDR2: KASNLES (서열번호:7)
LC-CDR3: QQYQSYPYT (서열번호:8)

P2D12

DIQIQTQSPSSLASVGDRVTITCQASQDIGNYNLNWYQLKPGKAPKLIIYDASNLETGVPSRF
SGSGSGTDTFTTISLQPDIDATYYCLQLYDYLTFGGGTKEIK (서열번호:9)

LC-CDR1: QASQDIGNYN (서열번호:10)
LC-CDR2: DASNLET (서열번호:11)
LC-CDR3: LQLYDYL (서열번호:12)

P1G11

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPSSPTVIFDDNQRPTGVPD
RFSAAIDTSSSSASLTISGLTAEADYYCQSSHSTAVVFOGGTKLT (서열번호:13)

LC-CDR1: TRSSGSIASNYVQ (서열번호:14)
LC-CDR2: DDNQRPT (서열번호:15)
LC-CDR3: QSSHSTAVV (서열번호:16)

(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/57 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/60 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2317/75 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2319/03 (2013.01)

(72) 발명자

여 시옥 꽝

싱가폴, 싱가폴 138632, 콘넥시스, 1 퓨저노폴리스
웨이 넘버20-10, 에이전시 포 사이언스, 테크놀로
지 앤드 리서치 내

탄휘칭

싱가폴, 싱가폴 138632, 콘넥시스, 1 퓨저노폴리스
웨이 넘버20-10, 에이전시 포 사이언스, 테크놀로
지 앤드 리서치 내

코놀리 존 에드워드

싱가폴, 싱가폴 138632, 콘넥시스, 1 퓨저노폴리스
웨이 넘버20-10, 에이전시 포 사이언스, 테크놀로
지 앤드 리서치 내

(56) 선행기술조사문헌
WO2011127324 A2*
Cellular Signalling 12 (2000) 367-373*
Dutcher et al. Journal for ImmunoTherapy of
Cancer 2014, 2:26*
Molecular Immunology 67 (2015) 95-106*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

CD122 및 공통 γ 체인(common γ chain)에 결합할 수 있는, 임의로 단리된, 항체 또는 항원-결합 단편으로서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편이 IL-2 수용체 작용제이고, (a) CD122에 결합하는 항원-결합 단편; 및 (b) 공통 γ 체인에 결합하는 항원-결합 단편을 포함하며, 여기서, CD122에 결합하는 항원-결합 단편이

(i) 하기 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역:

LC-CDR1:	TGTSSDIGHYDFVS	(서열번호 2),
LC-CDR2:	DINNRPS	(서열번호 3),
LC-CDR3:	SAYTSSDTLV	(서열번호 4); 및

(ii) 하기 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역:

HC-CDR1:	NYYMH	(서열번호 36),
HC-CDR2:	AIMPSSRGTSYPQKFQG	(서열번호 37),
HC-CDR3:	GEYYYDSSGYYY	(서열번호 38)

을 포함하는, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서, CD122에 결합하는 항원-결합 단편이 경쇄 가변 영역 서열 및 중쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 여기서,

경쇄 가변 영역 서열이 서열번호 1의 경쇄 가변 영역 서열에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 가지며,

중쇄 가변 영역 서열이 서열번호 35의 중쇄 가변 영역 서열에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 가지는, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 3

제1항에 있어서, 공통 γ 체인에 결합하는 항원-결합 단편이 경쇄 가변 영역 서열 및 중쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 여기서, 경쇄 가변 영역 서열이 서열번호 67의 경쇄 가변 영역 서열에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 가지는, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 4

제1항에 있어서, 이중 특이적 항체 또는 이중 특이적 항원-결합 단편인, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 5

제1항에 있어서, 공통 γ 체인에 결합하는 항원-결합 단편이

(i) 하기 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역:

LC-CDR1:	RSSQSLLHSNGNYLD	(서열번호 68),
LC-CDR2:	LGSNRDS	(서열번호 69),
LC-CDR3:	MQGTHWPWT	(서열번호 70); 및

(ii) 하기 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역:

HC-CDR1:	GYYWS	(서열번호 48),
----------	-------	------------

HC-CDR2: EINHSGSTYNPNSLKS (서열번호 49),

HC-CDR3: SPGGYSGGYFQH (서열번호 77)

을 포함하는, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 6

제1항에 있어서, 공통 γ 체인에 결합하는 항원-결합 단편이 경쇄 가변 영역 서열 및 중쇄 가변 영역 서열을 포함하고, 여기서,

경쇄 가변 영역 서열이 서열번호 67의 경쇄 가변 영역 서열에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 가지며,

중쇄 가변 영역 서열이 서열번호 76의 중쇄 가변 영역 서열에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 가지는, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 7

CD122 및/또는 공통 γ 체인(γc)에 결합된, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하고, 임의로 단리된, 시험관 내 복합체.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 약물 모이어티 또는 검출 가능한 모이어티에 접합된, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 항원-결합 단편을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR).

청구항 10

제9항에 따른 CAR을 포함하는 세포.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원-결합 단편, 상기 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 CAR, 또는 상기 CAR를 포함하는 세포, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원-결합 단편, 또는 상기 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 코딩하는 단리된 핵산.

청구항 13

제12항의 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 14

제13항의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 15

항체, 항원-결합 단편, 또는 CAR을 코딩하는 벡터의 발현에 적합한 조건 하에서 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원-결합 단편, 상기 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 CAR, 또는 상기 CAR를 포함하는 세포를 제조하는 방법으로서,

여기서, 숙주 세포가 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원-결합 단편을 코딩하는 단리된 핵산을 포함하는 벡터를 포함하거나, 또는 상기 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 CAR를 코딩하는 단리된 핵산을 포함하는 벡터를 포함하는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원-결합 단편; 상기 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 CAR; 상기 CAR를 포함하는 세포; 또는 상기 항체 또는 항원-결합 단편, 상기 CAR, 또는 상기 세포, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 포함하는,

암, 또는 감염성 질환의 치료를 위한 약제학적 조성물.

청구항 17

CD122 및/또는 공통 γ 체인을 포함하거나 포함하는 것으로 의심되는 샘플을, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원-결합 단편; 상기 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 CAR; 상기 CAR를 포함하는 세포; 또는 상기 항체 또는 항원-결합 단편, 상기 CAR, 또는 상기 세포, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물과 시험관 내에서 접촉시키는 단계, 및 상기 항체 또는 항원-결합 단편, CAR 또는 세포와 CD122 및/또는 공통 γ 체인의 복합체 형성을 검출하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 18

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는, CD122 및/또는 공통 γ 체인의 시험관 내 검출을 위한 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는, 시험관 내 암 또는 감염성 질병의 진단 또는 예후를 위한 조성물.

청구항 20

T 세포 및/또는 NK 세포의 집단을 증대시키는 방법으로서, T 세포 및/또는 NK 세포를, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원-결합 단편과 시험관 내 또는 생체 외에서 접촉시키는, 방법.

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

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 인터루킨 2 수용체 β (IL-2R β ; CD122) 및 공통 γ 체인(common γ chain) (γ c; CD132)에 결합하는 항체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] IL-2는 T 세포 항상성을 유지하고 적절한 면역 반응을 매개하는 데 중심적인 역할을 하는 필수 사이토카인이다. 면역 자극제로서의 이의 높은 효능은 암과 에이즈를 포함한 다양한 병증을 치료하기 위한 임상적 용도로 이어졌다; 또한 다양한 효과가 세포의 활성화 및 증식을 자극하는 백신용 보조제로 널리 사용된다.

[0003] 그러나, 특정 질병의 효과적인 치료에 필요한 IL-2의 높은 복용량은 상당히 유독하다. 이러한 요법의 주요 부작용으로는 폐 및 간과 같은 장기에 혈관 내 액이 축적되어 차후 폐부종 및 간 손상을 초래하는 혈관 누출 증후군 (VLS)이 포함된다. 치료를 중단하는 것 이외에는 VLS를 위한 치료는 없다.

[0004] IL-2는 상이한 세포 유형: 알파 체인(IL-2R α , CD25로도 공지됨), 베타 체인(IL-2R β 또는 CD122) 및 공통 사이토카인 수용체 감마 체인(IL-2R γ , γ c 또는 CD132)에 발현되는 수용체 성분의 상이한 조합에 결합함으로써 그의 다면 발현적 기능을 발휘한다.

[0005] 단리된 IL-2R α 는 "낮은 친화력" IL-2 수용체(결합 친화력 K_D 약 10nM)로 불리며, 신호전달에는 관여하지 않는다. IL-2R β 단독으로는 매우 낮은 친화력(K_D 약 100nM)를 갖고 γ c 단독은 사실상 IL-2에 대한 검출 가능한 결합 친화력을 없지만, IL-2R β 및 γ c의 복합체는 중간 친화력(K_D 약 1nM)으로 IL-2에 결합한다. IL-2R α , IL-2R β 및 γ c의 세 가지 서브유닛을 갖는 복합체는 높은 친화력(K_D 약 10pM)으로 IL-2에 결합한다.

[0006] IL-2R β 및 γ c의 이종이량화는 세포질 도메인의 상호 작용 및 뒤따르는 다중 신호전달 경로의 키나아제 활성화를 통한 효과적인 신호 변환에 필요하고 충분하다; IL-2R α 는 신호전달에 아무런 역할을 하지 않는다.

[0007] 높은 친화력의 α - β - γ c IL-2R은 보통 CD4+ T 조절 세포(Treg) 뿐만 아니라 최근 활성화된 T 세포에서 발견된다. 중간 친화력의 β - γ c IL-2R는 미경험(naïve) CD8+ 세포에서 낮은 수준으로 존재하지만, 항원-경험(기억) 및 기억-표현형(memory-phenotype: MP) CD8+ 세포 및 자연 살해(NK) 세포에서 두드러진다. MPCD8+ T 세포와 NK 세포는 모두 매우 높은 수준의 IL-2R β 를 발현하고 IL-2에 쉽게 반응한다.

[0008] 이전의 연구들은 VLS가 IL-2 활성화된 NK 세포로부터의 전염증성(proinflammatory) 사이토카인의 방출에 의해 유발된다는 것을 나타냈다. 그러나, 최근 연구에서는 IL-2에 의해 유발된 폐부종은 기능적인 높은 친화력의 α - β - γ c IL-2R를 발현하는 폐 내피 세포에 IL-2가 직접 결합함으로써 생길 수 있다고 제시했다. 이는 IL-2의 폐 내피 세포와의 상호작용이 IL-2R α 결핍 숙주 마우스에서 항 IL-2R α 모노클로날 항체(mAb)를 차단하거나 항체가 IL-2/IL-2R α 상호 작용을 방지하여 VLS를 예방하는 IL-2/항 IL-2 mAb(IL-2/mAb) 복합체의 사용에 의해 없어진다는 관찰에 의해 입증되었다.

발명의 내용

발명의 요약

[0010] 본 발명은 CD122 및 공통 γ 체인(γ c)에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편에 관한 것이다. 본 발명은 또한 CD122 및 공통 γ 체인(γ c) 결합 항체에 대한 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드에 관한 것이다. 항체, 항원 결합 단편 및 폴리펩티드는 단리된 형태 및/또는 정제된 형태로 제공될 수 있으며 연구, 치료 및 진단에 사용하기 적합한 조성물로 제형화될 수 있다.

[0011] 제1 양태에서, 본 발명은 CD122 및 공통 γ 체인(γ c)에 결합할 수 있는, 임의로 단리된, 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다.

[0012] 일부 실시형태에서, 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 이중 특이적 항체 또는 이중 특이적 항원 결합 단편이다.

[0013] 다른 양태에서, 본 발명은 하기 i) 내지 vi)의 아미노산 서열, 또는 i) 내지 vi)의 서열 중 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개의 아미노산이 또 다른 아미노산으로 대체된 이의 변이체를 포함하는, CD122에 결합할 수 있는,

임의로 단리된, 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다:

[0014] i) LC-CDR1: TGTSSDIGX₁YDFX₂S (서열번호 85)

[0015] RAGQAISSWLA (서열번호 6);

[0016] QASQDIGNYLN (서열번호 10); 또는

[0017] TRSSGSIASNYVQ (서열번호 14);

[0018] ii) LC-CDR2: DX₃NNRX₄S (서열번호 86);

[0019] KASNLES (서열번호 7);

[0020] DASNLET (서열번호 11); 또는

[0021] DDNQRPT (서열번호 15);

[0022] iii) LC-CDR3: SAYTSSDTX₅V (서열번호 87);

[0023] QQYQSYPYT (서열번호 8);

[0024] LQLYDYPLT (서열번호 12); 또는

[0025] QSSHSTAVV (서열번호 16);

[0026] iv) HC-CDR1: NYX₆H (서열번호 88);

[0027] TYAMH (서열번호 40);

[0028] SYAMS (서열번호 44); 또는

[0029] GYYWS (서열번호 48);

[0030] v) HC-CDR2: AIMPSRGTSYPQKFQG (서열번호 37);

[0031] WINTGNGNTKYSQNFQG (서열번호 41);

[0032] AISGSGGSTYYADSVKG (서열번호 45); 또는

[0033] EINHSGSTYNPNSLKS (서열번호 49);

[0034] vi) HC-CDR3: GEYYYDSSGYYX₇ (서열번호 89);

[0035] DLGQLERLYFW (서열번호 42);

[0036] DLGDY (서열번호 46); 또는

[0037] SSSGDAFD (서열번호 50),

[0038] 여기서, X₁ = H 또는 D; X₂ = V 또는 I; X₃ = I, N 또는 F; X₄ = P 또는 A; X₅ = L 또는 V; X₆ = M 또는 I; 및 X₇ = Y 또는 N이다.

[0039] 일부 실시형태에서, LC-CDR1은 TGTSSDIGHYDFVS (서열번호 2), TGTSSDIGDYDFVS (서열번호 18), TGTSSDIGHYDFIS (서열번호 25), RAGQAISSWLA (서열번호 6), QASQDIGNYLN (서열번호 10) 또는 TRSSGSIASNYVQ (서열번호 14) 중 하나이다.

[0040] 일부 실시형태에서, LC-CDR2는 DINNRPS (서열번호 3), DNNNRPS (서열번호 20), DFNNRPS (서열번호 26), DINNRAS (서열번호 32), KASNLES (서열번호 7), DASNLET (서열번호 11) 또는 DDNQRPT (서열번호 15) 중 하나이다.

[0041] 일부 실시형태에서, LC-CDR3은 SAYTSSDTLV (서열번호 4), SAYTSSDTVV (서열번호 22), QYQSYPYT (서열번호 8), LQLYDYPLT (서열번호 12) 또는 QSSHSTAVV (서열번호 16) 중 하나이다.

[0042] 일부 실시형태에서, HC-CDR1은 NYMH (서열번호 36), NYIH (서열번호 54), TYAMH (서열번호 40), SYAMS (서열번호 44) 또는 GYYWS (서열번호 48) 중 하나이다.

- [0043] 일부 실시형태에서, HC-CDR2는 AIMPSRGTSYPQKFQG (서열번호 37), WINTGNGNTKYSQNFQG (서열번호 41), AISGGGSTYYADSVKG (서열번호 45) 또는 EINHSGSTNYNPSLKS (서열번호 49) 중 하나이다.
- [0044] 일부 실시형태에서, HC-CDR3는 GEYYYDSSGYYY (서열번호 38), GEYYYDSSGYYY (서열번호 52), DLGQLERLYFW (서열번호 42), DLGDY (서열번호 46) 또는 SSSGDAFD (서열번호 50) 중 하나이다.
- [0045] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 경쇄 폴리펩티드를 제공한다:
- [0046] LC-CDR1: TGTSSDIGHYDFVS (서열번호 2)
- [0047] LC-CDR2: DINNRPS (서열번호 3)
- [0048] LC-CDR3: SAYTSSDTLV (서열번호 4).
- [0049] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 경쇄 폴리펩티드를 제공한다:
- [0050] LC-CDR1: TGTSSDIGHYDFVS (서열번호 18)
- [0051] LC-CDR2: DINNRPS (서열번호 3)
- [0052] LC-CDR3: SAYTSSDTLV (서열번호 4).
- [0053] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 경쇄 폴리펩티드를 제공한다:
- [0054] LC-CDR1: TGTSSDIGHYDFVS (서열번호 2)
- [0055] LC-CDR2: DNNNRPS (서열번호 20)
- [0056] LC-CDR3: SAYTSSDTLV (서열번호 4).
- [0057] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 경쇄 폴리펩티드를 제공한다:
- [0058] LC-CDR1: TGTSSDIGHYDFVS (서열번호 2)
- [0059] LC-CDR2: DINNRPS (서열번호 3)
- [0060] LC-CDR3: SAYTSSDTVV (서열번호 22).
- [0061] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 경쇄 폴리펩티드를 제공한다:
- [0062] LC-CDR1: TGTSSDIGHYDFIS (서열번호 25)
- [0063] LC-CDR2: DFNNRPS (서열번호 26)
- [0064] LC-CDR3: SAYTSSDTLV (서열번호 4).
- [0065] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 경쇄 폴리펩티드를 제공한다:
- [0066] LC-CDR1: TGTSSDIGHYDFVS (서열번호 2)
- [0067] LC-CDR2: DNNNRPS (서열번호 20)
- [0068] LC-CDR3: SAYTSSDTVV (서열번호 22).
- [0069] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 경쇄 폴리펩티드를 제공한다:
- [0070] LC-CDR1: TGTSSDIGHYDFVS (서열번호 2)
- [0071] LC-CDR2: DNNNRAS (서열번호 32)

- [0072] LC-CDR3: SAYTSSDTVV (서열번호 22).
- [0073] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 경쇄 폴리펩티드를 제공한다:
- [0074] LC-CDR1: TGTSSDIGDYDFVS (서열번호 18)
- [0075] LC-CDR2: DINNRPS (서열번호 3)
- [0076] LC-CDR3: SAYTSSDTVV (서열번호 22).
- [0077] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 경쇄 폴리펩티드를 제공한다:
- [0078] LC-CDR1: RAGQAISSWLA (서열번호 6)
- [0079] LC-CDR2: KASNLES (서열번호 7)
- [0080] LC-CDR3: QQYQSYPYT (서열번호 8).
- [0081] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 경쇄 폴리펩티드를 제공한다:
- [0082] LC-CDR1: QASQDIGNYLN (서열번호 10)
- [0083] LC-CDR2: DASNLET (서열번호 11)
- [0084] LC-CDR3: LQLYDYPLT (서열번호 12).
- [0085] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 경쇄 폴리펩티드를 제공한다:
- [0086] LC-CDR1: TRSSGSIASNYVQ (서열번호 14)
- [0087] LC-CDR2: DDNQRPT (서열번호 15)
- [0088] LC-CDR3: QSSHSTAVV (서열번호 16).
- [0089] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 중쇄 폴리펩티드를 제공한다:
- [0090] HC-CDR1: NYMH (서열번호 36)
- [0091] HC-CDR2: AIMPSRGCTSYPQKFQG (서열번호 37)
- [0092] HC-CDR3: GEYYYDSSGGYY (서열번호 38).
- [0093] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 중쇄 폴리펩티드를 제공한다:
- [0094] HC-CDR1: NYMH (서열번호 36)
- [0095] HC-CDR2: AIMPSRGCTSYPQKFQG (서열번호 37)
- [0096] HC-CDR3: GEYYYDSSGGYY (서열번호 38).
- [0097] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 중쇄 폴리펩티드를 제공한다:
- [0098] HC-CDR1: NYMH (서열번호 36)
- [0099] HC-CDR2: AIMPSRGCTSYPQKFQG (서열번호 37)
- [0100] HC-CDR3: GEYYYDSSGGYN (서열번호 52).
- [0101] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 중쇄 폴리펩티드를 제공한다:

- [0102] HC-CDR1: NYYIH (서열번호 54)
- [0103] HC-CDR2: AIMPSRGGTSYQPQKFQG (서열번호 37)
- [0104] HC-CDR3: GEYYYDSSGYYY (서열번호 38).
- [0105] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 중쇄 폴리펩티드를 제공한다:
- [0106] HC-CDR1: TYAMH (서열번호 40)
- [0107] HC-CDR2: WINTGNGNTKYSQNFQG (서열번호 41)
- [0108] HC-CDR3: DLGQLERLYFW (서열번호 42).
- [0109] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 중쇄 폴리펩티드를 제공한다:
- [0110] HC-CDR1: SYAMS (서열번호 44)
- [0111] HC-CDR2: AISGSGGSTYYADSVKG (서열번호 45)
- [0112] HC-CDR3: DLGDY (서열번호 46).
- [0113] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 중쇄 폴리펩티드를 제공한다:
- [0114] HC-CDR1: GYYWS (서열번호 48)
- [0115] HC-CDR2: EINHSGSTNYNPSLKS (서열번호 49)
- [0116] HC-CDR3: SSSGDAFD (서열번호 50).
- [0117] 다른 양태에서, 본 발명은 경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열을 포함하는, CD122에 결합할 수 있는, 임의로 단리된, 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다:
- [0118] 여기서,
- [0119] 상기 경쇄는 TGTSSDIGX₁YDFX₂S (서열번호 85), RAGQAISSWLA (서열번호 6), QASQDIGNYLN (서열번호 10) 또는 TRSSGSIASNYVQ (서열번호 14) 중 하나인 LC-CDR1; DX₃NNRX₄S (서열번호 86), KASNLES (서열번호 7), DASNLET (서열번호 11) 또는 DDNQRPT (서열번호 15) 중 하나인 LC-CDR2; SAYTSSDTX₅V (서열번호 87), QQYQSYPYT (서열번호 8), LQLYDYPLT (서열번호 12) 또는 QSSHSTAVV (서열번호 16) 중 하나인 LC-CDR3과 적어도 85%의 전체 서열 동일성을 갖는 LC-CDR1, LC-CDR2, LC-CDR3를 포함하고;
- [0120] 상기 중쇄는 NYX₆H (서열번호 88), TYAMH (서열번호 40), SYAMS (서열번호 44) 또는 GYYWS (서열번호 48) 중 하나인 HC-CDR1; AIMPSRGGTSYQPQKFQG (서열번호 37), WINTGNGNTKYSQNFQG (서열번호 41); AISGSGGSTYYADSVKG (서열번호 45) 또는 EINHSGSTNYNPSLKS (서열번호 49) 중 하나인 HC-CDR2; GEYYYDSSGYYX₇ (서열번호 89), DLGQLERLYFW (서열번호 42), DLGDY (서열번호 46) 또는 SSSGDAFD (서열번호 50) 중 하나인 HC-CDR3과 적어도 85%의 전체 서열 동일성을 갖는 HC-CDR1, HC-CDR2, HC-CDR3을 포함하며,
- [0121] 여기서, X₁ = H 또는 D; X₂ = V 또는 I; X₃ = I, N 또는 F; X₄ = P 또는 A; X₅ = L 또는 V; X₆ = M 또는 I; 및 X₇ = Y 또는 N이다.
- [0122] 일부 실시형태에서, 상기 서열 동일성의 정도는 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 중 하나일 수 있다.
- [0123] 다른 양태에서, 본 발명은 경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열을 포함하는, CD122에 결합할 수 있는, 임의로 단리된, 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다:
- [0124] 여기서,
- [0125] 상기 경쇄는 서열번호 1, 17, 19, 21, 23, 24, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 148, 149, 5, 9 또는 13 (도 1)

중 하나의 경쇄 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖고;

[0126] 상기 중쇄는 서열번호 35, 51, 53, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 150, 151, 39, 43 또는 47 (도 2) 중 하나의 중쇄 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는다.

[0127] 일부 실시형태에서, 상기 서열 동일성의 정도는 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 중 하나일 수 있다.

[0128] 다른 양태에서, 본 발명은 (i) 본 발명에 따른 항원 결합 단편, 및 (ii) 공통 γ 체인(γc)에 결합할 수 있는 항원 결합 단편을 포함하는, 이중 특이적 항체 또는 4종 특이적 항원 결합 단편인, CD122에 결합할 수 있는, 임의로 단리된, 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다.

[0129] 다른 양태에서, 본 발명은 하기 i) 내지 vi)의 아미노산 서열, 또는 i) 내지 vi)의 서열 중 하나 이상에서 1 또는 2 또는 3개의 아미노산이 또 다른 아미노산으로 대체된 이의 변이체를 포함하는, 공통 γ 체인(γc)에 결합할 수 있는, 임의로 단리된, 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다:

[0130] i) LC-CDR1: RSSQSLHSNGNYLD (서열번호 68) 또는

[0131] SGDALPKQFAF (서열번호 72);

[0132] ii) LC-CDR2: LGSNRDS (서열번호 69) 또는

[0133] KDTERPS (서열번호 73);

[0134] iii) LC-CDR3: MQGTHWPWT (서열번호 70) 또는

[0135] QSPDSSGTVEV (서열번호 74);

[0136] iv) HC-CDR1: GYYWS (서열번호 48) 또는

[0137] SSSYYWG (서열번호 79);

[0138] v) HC-CDR2: EINHX₈GSTYNPNSLKS (서열번호 90) 또는

[0139] SIYYSGSTYYNPSLK (서열번호 80);

[0140] vi) HC-CDR3: SPGGYSGGYFQH (서열번호 77) 또는

[0141] DILTYALDY (서열번호 81),

[0142] 여기서, X₈ = S 또는 F이다.

[0143] 일부 실시형태에서, LC-CDR1은 RSSQSLHSNGNYLD (서열번호 68) 또는 SGDALPKQFAF (서열번호 72)이다.

[0144] 일부 실시형태에서, LC-CDR2은 LGSNRDS (서열번호 69) 또는 KDTERPS (서열번호 73)이다.

[0145] 일부 실시형태에서, LC-CDR3은 MQGTHWPWT (서열번호 70) 또는 QSPDSSGTVEV (서열번호 74)이다.

[0146] 일부 실시형태에서, HC-CDR1은 GYYWS (서열번호 48) 또는 SSSYYWG (서열번호 79)이다.

[0147] 일부 실시형태에서, HC-CDR2은 EINHGSTYNPNSLKS (서열번호 49), EINHFGSTYNPNSLKS (서열번호 83) 또는 SIYYSGSTYYNPSLK (서열번호 80) 중 하나이다.

[0148] 일부 실시형태에서, HC-CDR3은 SPGGYSGGYFQH (서열번호 77) 또는 DILTYALDY (서열번호 81)이다.

[0149] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 경쇄 폴리펩티드를 제공한다:

[0150] LC-CDR1: RSSQSLHSNGNYLD (서열번호 68)

[0151] LC-CDR2: LGSNRDS (서열번호 69)

[0152] LC-CDR3: MQGTHWPWT (서열번호 70).

[0153] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 경쇄 폴리펩티드를 제공한다:

- [0154] LC-CDR1: SGDALPKQFAF (서열번호 72)
- [0155] LC-CDR2: KDTERPS (서열번호 73)
- [0156] LC-CDR3: QSPDSSGTVEV (서열번호 74).
- [0157] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 중쇄 폴리펩티드를 제공한다:
- [0158] HC-CDR1: GYYWS (서열번호 48)
- [0159] HC-CDR2: EINHSGSTYNPNSLKS (서열번호 49)
- [0160] HC-CDR3: SPGGYSGGYFQH (서열번호 77).
- [0161] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 중쇄 폴리펩티드를 제공한다:
- [0162] HC-CDR1: GYYWS (서열번호 48)
- [0163] HC-CDR2: EINHFGSTYNPNSLKS (서열번호 83)
- [0164] HC-CDR3: SPGGYSGGYFQH (서열번호 77).
- [0165] 다양한 양태에 따른 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 적어도 하나 포함하는, 항체 또는 단편, 또는 단리된 중쇄 폴리펩티드를 제공한다:
- [0166] HC-CDR1: SSSYYWG (서열번호 79)
- [0167] HC-CDR2: SIYYSGSTYYNPSLK (서열번호 80)
- [0168] HC-CDR3: DILTGVALDY (서열번호 81).
- [0169] 다른 양태에서, 본 발명은 경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열을 포함하는, 공통 γ 체인(γc)에 결합할 수 있는, 임의로 단리된, 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다:
- [0170] 여기서,
- [0171] 상기 경쇄는 RSSQSLLHSNGNYLD (서열번호 68) 또는 SGDALPKQFAF (서열번호 72)인 LC-CDR1; LGSNRDS (서열번호 69) 또는 KDTERPS (서열번호 73)인 LC-CDR2; MQGTHWPWT (서열번호 70) 또는 QSPDSSGTVEV (서열번호 74)인 LC-CDR3과 적어도 85%의 전체 서열 동일성을 갖는 LC-CDR1, LC-CDR2, LC-CDR3을 포함하고;
- [0172] 상기 중쇄는 GYYWS (서열번호 48) 또는 SSSYYWG (서열번호 79)인 HC-CDR1; EINHX₈GSTYNPNSLKS (서열번호 90) 또는 SIYYSGSTYYNPSLK (서열번호 80)인 HC-CDR2; SPGGYSGGYFQH (서열번호 77) 또는 DILTGVALDY (서열번호 81)인 HC-CDR3과 적어도 85%의 전체 서열 동일성을 갖는 HC-CDR1, HC-CDR2, HC-CDR3을 포함하며,
- [0173] 여기서,
- [0174] X₈ = S 또는 F이다.
- [0175] 일부 실시형태에서, 상기 서열 동일성의 정도는 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 중 하나일 수 있다.
- [0176] 다른 양태에서, 본 발명은 경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열을 포함하는, 공통 γ 체인(γc)에 결합할 수 있는, 임의로 단리된, 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다:
- [0177] 여기서,
- [0178] 상기 경쇄는 서열번호 67, 152, 71, 또는 75 (도 3) 중 하나의 경쇄 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖고;
- [0179] 상기 중쇄는 서열번호 76, 153, 78, 82 또는 84 (도 4) 중 하나의 중쇄 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는다.
- [0180] 일부 실시형태에서, 상기 서열 동일성의 정도는 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 중 하나일 수 있다.

- [0181] 다른 양태에서, 본 발명은 (i) 본 발명에 따른 항원 결합 단편, 및 (ii) CD122에 결합할 수 있는 항원 결합 단편을 포함하는, 이중 특이적 항체 또는 이중 특이적 항원 결합 단편인, 공통 γ 체인(γc)에 결합할 수 있는, 임의로 단리된, 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0182] 다른 양태에서, 본 발명은 (i) 본 발명에 따른 항원 결합 단편; 및 (ii) 본 발명에 따른 항원 결합 단편을 포함하는, 공통 γ 체인 및 CD122에 결합할 수 있는, 임의로 단리된, 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0183] 다른 양태에서, 본 발명은 CD122에 결합된, 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하고, 임의로 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 공통 γ 체인(γc)에 결합되는, 임의로 단리된, 시험관 내 복합체를 제공한다.
- [0184] 다른 양태에서, 본 발명은 공통 γ 체인에 결합된, 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하고, 임의로 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 CD122에 결합되는, 임의로 단리된, 시험관 내 복합체를 제공한다.
- [0185] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따른 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 약물 모이어티 또는 검출 가능한 모이어티에 접합된 것이다.
- [0186] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 항원 결합 단편, 임의로 이중 특이적 항원 결합 단편을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)을 제공한다.
- [0187] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 키메라 항원 수용체를 포함하는 세포를 제공한다.
- [0188] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 접합체, 키메라 항원 수용체 또는 세포, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 보조제 또는 희석제를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0189] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 접합체 또는 키메라 항원 수용체를 코딩하는 단리된 핵산을 제공한다. 상기 핵산은 서열번호 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 19, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146 또는 147 중 하나의 서열 (도 17 및 18) 또는 유전자 코드의 결과로서 퇴화된 코딩 서열을 가지거나, 적어도 70%, 임의로 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 중 하나의 동일성을 가지는 핵산 서열을 갖는다.
- [0190] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 핵산을 포함하는 백터를 제공한다.
- [0191] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 백터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 예를 들어, 숙주 세포는 진핵 생물, 또는 포유류 (예를 들어, 차이니스 햄스터 난소 세포주(Chinese Hamster Ovary: CHO)) 또는 인간일 수 있으며, 또한 원핵 세포 (예를 들어, 대장균)일 수 있다.
- [0192] 다른 양태에서, 본 발명은 항체, 항원 결합 단편, 접합체 또는 키메라 항원 수용체(CAR)를 코딩하는 백터의 발현에 적합한 조건 하에서 본 발명에 따른 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 상기 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드, 접합체 또는 키메라 항원 수용체를 회수하는 단계를 포함하는, 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 접합체 또는 키메라 항원 수용체를 제조하는 방법을 제공한다.
- [0193] 다른 양태에서, 본 발명은 요법 또는 의학적 치료 방법에 사용하기 위한, 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드, 접합체, 키메라 항원 수용체, 세포 또는 조성물을 제공한다.
- [0194] 다른 양태에서, 본 발명은 암 치료에 사용하기 위한, 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드, 접합체, 키메라 항원 수용체, 세포 또는 조성물을 제공한다.
- [0195] 다른 양태에서, 본 발명은 감염성 질환의 치료에 사용하기 위한, 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드, 접합체, 키메라 항원 수용체, 세포 또는 조성물을 제공한다.
- [0196] 다른 양태에서, 본 발명은 암 치료에 사용하기 위한 약물의 제조에 있어서, 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드, 접합체, 키메라 항원 수용체, 세포 또는 조성물의 용도를 제공한다.
- [0197] 다른 양태에서, 본 발명은 감염성 질환의 치료에 사용하기 위한 약물의 제조에 있어서, 본 발명의 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드, 접합체, 키메라 항원 수용체, 세포 또는 조성물의 용도를 제공한다.
- [0198] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드, 접합체, 키메라 항원 수용체, 세포 또는 조성물을 암 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법을 제공한다.
- [0199] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드, 접합체, 키메라 항원 수용체, 세포 또는 조성물을 감염성 질환 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 감염성 질환 치료 방법을 제공한다.

- [0200] 다른 양태에서, 본 발명은 D122 및/또는 공통 γ 체인을 포함하거나 포함하는 것으로 의심되는 샘플을 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드, 접합체, 키메라 항원 수용체, 세포 또는 조성물과 바람직하게 시험관 내에서 접촉시키는 단계, 및 상기 항체, 항원 결합 단편, 접합체, CAR 또는 세포와 CD122 및/또는 γc 의 복합체 형성을 검출하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0201] 다른 양태에서, 본 발명은 개체에서 질병 또는 병증을 진단하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플을 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 접합체, 키메라 항원 수용체, 세포 또는 조성물과 바람직하게 시험관 내에서 접촉시키는 단계, 및 상기 항체, 항원 결합 단편, 접합체, CAR 또는 세포와 CD122 및/또는 공통 γ 체인의 복합체 형성을 검출하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0202] 다른 양태에서, 본 발명은 CD122 및/또는 공통 γ 체인-표적제로의 치료를 위한 개체를 선택 또는 계층화하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플을 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 접합체, 키메라 항원 수용체, 세포 또는 조성물과 바람직하게 시험관 내에서 접촉시키는 단계, 및 상기 항체, 항원 결합 단편, 접합체, CAR 또는 세포와 CD122 및/또는 γc 의 복합체 형성을 검출하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0203] 다른 양태에서, 본 발명은 CD122 및/또는 공통 γ 체인의 시험관 내 또는 생체 내 검출을 위한, 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 접합체, 키메라 항원 수용체, 세포 또는 조성물의 용도를 제공한다.
- [0204] 다른 양태에서, 본 발명은 시험관 내 또는 생체 내 진단제 또는 예후제(prognostic agent)로서의, 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 접합체, 키메라 항원 수용체, 세포 또는 조성물의 용도를 제공한다.
- [0205] 다른 양태에서, 본 발명은 T 세포 및/또는 NK 세포의 집단을 증대시키는 방법으로서, T 세포 및/또는 NK 세포는 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 접합체, 키메라 항원 수용체, 세포 또는 조성물과 시험관 내, 생체 내 또는 생체 외에서 접촉되는, 방법을 제공한다.
- [0206] 다른 양태에서, 본 발명은 개체에서 감염성 질환 또는 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 T 세포 및/또는 NK 세포 집단을 증대시키기 위해 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 접합체, 키메라 항원 수용체, 세포 또는 조성물 존재 하에 개체로부터의 혈액 샘플으로부터 얻어진 T 세포 및/또는 NK 세포를 배양하는 단계, 및 증대된 T 세포 및/또는 NK 세포를 치료가 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0207] 다른 양태에서, 본 발명은 개체에서 감염성 질환 또는 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 T 세포 및/또는 NK 세포 집단을 증대시키기 위해 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 접합체, 키메라 항원 수용체, 세포 또는 조성물을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0208] 하기 번호가 매겨진 항목은 본 발명의 추가 양태를 설명한다:
- [0209] 1. (i) 제1 IL-2R β 결합 폴리펩티드:
- [0210] (a) 서열번호 1, 5, 9 또는 13의 아미노산 서열로 구성된 결합 단위 VL1; 또는 상기 결합 단위 VL1에서 적어도 하나의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 이의 변이체;
- [0211] (b) 서열번호 35, 39, 43 또는 47의 아미노산 서열로 구성된 결합 단위 VH1; 또는 상기 결합 단위 VH1에서 적어도 하나의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 이의 변이체;
- [0212] (ii) 제2 IL-2R γ 결합 폴리펩티드:
- [0213] (c) 서열번호 67 또는 71의 아미노산 서열로 구성된 결합 단위 VL2; 또는 상기 결합 단위 VL2에서 적어도 하나의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 이의 변이체, 및
- [0214] (d) 서열번호 76 또는 78의 아미노산 서열로 구성된 결합 단위 VH2; 또는 상기 결합 단위 VH2에서 적어도 하나의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 이의 변이체를 포함하는, 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질.
- [0215] 2. 항목 1에 있어서, 상기 제1 IL-2R β 결합 폴리펩티드와 제2 IL-2R γ 결합 폴리펩티드는 펩티드 링커에 의해 결합된, 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질.
- [0216] 3. 항목 2에 있어서, 상기 펩티드 링커는 5 내지 23개의 아미노산 길이의 링커인, 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질.
- [0217] 4. 항목 1에 있어서, 상기 제1 IL-2R β 결합 폴리펩티드는 서열번호 92의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이

루어진 CH3 도메인을 가지는 Fc 영역을 추가로 갖고,

[0218] 상기 제2 IL-2R γ 결합 폴리펩티드는 서열번호 94의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 CH3 도메인을 가지는 Fc 영역을 추가로 갖는, 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질.

[0219] 5. 항목 4에 있어서, 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질로서, 상기 제1 및 제2 폴리펩티드는 CH3 도메인 내의 조작된 계면에서 만나며, 상기 제1 폴리펩티드는 상기 계면에서 적어도 하나의 변형된 교량 잔기(altered contact residue)를 포함하는 조작된 돌출부(protuberance)를 적어도 하나 포함하고, 상기 제2 폴리펩티드는 상기 계면에서 적어도 하나의 변형된 교량 잔기를 가지는 조작된 공동(cavity)을 적어도 하나 포함하여 공동으로의 돌출부 페어링(protuberance-into-cavity pairing)을 형성하는, 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질.

[0220] 6. 항목 4 또는 5에 있어서, 상기 결합 유닛은 링커에 의해 상기 Fc 영역에 연결된, 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질.

[0221] 7. 항목 6에 있어서, 상기 링커는 5 내지 23개의 아미노산 길이의 링커인, 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질.

[0222] 8. 항목 4 내지 7 중 어느 한 항목에 있어서,

[0223] (i) 제1 IL-2R β 결합 폴리펩티드:

[0224] (a) 서열번호 1의 아미노산 서열로 구성된 결합 단위 VL1; 또는 상기 결합 단위 VL1에서 적어도 하나의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 이의 변이체;

[0225] (b) 서열번호 35의 아미노산 서열로 구성된 결합 단위 VH1; 또는 상기 결합 단위 VH1에서 적어도 하나의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 이의 변이체;

[0226] (c) 서열번호 92의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 CH3 도메인을 가지는 Fc 영역, 및

[0227] (ii) 제2 IL-2R γ 결합 폴리펩티드:

[0228] (d) 서열번호 67의 아미노산 서열로 구성된 결합 단위 VL2; 또는 상기 결합 단위 VL2에서 적어도 하나의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 이의 변이체;

[0229] (e) 서열번호 76의 아미노산 서열로 구성된 결합 단위 VH2; 또는 상기 결합 단위 VH2에서 적어도 하나의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 이의 변이체; 및

[0230] (f) 서열번호 94의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 CH3 도메인을 가지는 Fc 영역을 포함하는, 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질.

[0231] 9. 항목 8에 있어서, 상기 결합 단백질은 인간 IL-2R β 에 대해 1.46×10^{-7} M의 해리상수(K_D)를 가지고 인간 IL-2R γ 에 대해 2.09×10^{-8} M의 해리상수(K_D)를 가지는, 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질.

[0232] 10. 항목 4 내지 7 중 어느 한 항목에 있어서,

[0233] (i) 제1 IL-2R β 결합 폴리펩티드:

[0234] (a) 서열번호 5의 아미노산 서열로 구성된 결합 단위 VL1; 또는 상기 결합 단위 VL1에서 적어도 하나의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 이의 변이체;

[0235] (b) 서열번호 39의 아미노산 서열로 구성된 결합 단위 VH1; 또는 상기 결합 단위 VH1에서 적어도 하나의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 이의 변이체;

[0236] (c) 서열번호 92의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 CH3 도메인을 가지는 Fc 영역, 및

[0237] (ii) 제2 IL-2R γ 결합 폴리펩티드:

[0238] (d) 서열번호 71의 아미노산 서열로 구성된 결합 단위 VL2; 또는 상기 결합 단위 VL2에서 적어도 하나의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 이의 변이체;

[0239] (e) 서열번호 78의 아미노산 서열로 구성된 결합 단위 VH2; 또는 상기 결합 단위 VH2에서 적어도 하나의 아미노

산 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 이의 변이체; 및

- [0240] (f) 서열번호 94의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 CH3 도메인을 가지는 Fc 영역을 포함하는, 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질.
- [0241] 11. 항목 10에 있어서, 상기 결합 단백질은 인간 IL-2R β 에 대해 $1.0 \leq 1 \times 10^{-7}$ M의 해리상수(K_D)를 가지고 인간 IL-2R γ 에 대해 7.98×10^{-8} M의 해리상수(K_D)를 가지는, 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질.
- [0242] 12. 항목 4 내지 7 중 어느 한 항목에 있어서,
- [0243] (i) 제1 IL-2R β 결합 폴리펩티드:
- [0244] (a) 서열번호 9의 아미노산 서열로 구성된 결합 단위 VL1; 또는 상기 결합 단위 VL1에서 적어도 하나의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 이의 변이체;
- [0245] (b) 서열번호 43의 아미노산 서열로 구성된 결합 단위 VH1; 또는 상기 결합 단위 VH1에서 적어도 하나의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 이의 변이체;
- [0246] (c) 서열번호 92의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 CH3 도메인을 가지는 Fc 영역, 및
- [0247] (ii) 제2 IL-2R γ 결합 폴리펩티드:
- [0248] (d) 서열번호 67의 아미노산 서열로 구성된 결합 단위 VL2; 또는 상기 결합 단위 VL2에서 적어도 하나의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 이의 변이체;
- [0249] (e) 서열번호 76의 아미노산 서열로 구성된 결합 단위 VH2; 또는 상기 결합 단위 VH2에서 적어도 하나의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 이의 변이체; 및
- [0250] (f) 서열번호 94의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 CH3 도메인을 가지는 Fc 영역을 포함하는, 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질.
- [0251] 13. 항목 12에 있어서, 상기 결합 단백질은 인간 IL-2R β 에 대해 $1.8 \leq 1 \times 10^{-7}$ M의 해리상수(K_D)를 가지고 인간 IL-2R γ 에 대해 7.87×10^{-8} M의 해리상수(K_D)를 가지는, 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질.
- [0252] 14. 항목 4 내지 7 중 어느 한 항목에 있어서,
- [0253] (i) 제1 IL-2R β 결합 폴리펩티드:
- [0254] (a) 서열번호 13 아미노산 서열로 구성된 결합 단위 VL1; 또는 상기 결합 단위 VL1에서 적어도 하나의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 이의 변이체;
- [0255] (b) 서열번호 47 아미노산 서열로 구성된 결합 단위 VH1; 또는 상기 결합 단위 VH1에서 적어도 하나의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 이의 변이체;
- [0256] (c) 서열번호 92의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 CH3 도메인을 가지는 Fc 영역, 및
- [0257] (ii) 제2 IL-2R γ 결합 폴리펩티드:
- [0258] (d) 서열번호 67의 아미노산 서열로 구성된 결합 단위 VL2; 또는 상기 결합 단위 VL2에서 적어도 하나의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 이의 변이체;
- [0259] (e) 서열번호 76의 아미노산 서열로 구성된 결합 단위 VH2; 또는 상기 결합 단위 VH2에서 적어도 하나의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 이의 변이체; 및
- [0260] (f) 서열번호 94의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 CH3 도메인을 가지는 Fc 영역을 포함하는, 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질.
- [0261] 15. 항목 14에 있어서, 상기 결합 단백질은 인간 IL-2R β 에 대해 1.28×10^{-7} M의 해리상수(K_D)를 가지고 인간 IL-2R γ 에 대해 3.37×10^{-7} M의 해리상수(K_D)를 가지는, 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질.

- [0262] 16. 항목 1 내지 15 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 IL-2R은 인간 또는 유인원의 IL-2R인, 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질.
- [0263] 17. 항목 1 내지 16 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 항원 결합 단백질은 온전히 인간의 것인, 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질.
- [0264] 18. 항목 1 내지 17 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 항원 결합 단백질은 면역부착분자, 영상제, 치료제 및 세포독성제로 이루어진 군으로부터 선택되는 작용제를 추가로 포함하는, 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질.
- [0265] 19. 항목 18에 있어서, 상기 작용제는 방사성 표지, 효소, 형광 표지, 발광성 표지, 생발광성 표지, 자기적 표지 및 비오틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 영상제인, 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질.
- [0266] 20. 항목 18에 있어서, 상기 작용제는 항대사물질, 알킬화제, 항생제, 항바이러스제, 성장인자, 사이토카인, 항혈관형성제, 항분열제, 안트라사이클린, 독소 및 세포사멸제로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료제 또는 세포독성제인, 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질.
- [0267] 21. 항목 1 내지 20 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 결합 단백질은 IL-2R의 작용제인, 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질.
- [0268] 22. 개체에서 감염성 질환 또는 암을 치료하는 방법으로서,
- [0269] 항목 1 내지 21 중 어느 한 항목의 단리된 항원 결합 단백질을 이러한 치료가 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0270] 23. 항목 22에서 있어서, 상기 암은 흑색종, 신장암 또는 방광암인, 방법.
- [0271] 24. 감염성 질환 또는 암 치료용 약물 제조에 있어서,
- [0272] 항목 1 내지 21 중 어느 한 항목의 단리된 항원 결합 단백질의 용도.
- [0273] 25. 항목 24에 있어서, 상기 암은 흑색종, 신장암 또는 방광암인, 용도.
- [0274] 26. 항목 1 내지 21 중 어느 한 항목의 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물.
- [0275] 27. 항목 26에 있어서, 하나 이상의 치료제를 추가로 포함하는, 조성물.
- [0276] 28. 항목 27에 있어서, 상기 하나 이상의 치료제는 항생제, 항바이러스제, 항진균제, 화학요법제, 백신, 입양 세포 요법제, 면역 관문 저해제 또는 항체 치료제로부터 선택된 것인, 조성물.
- [0277] 29. 항목 1 내지 21 중 어느 한 항목의 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질을 생산할 수 있는 단리된 세포주.
- [0278] 30. 항목 1 내지 21 중 어느 한 항목의 단리된 IL-2R 이중 특이적 항원 결합 단백질을 사용 설명서와 함께 포함하는 키트.
- [0279] 설명
- [0280] 본 발명은 우선적으로 높은 친화력의 IL-2R α - β - γ 를 발현하는 세포가 아닌 중간 친화력의 IL-2R β - γ 를 발현하는 세포를 자극할 수 있는 인터루킨-2 수용체(IL-2R) β 및 γ 체인에 대한 특이성을 갖는 이중 특이적 항체의 뉴클레오티드 및 아미노산 서열을 포함한다.
- [0281] 본 발명은 항 IL-2R β (CD122) 및 항 γ_c (CD132) 특이성을 보유하는 이중 특이적 항체(또는 이중 기능성 단백질)에 의한 β - γ_c 성분의 이중이량화를 통해 수용체 활성화가 달성되는 IL-2R α 비의존성 IL-2R 작용제의 설계를 기술한다. 이러한 분자의 사용은 높은 친화력의 α - β - γ_c IL-2R을 발현하는 세포를 우선적으로 및 고도로 활성화시키지 않고 면역 세포, 특히 T 세포의 활성화에 의해 원하는 면역 자극을 전달할 수 있다. 이러한 분자는 백신 보조제로서 유용할 것이다.
- [0282] IL-2R β (CD122) 또는 IL-2R γ_c (CD132)에 결합하는 2개의 온전한 인간 단일클론항체에 대한 단리된 뉴클레오티드 및 아미노산 서열이 기재되어 있다.

- [0283] IL-2R β 및 IL-2R γ_c 에 대한 1가 특이성을 나타내는 조작된 항체의 뉴클레오티드 및 아미노산 서열이 기재되어 있다.
- [0284] 상기 단리된 단일클론항체로부터 유래하고 IL-2R β 및 IL-2R γ_c 모두에 결합할 수 있는 가변 도메인을 함유하는 이중 특이적 항체 구축물이 기재되어 있다.
- [0285] 상기 단리된 단일클론항체의 서열로부터 유래된 IL-2R β 및 IL-2R γ_c 결합 도메인을 함유하는 이중 기능성 단백질이 기재되어 있다.
- [0286] IL-2R β / γ_c 에 결합하고 STAT5 및/또는 Akt의 인산화를 유발하는 항체 또는 이중 기능성 단백질이 기재되어 있다.
- [0287] IL-2R β / γ_c 에 결합하고 IL-2R α / β / γ_c (CD25)에는 더 높은 친화성으로 결합하지 않는 항체 또는 이중 기능성 단백질이 기재되어 있다.
- [0288] IL-2R β / γ_c 에 효현적으로(agonistically) 결합하고 세포 내 신호전달을 유발하는, 및 세포 내 신호전달을 유발하지 않고 IL-2R α / β / γ_c (CD25)에 길항적으로 결합하는 항체 또는 이중 기능성 단백질이 기재되어 있다.
- [0289] 암 또는 감염성 질환의 치료에서 이들 분자를 단독으로 또는 항암제 또는 항염증제와 함께 사용하는 것이 기재되어 있다.
- [0290] 항체
- [0291] 본 발명에 따른 항체는 바람직하게 CD122(인터루킨 2 수용체 β (IL-2R β)) 및/또는 공통 γ 체인(γ_c)에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체/단편은 인간 CD122 및/또는 인간 γ_c 에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체/단편은 비인간 영장류 CD122 및/또는 비인간 영장류 γ_c 에 결합한다.
- [0292] "항체"는 단편 또는 이의 유도체, 또는 합성 항체 또는 합성 항체 단편을 포함한다. 본 발명에 따른 항체는 단리된 형태로 제공될 수 있다.
- [0293] 단일클론항체 기술과 관련하여 오늘날의 기술을 고려할 때, 항체는 대부분의 항원에 대해 제조될 수 있다. 항원 결합 영역은 항체 (예를 들어, Fab 단편) 또는 합성 항체 단편 (예를 들어, 단일 체인 Fv 단편 [ScFv])의 일부일 수 있다. 선택된 항원에 적합한 단일클론항체는 공지된 기술, 예를 들어, 문헌 ["Monoclonal Antibodies: A manual of techniques", H Zola (CRC Press, 1988) 및 "Monoclonal Hybridoma Antibodies: Techniques and Applications", JGR Hurrell (CRC Press, 1982)]에 개시된 기술에 의해 제조될 수 있다. 키메라 항체는 Neuberger et al (1988, 8th International Biotechnology Symposium Part 2, 792-799)에 논의되어 있다.
- [0294] 단일클론항체(mAb)는 본 발명의 방법에 유용하며, 항원상의 단일 에피토프를 특이적으로 표적하는 동질 항체 집단이다.
- [0295] Fab 및 Fab2 단편과 같은 항체의 항원 결합 단편은 또한 유전적으로 조작된 항체 및 항체 단편처럼 사용/제공될 수 있다. 항체의 가변 중(VH) 및 가변 경(VL) 도메인은 항원인식에 관여하는데, 이는 초기 프로테아제 분해 실험에 의해 최초로 인정된 사실이다. 추가 확인은 설치류 항체의 "인간화"에 의해 발견되었다. 설치류 유래의 가변 도메인은 인간 유래의 불변 도메인에 융합되어 결과로 생기는 항체가 설치류 부모 항체의 항원 특이성을 유지할 수 있다 (Morrison et al (1984) Proc. Natl. Acad. Sd. USA 81, 6851-6855).
- [0296] 항원 특이성은 가변 도메인에 의해 부여되고 불변 도메인과는 독립적이라는 사실은, 하나 이상의 가변 도메인을 함유하는 모든 항체 단편의 박테리아 발현을 포함하는 실험으로부터 공지되어 있다. 이들 분자는 Fab 유사 분자 (Better et al (1988) Science 240, 1041); Fv 분자 (Skerra et al (1988) Science 240, 1038); V_H 및 V_L 파트너 도메인이 유연한 올리고펩티드를 통해 연결된 단쇄 Fv(ScFv) 분자 (Bird et al (1988) Science 242, 423; Huston et al (1988) Proc. Natl. Acad. Sd. USA 85, 5879) 및 단리된 V 도메인을 포함하는 단일 도메인 항체 (dAb) (Ward et al (1989) Nature 341, 544)를 포함한다. 그들의 특이성 결합 부위를 보유하는 항체 단편의 합성과 관련된 기술에 대한 일반적인 검토는 문헌 [Winter & Milstein (1991) Nature 349, 293-299]에서 찾을 수 있다.
- [0297] "ScFv 분자"는 V_H 및 V_L 파트너 도메인이 예를 들어 유연한 올리고펩티드에 의해 공유결합된 분자를 의미한다.

- [0298] Fab, Fv, ScFv 및 dAb 항체 단편은 모두 대장균에서 발현 및 분비될 수 있어 상기 단편의 다량 생산을 용이하게 할 수 있다.
- [0299] 전체 항체 및 $F(ab')_2$ 단편은 "2가"이다. "2가"는 상기 항체 및 $F(ab')_2$ 단편이 2개의 항원 결합부위를 갖는 것을 의미한다. 대조적으로, Fab, Fv, ScFv 및 dAb 단편은 단 하나의 항원 결합부위를 갖는 1가이다.
- [0300] 본 발명은 CD122 및 γc 에 결합 할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시형태에서, 항체/단편은 이중 특이적 항체 또는 이중 특이적 항원 결합 단편이다. 일부 실시형태에서, 이중 특이적 항체 또는 이중 특이적 항원 결합 단편은 분리된 것일 수 있다.
- [0301] 일부 실시형태에서, 상기 이중 특이적 항체 및 이중 특이적 항원 결합 단편은 CD122에 결합할 수 있는 항체/단편(예를 들어, 본 발명에 기재된 항체/단편)을 포함한다.
- [0302] 일부 실시형태에서, 이중 특이적 항체 및 이중 특이적 항원 결합 단편은 γc 에 결합 할 수 있는 항체/단편(예를 들어, 본 발명에 기재된 항체/단편)을 포함한다.
- [0303] 일부 실시형태에서, 이중 특이적 항체/단편은 CD122에 결합할 수 있는 항체/단편 및 다른 표적 단백질에 결합할 수 있는 항체/단편을 포함한다.
- [0304] 일부 실시형태에서, 이중 특이적 항체/단편은 γc 에 결합 할 수 있는 항체/단편 및 다른 표적 단백질에 결합할 수 있는 항체/단편을 포함한다.
- [0305] 다른 표적 단백질에 결합할 수 있는 항원 결합 단편은 CD122 또는 γc 이외의 다른 단백질에 결합할 수 있다.
- [0306] 본 발명의 한 양태에서, γc 에는 결합하나 CD122에는 결합하지 않는 이중 특이적 항체가 제공된다.
- [0307] 본 발명에 따른 이중 특이적 항체/단편의 항원 결합 단편은 항원에 결합할 수 있는 폴리펩티드의 임의의 단편일 수 있다.
- [0308] 일부 실시형태에서, 항원 결합 단편은 항체 또는 항원 결합 단편의 항원 결합 영역을 정의하는, 적어도 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(CDR) (즉, LC-CDR1, LC-CDR2 및 LC-CDR3) 및 3개의 중쇄 CDR (즉, HC-CDR1, HC-CDR2 및 HC-CDR3)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원 결합 단편은 항체 또는 항원 결합 단편의 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원 결합 단편은 항체 또는 항원 결합 단편의 경쇄 폴리펩티드 및 중쇄 폴리펩티드를 포함할 수 있다.
- [0309] 본 발명에 따른 이중 특이적 항체 및 단편은, 그 전체가 참조로서 본원에 포함되는, 문헌 [KontermannMAbs 2012, 4(2): 182-197]에 기술된 바와 같은 임의의 적합한 형식으로 제공될 수 있다. 예를 들어, 이중 특이적 항체 또는 이중 특이적 항원 결합 단편은 이중 특이적 항체 접합체 (예컨대, IgG2, $F(ab')_2$ 또는 CovX체), 이중 특이적 IgG 또는 IgG 유사 분자 (예컨대, IgG, scFv₄-Ig, IgG-scFv, scFv-IgG, DVD-Ig, IgG-sVD, sVD-IgG, 2 인(in) 1-IgG, mAb² 또는 Tandemab common LC), 비대칭 이중 특이적 IgG 또는 IgG 유사 분자 (예컨대, kih IgG, kih IgG common LC, CrossMab, kih IgG-scFab, mAb-Fv, 전하쌍 또는 SEED-바디), 소형 이중 특이적 항체 분자 (예컨대, 디아바디 (Diabody; Db), dsDb, DART, scDb, tandAbs, 텐덤 scFv (taFv), 텐덤 dAb/VHH, 트리플 바디, 트리플 헤드, Fab-scFv 또는 $F(ab')_2$ -scFv₂), 이중 특이적 Fc 및 C_H3 융합 단백질 (예컨대, taFv-Fc, 디-디아바디, scDb-C_H3, scFv-Fc-scFv, HCAb-VHH, scFv-kih-Fc 또는 scFv-kih-C_H3) 또는 이중 특이적 융합 단백질 (예컨대, scFv₂-알부민, scDb-알부민, taFv-독소, DNL-Fab₃, DNL-Fab₄-IgG, DNL-Fab₄-IgG-사이토카인₂)일 수 있다. 특히, 문헌 [KontermannMAbs 2012, 4(2): 182-19]의 도2를 참조한다.
- [0310] 일부 실시형태에서, 상이한 항원에 대한 특이적 결합을 각각 나타내는 2개의 scFv는, 예를 들어 도 25a 우측에 도시된 바와 같이, 링커에 의해 연결되는 scFv 이량체 형태가 바람직하다.
- [0311] 링커는 2 내지 50개의 아미노산, 5 내지 50개의 아미노산, 5 내지 40개의 아미노산, 5 내지 30개의 아미노산, 5 내지 20개의 아미노산 또는 5 내지 10개의 아미노산과 같은 임의의 바람직한 길이의 아미노산 서열일 수 있다.
- [0312] 당업자는 본 발명에 따른 이중 특이적 항체 및 이중 특이적 항원 결합 단편을 설계하고 제조할 수 있다. 이중 특이적 항체를 생산하는 방법은, 예를 들어 전체가 참조로서 본원에 포함된 문헌 [Segal and Bast, 2001. Production of Bispecific Antibodies. CurrentProtocols in Immunology. 14:IV:2.13:2.13.1- 2.13.16]에 기술된 바와 같이, 예컨대, 환원성 이황화 또는 비-환원성 티오에테르 결합을 갖는, 항체 또는 항체 단편의 화학

적 가교결합을 포함한다. 예를 들어, N-석시니미딜-3-(2-페리딜디티오)-프로피오네이트(SPDP)는 이황화-연결된 이중 특이적 F(ab)₂ 항체를 생성하기 위해, 예컨대 힌지 영역 SH- 기를 통해 Fab 단편을 화학적으로 가교 결합시키는 데 사용될 수 있다.

[0313] 이중 특이적 항체를 생산하는 다른 방법은, 예를 들어 문헌 [D. M. and Bast, B. J. 2001. Production of Bispecific Antibodies. Current Protocols in Immunology. 14:IV:2.13:2.13.1-2.13.16]에 기술된 바와 같이, 이중 특이적 항체를 스크리닝할 수 있는 쿼드로마(quadroma) 세포를 생산하기 위해, 항체-생산 하이브리도마를, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜과 융합하는 것을 포함한다.

[0314] 본 발명에 따른 이중특이적 항체 및 이중특이적 항원 결합 단편은 또한, 둘 다 그의 전문이 본원에 참조로 포함되는, 예를 들어 문헌 [Antibody Engineering: Methods and Protocols, Second Edition (Humana Press, 2012), at Chapter 40: Production of Bispecific Antibodies: Diabodies and Tandem scFv (Hornig and Faber-Schwarz)] 또는 문헌 [French, How to make Bispecific Antibodies, Methods Mol. Med. 2000; 40: 333-339]에 기술된 바와 같이, 예컨대 항원 결합 분자에 대한 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 구축물로부터의 발현에 의해, 재조합적으로 생산될 수 있다.

[0315] 예를 들어, 2개의 항원 결합 단편을 위한 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 (즉, CD122 또는 γc 에 결합할 수 있는 항원 결합 단편을 위한 경쇄 및 중쇄 가변 도메인, 및 다른 표적 단백질에 결합할 수 있는 항원 결합 단편을 위한 경쇄 및 중쇄 가변 도메인)을 코딩하고, 항원 결합 단편들 사이의 적합한 링커 또는 이량체화 도메인을 코딩하는 서열을 포함하는 DNA 구축물이 분자 클로닝 기법에 의해 제조될 수 있다. 그 후에 재조합 이중특이적 항체가 적합한 숙주 세포 (예컨대, 포유류 숙주 세포)에서 구축물의 (예컨대, 시험관 내) 발현에 의해 생산될 수 있고, 이어서 발현된 재조합 이중특이적 항체는 선택적으로 정제될 수 있다.

[0316] 항체는, 비변형된 부모 항체와 비교하여 항원에 대한 항체의 친화력이 개선된 변형된 항체가 생성되는 친화력 성숙화 공정에 의해 생성될 수 있다. 친화력 성숙 항체는 당해 기술 분야, 예를 들어 문헌 [Marks et al., Rio/Technology 10: 779-783 (1992); Barbas et al. Proc Natl. Acad. Sci. USA 91: 3809-3813 (1994); Schier et al. Gene 169: 147-155 (1995); Yelton et al. J. Immunol. 155: 1994-2004 (1995); Jackson et al., J. Immunol. 154(7): 331 0-15 9 (1995); 및 Hawkins et al, J. Mol. Biol. 226: 889-896 (1992)]에 공지된 절차에 의해 생산될 수 있다.

[0317] 본 발명에 따른 항체는 CD122 및/또는 γc 에 특이적인 결합을 나타낼 수 있다.

[0318] 표적 분자에 특이적으로 결합하는 항체는 바람직하게는 다른 표적에 결합하는 것보다 더 큰 친화력 및/또는 더 긴 지속 기간으로 표적에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 제1형 사이토카인 수용체 패밀리의 하나 이상의 구성원에 대해서보다 CD122 및/또는 γc 에 더 큰 친화력으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 비관련 표적에 대한 항체의 결합 정도는, 예컨대 ELISA, SPR, 바이오층 간섭법(biolayer interferometry) 또는 방사면역검정(RIA)에 의해 측정되는 바와 같이, 표적에 대한 항체 결합의 약 10% 미만이다. 대안적으로, 결합 특이성을 본 발명의 항 CD122 및/또는 γc 항체가 다른 표적 분자를 향한 항체의 K_d 보다 더 큰 크기의 적어도 0.1 차수 (즉, 0.1×10^n , 여기서 n은 크기의 차수를 나타내는 정수임)로 CD122 및/또는 γc 에 결합하는 결합 친화력의 측면에서 반영될 수 있다. 이는 선택적으로 적어도 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.5 또는 2.0 중 하나일 수 있다.

[0319] 표적에 대한 항체의 결합 친화력은 종종 해리상수(dissociation constant: K_d)의 측면에서 기재된다. 결합 친화력은 당해 기술 분야에 공지된 방법, 예컨대 ELISA, 표면 플라즈몬 공명(SPR; 예를 들어, 문헌 [Hearty et al., Methods Mol Biol (2012) 907 : 411-442] 참조), 바이오층 간섭법 (문헌 [Lad et al., (2015) J Biomol Screen 20(4): 498-507] 참조) 또는 항체 및 항원 분자의 Fab 버전으로 수행된 방사선표지 항원 결합 검사(RIA)에 의해 측정될 수 있다.

[0320] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따른 항체는 $\leq 1 \times 10^{-6} M$, $\leq 7.5 \times 10^{-7} M$, $\leq 5 \times 10^{-7} M$, $\leq 4.5 \times 10^{-7} M$, $\leq 4 \times 10^{-7} M$, $\leq 5 \times 10^{-7} M$, $\leq 4.5 \times 10^{-7} M$, $\leq 3 \times 10^{-7} M$, $\leq 3.5 \times 10^{-7} M$, $\leq 3 \times 10^{-7} M$, $\leq 2.5 \times 10^{-7} M$, $\leq 2 \times 10^{-7} M$, $\leq 1.9 \times 10^{-7} M$, $\leq 1.8 \times 10^{-7} M$, $\leq 1.7 \times 10^{-7} M$, $\leq 1.6 \times 10^{-7} M$, $\leq 1.5 \times 10^{-7} M$, $\leq 1.4 \times 10^{-7} M$, $\leq 1.3 \times 10^{-7} M$, $\leq 1.2 \times 10^{-7} M$, $\leq 1.1 \times 10^{-7} M$, $\leq 1 \times 10^{-7} M$, $\leq 1 \times 10^{-7} M$, $\leq 8 \times 10^{-8} M$, $\leq 6 \times 10^{-8} M$, $\leq 4 \times 10^{-8} M$, or $\leq 2 \times 10^{-8} M$ 중

하나인, CD122에 대한 해리상수(K_D)를 가진다.

[0321] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따른 항체는 $\leq 10 \times 10^{-7} M$, $\leq 7.5 \times 10^{-7} M$, $\leq 5 \times 10^{-7} M$, $\leq 2.5 \times 10^{-7} M$, $\leq 1 \times 10^{-7} M$, $\leq 9.5 \times 10^{-8} M$, $\leq 9 \times 10^{-8} M$, $\leq 8.5 \times 10^{-8} M$, $\leq 8 \times 10^{-8} M$, $\leq 7.5 \times 10^{-8} M$, $\leq 7 \times 10^{-8} M$, $\leq 6.5 \times 10^{-8} M$, $\leq 6 \times 10^{-8} M$, $\leq 5.5 \times 10^{-8} M$, $\leq 5 \times 10^{-8} M$, $\leq 4.5 \times 10^{-8} M$, $\leq 4 \times 10^{-8} M$, $\leq 3.5 \times 10^{-8} M$, $\leq 3 \times 10^{-8} M$, $\leq 2.5 \times 10^{-8} M$, $\leq 2 \times 10^{-8} M$, $\leq 1.5 \times 10^{-8} M$, $\leq 1 \times 10^{-8} M$, $\leq 8 \times 10^{-9} M$, $\leq 6 \times 10^{-9} M$, $\leq 4 \times 10^{-9} M$ or $\leq 2 \times 10^{-9} M$ 중 하나인, γc 에 대한 K_D 를 가진다.

[0322] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따른 항체는 $\leq 1 \times 10^{-6} M$, $\leq 7.5 \times 10^{-7} M$, $\leq 5 \times 10^{-7} M$, $\leq 4.5 \times 10^{-7} M$, $\leq 4 \times 10^{-7} M$, $\leq 5 \times 10^{-7} M$, $\leq 4.5 \times 10^{-7} M$, $\leq 3 \times 10^{-7} M$, $\leq 3.5 \times 10^{-7} M$, $\leq 3 \times 10^{-7} M$, $\leq 2.5 \times 10^{-7} M$, $\leq 2 \times 10^{-7} M$, $\leq 1.9 \times 10^{-7} M$, $\leq 1.8 \times 10^{-7} M$, $\leq 1.7 \times 10^{-7} M$, $\leq 1.6 \times 10^{-7} M$, $\leq 1.5 \times 10^{-7} M$, $\leq 1.4 \times 10^{-7} M$, $\leq 1.3 \times 10^{-7} M$, $\leq 1.2 \times 10^{-7} M$, $\leq 1.1 \times 10^{-7} M$, $\leq 1 \times 10^{-7} M$, $\leq 8 \times 10^{-8} M$, $\leq 6 \times 10^{-8} M$, $\leq 4 \times 10^{-8} M$, or $\leq 2 \times 10^{-8} M$ 중 하나인, CD122에 대한 K_D 및 $\leq 10 \times 10^{-7} M$, $\leq 7.5 \times 10^{-7} M$, $\leq 5 \times 10^{-7} M$, $\leq 2.5 \times 10^{-7} M$, $\leq 1 \times 10^{-7} M$, $\leq 9.5 \times 10^{-8} M$, $\leq 9 \times 10^{-8} M$, $\leq 8.5 \times 10^{-8} M$, $\leq 8 \times 10^{-8} M$, $\leq 7.5 \times 10^{-8} M$, $\leq 7 \times 10^{-8} M$, $\leq 6.5 \times 10^{-8} M$, $\leq 6 \times 10^{-8} M$, $\leq 5.5 \times 10^{-8} M$, $\leq 5 \times 10^{-8} M$, $\leq 4.5 \times 10^{-8} M$, $\leq 4 \times 10^{-8} M$, $\leq 3.5 \times 10^{-8} M$, $\leq 3 \times 10^{-8} M$, $\leq 2.5 \times 10^{-8} M$, $\leq 2 \times 10^{-8} M$, $\leq 1.5 \times 10^{-8} M$, $\leq 1 \times 10^{-8} M$, $\leq 8 \times 10^{-9} M$, $\leq 6 \times 10^{-9} M$, $\leq 4 \times 10^{-9} M$ or $\leq 2 \times 10^{-9} M$ 중 하나인, γc 에 대한 K_D 를 가진다.

[0323] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따른 항체는 CD122 및/또는 γc 를 발현하는 세포의 세포 표면에서 발현되는 CD122 및/또는 γc 에 결합한다. 이러한 결합은 항체와 인큐베이션된 PBMC 또는 CD122 및/또는 γc 를 발현하는 구축물로 형질주입된 세포에 대한 항체의 결합 분석 및 항체 결합의 차후 분석, 예컨대 유동 세포 계측법에 의해 분석될 수 있다.

[0324] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따른 항체는 CD122 및/또는 γc 를 포함하는 수용체를 통한 신호전달에 의해 활성화되는 하나 이상의 신호전달 경로의 작용제(예컨대, IL-2 수용체 및/또는 IL-15 수용체)이다. 일부 실시형태에서, 항체는 CD122 및/또는 γc 를 포함하는 하나 이상의 면역 수용체 복합체(예컨대, IL-2 수용체 및/또는 IL-15 수용체)를 통해 신호전달을 자극할 수 있다.

[0325] 일부 실시형태에서, 항체는 IL-2 수용체 작용제이다. 따라서 일부 실시형태에서, 항체는 IL-2/IL-2 수용체 매개 신호전달 및 관련 기능을 활성화시킬 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 항체는 IL-2 수용체를 발현하는 세포의 세포 분열/증식/생존을 촉진할 수 있다.

[0326] 일부 실시형태에서, 항체는 IL-15 수용체 작용제이다. 따라서 일부 실시형태에서, 항체는 IL-15/IL-15 수용체 매개 신호전달 및 관련 기능을 활성화시킬 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 항체는 IL-15 수용체를 발현하는 세포의 세포 분열/증식/생존을 촉진할 수 있다.

[0327] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따른 이중 특이적 항체는 CD25를 추가로 포함하는 수용체와 비교하여 CD122 및 γc 를 포함하는 또는 이들로 구성된 수용체를 우선적으로 (예를 들어, 보다 높은 친화력 및/또는 특이성으로) 결합할 수 있다. 이중 특이적 항체는 CD122 및 γc 를 포함하거나 이들로 구성되지만 CD25를 추가로 포함하지 않는 수용체 (또는 수용체를 발현하는 세포)를 우선적으로 자극할 수 있다.

[0328] 일부 실시형태에서, CD122 및 γc 에 결합하는 본 발명에 따른 이중 특이적 항체는 바람직하게 공통 감마 체인을 가지며 CD122는 함유하지 않는 수용체, 예를 들어 IL-2R 및 IL-15R 이외의 수용체에 결합하는 리간드의 현저한 저해를 나타내지 않는다. 예를 들어, 본 발명에 따른 이중 특이적 항체는 γc 는 포함하나 CD122를 포함하지 않는 수용체에 비해 CD122 및 γc 모두를 포함하는 수용체에 특이적일 수 있다.

[0329] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따른 항체는 다음 세포 내 신호전달 경로 중 하나 이상을 통해 CD122: γc 매개 신호전달을 자극할 수 있다: STAT5, Akt, ERK. STAT5, Akt, ERK 세포 내 신호전달 경로를 통한 신호전달은 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어, 항체로 CD122 및/또는 γc 를 발현하는 세포를 자극한 후에 인산화된 STAT5, 인산화된 Akt 및 임의로 인산화된 ERK의 겸출에 의해 분석될 수 있다.

[0330] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따른 항체는 IL-2보다 Treg 세포에서 덜 강력한 세포 내 신호전달 자극제이다.

예를 들어, 항체로의 처리는 IL-2로의 처리에 비해 STAT5의 인산화가 적어질 수 있다.

- [0331] 일부 실시형태에서, 항체는 시험관 내 및/또는 생체 내에서 면역 세포의 증식을 자극할 수 있다. 증식의 촉진은 세포 집단의 증대를 이루는 데 효과적인, 증식이 자극되는 세포 유형의 수를 증가시킨다. 예를 들어, 항체는 시험관 내 또는 생체 내에서 백혈구의 증식 및/또는 증대를 자극하는 데 유용하며, 바람직하게는 상응하는 양의 IL-2의 효과와 비교할 때 감소된 독성을 나타낸다.
- [0332] 일부 실시형태에서, 항체는 IL-2 의존성 세포의 증식을 자극할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 CD3+ T 세포 (예를 들어, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포) 및/또는 NK 세포의 증식을 자극할 수 있다.
- [0333] 항체가 세포의 증식을 자극할 수 있는지 여부는 예를 들어 자극 전후의 주어진 세포 유형의 수 분석 및/또는 다른 분석법, 예를 들어 티미딘 병합(thymidine incorporation), CFSE 희석 (예컨대, 문헌 [Anthony et al., 2012 Cells 1:127-140]에 설명된 대로), 알라미 블루 신호 등과 같은 당해 분야에 공지된 방법으로 시험관 내에서 분석될 수 있다.
- [0334] 일부 실시형태에서, 본 발명에 따른 항체는 비인간 영장류 (예컨대, 사이노몰구스 원숭이) CD122 및/또는 γc에 결합할 수 있다. 항체는 인간 및 비인간 영장류 CD122 및/또는 γc에 대해 교차 반응적일 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 항체는 비인간 영장류 (예컨대, 사이노몰구스 원숭이) CD122 및 γc를 발현하는 세포에서 IL-2/IL-2 수용체 및/또는 IL-15/IL-15 수용체 매개 신호전달을 자극할 수 있다.
- [0335] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 CD3+ T 세포의 증식을 자극할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 CD4+ T 세포의 증식을 자극할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 CD8+ T 세포의 증식을 자극할 수 있다.
- [0336] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 CD4+ T 세포 대 CD4+ T 세포의 비율을 증가시킬 수 있다. 즉, 일부 실시형태에서, CD8+ T 세포 및 CD4+ T 세포를 포함하는 세포 집단의 자극 (예를 들어, 시험관 내 또는 생체 내) 후에, CD8+ T 대 CD4+ T 세포의 비율은 자극 전과 비교하여 더 높을 수 있다.
- [0337] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 CD4+FoxP3+ 세포 (즉, Treg)의 증식의 강력한 자극제는 아니다. 일부 실시형태에서, 항체는 Treg의 증식을 자극하지 않는다.
- [0338] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 IL-2보다 Treg의 증식을 적게 자극한다. 즉, 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 IL-2보다 Treg의 증식의 덜 강력한 작용제이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 주어진 분석에서 동등한 농도의 IL-2로의 처리에 의해 자극된 Treg의 증식 수준보다 1 배 이하, 0.8 배 이하, 0.6 배 이하, 0.4 배 이하, 0.2 배 이하, 0.1 배 이하의 정도로 Treg의 증식을 자극한다.
- [0339] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 중심 기억 CD8+ T 세포 및 미경험 CD8+ T 세포 집단에 비해 CD8+ T 세포의 효과기 기억 서브세트의 증식을 우선적으로 자극한다.
- [0340] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 주어진 분석에서 IL-2보다 효과기 기억 CD8+ T 세포의 증식을 동등한 농도에서 더 크게 자극한다.
- [0341] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 항원 특이성 T 세포 (예컨대, 항원 특이성 CD8+ T 세포 및/또는 항원 특이성 CD4+ T 세포)의 증식을 자극할 수 있다. 자극은 시험관 내 또는 생체 내에서 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 항원 특이성 CD8+ 세포독성 T 림프구(CTL)의 증식을 자극할 수 있다. 항원 특이성 T 세포의 증식을 자극하는 세포의 능력은, 예를 들면 실시예 8 및 11에 기재된 바와 같이, 항체의 존재 하에 관심 항원을 나타내는 세포와 함께 인큐베이션 한 T 세포의 증식을 분석함으로써 평가될 수 있다.
- [0342] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 주어진 분석에서 IL-2보다 항원 특이성 T 세포의 증식을 동등한 농도에서 더 크게 자극할 수 있다.
- [0343] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 주어진 분석에서 IL-2보다 항원 특이성 CD8+ T 세포의 증식을 동등한 농도에서 더 크게 자극할 수 있다.
- [0344] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 항원 특이성 CD8+ T 세포 대 CD4+ T 세포의 비율을 증가시킬 수 있다. 이는 시험관 내 또는 생체 내에서 일어날 수 있다. 즉, 일부 실시형태에서, 항원 특이성 CD8+ T 세포 및 CD4+ T 세포를 포함하는 세포 집단의 자극 (예를 들어, 시험관 내) 후, CD8+ T 대 CD4+ T 세포의 비율은 자극 전과 비교하여 자극 후가 더 높다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 주어진 분석에서 항원 특이성 CD8+ T 세포 대 CD4+ T 세포의 비율을 동등한 농도에서 IL-2보다 더 크게 증가시킬 수 있다.

- [0345] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 CD8+ PD1+ T 세포(예컨대, 항원 특이성 CD8+ PD1+ T 세포)의 증식을 자극할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 주어진 분석에서 CD8+ PD1+ T 세포의 증식을 동등한 농도에서 IL-2보다 더 크게 자극할 수 있다.
- [0346] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 CD4+ T 세포의 비율로서 Treg의 비율을 감소시킬 수 있다. 즉, 일부 실시형태에서, 항체로 CD4+ T 세포 집단을 처리한 후, Treg 인 CD4+ T 세포의 백분율이 감소된다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 주어진 분석에서 CD4+ T 세포의 비율로서의 Treg의 비율을 동등한 농도에서 IL-2보다 더 크게 감소시킬 수 있다.
- [0347] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 CTL 세포독성을 자극할 수 있다. CTL 세포독성을 자극하는 항체의 능력은 당업자에게 공지된 방법에 의해 측정될 수 있다. 주어진 표적 세포에 대한 T 세포의 세포독성은, 예를 들어 그 전체가 참조로서 본원에 포함된 문헌 [Zaritskaya et al. Expert Rev Vaccines (2011), 9(6):601-616]에 검토된 방법 중 임의의 방법을 사용하여 조사될 수 있다.
- [0348] 일부 실시형태에서, 항체는 생체 내에서 면역 세포의 증식을 자극할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 생체 내에서 CD3+ 세포의 증식을 자극할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 생체 내에서 CD8+ T 세포의 증식을 자극할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 생체 내에서 CD4+ T 세포의 증식을 자극할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 생체 내에서 NK 세포의 증식을 자극할 수 있다.
- [0349] 본 발명의 양태 및 실시형태에서, 원하는 특성을 갖는 세포의 자극 또는 증대는 시험관 내 또는 생체 내에서 일어날 수 있다. 시험관 내 자극 또는 증대는, 개체로의 투여를 포함하는, 원하는 목적을 위해 수집 및 사용될 수 있는 원하는 특성에 대해 농축된 세포 집단을 제공할 수 있다. 생체 내 자극 또는 증대는 예를 들어 질병을 치료하거나 예방할 때, 개체에게 유익한 세포 집단을 강화시킬 수 있다. 생체 내 자극 또는 증대는 보조 효과 또는 작용을 가질 수 있다.
- [0350] 일부 양태에서, 본 발명의 항체는 CD122 결합 항체 클론의 항체/단편을 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4의 항체/단편 또는 P2C4의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_A4의 항체/단편 또는 P2C4_A4의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_B1의 항체/단편 또는 P2C4_B1의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_B5 항체/P2C4_B5 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_C1의 항체/단편 또는 P2C4_C1의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_C7의 항체/단편 또는 P2C4_C7의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_D10의 항체/단편 또는 P2C4_D10의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_E6의 항체/단편 또는 P2C4_E6의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_E7의 항체/단편 또는 P2C4_E7의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_F8의 항체/단편 또는 P2C4_F8의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_C1D10의 항체/단편 또는 P2C4_C1D10의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_FW2의 항체/단편 또는 P2C4_FW2의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2H7의 항체/단편 또는 P2H7의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2D12의 항체/단편 또는 P2D12의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P1G11의 항체/단편 또는 P1G11의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_A9의 항체/단편 또는 P2C4_A9의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_B6의 항체/단편 또는 P2C4_B6의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_E9의 항체/단편 또는 P2C4_E9의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_B8 항체 또는 P2C4_B8 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_B12의 항체/단편 또는 P2C4_B12의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_C12의 항체/단편 또는 P2C4_C12의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_E2의 항체/단편 또는 P2C4_E2의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_E3의 항체/단편 또는 P2C4_E3의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_E8의 항체/단편 또는 P2C4_E8의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_F11의 항체/단편 또는 P2C4_F11의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_G2의 항체/단편 또는 P2C4_G2의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_G11의 항체/단편 또는 P2C4_G11의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_H1의 항체/단편 또는 P2C4_H1의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_H2의 항체/P2C4_H2의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2C4_H3의 항체/단편 또는 P2C4_H3의 변이체를 포함한다.
- [0351] 전 항목의 CD122 결합 항체 클론의 VL 도메인의 아미노산 서열은 Kabat 시스템에 따라 정의된 CDRs와 같이 도 1에 나타냈다. 전 항목의 CD122 결합 항체 클론의 VH 도메인의 아미노산 서열은 Kabat 시스템에 따라 정의된 CDRs와 같이 도 2에 나타냈다. 항체 구축물(링커를 포함)의 전체 아미노산 서열을 도 15에 나타냈고, 코딩 뉴클

레오티드 서열을 도 17에 나타냈다.

- [0352] 본 발명에 따른 항체는 P2C4, P2C4_A4, P2C4_B1, P2C4_B5, P2C4_C1, P2C4_C4, P2C4_C7, P2C4_D10, P2C4_E6, P2C4_E7, P2C4_F8, P2C4_C1D10, P2C4_FW2, P2H7, P2D12, P1G11, P2C4_A9, P2C4_B6, P2C4_E9, P2C4_B9, P2C4_B2, P2C4_C12, P2C4_E2, P2C4_E3, P2C4_E8, P2C4_F11, P2C4_G2, P2C4_G11, P2C4_H1, P2C4_H2 또는 P2C4_H3의 CDR을 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 항체에서, 6개 CDR 서열 중 1개 또는 2개 또는 3개 또는 4개가 변할 수 있다. 변이체는 6개 CDR 서열 중 1개 또는 2개에 1 또는 2개의 아미노산 치환을 가질 수 있다.
- [0353] 본 발명에 따른 항체는 도 1 및 2에 나타낸 하나 이상의 VL 및/또는 VH 아미노산 서열에 높은 퍼센트의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 및/또는 VH 체인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 항체는 CD122에 결합하고, 도 1에 나타난 서열번호 1, 17, 19, 21, 23, 24, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 148, 149, 5, 9 또는 13 중 하나의 VL 체인 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 상동성을 갖는 아미노산 서열을 가지는 VL 체인을 갖는 항체를 포함한다. 본 발명에 따른 항체는 CD122에 결합하고, 도 2에 나타난 서열 번호 35, 51, 53, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 150, 151, 39, 43 또는 47중 하나의 VH 체인 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 상동성을 갖는 아미노산 서열을 가지는 VH 체인을 갖는 항체를 포함한다.
- [0354] 본 발명에 따른 항체는 도 17에 도시된 서열번호 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140 또는 141 중 어느 하나의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열을 갖는 항체 또는 CD122에 결합하는 그의 단편을 포함한다. 본 발명의 항체는 도 17에 나타난 서열번호 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 또는 141 중 어느 하나의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열의 VL 및/또는 VH 도메인 서열을 포함하는 항체를 포함한다.
- [0355] 일부 양태에서, 본 발명의 항체는 γc 결합 항체 클론의 항체/단편을 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P1A3의 항체/단편 또는 P1A3의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P1A3_B3의 항체/단편 또는 P1A3_B3의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P1A3_E8의 항체/단편 또는 P1A3_E8의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P1A3_E9의 항체/단편 또는 P1A3_E9의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P1A3_B4의 항체/단편 또는 P1A3_B4의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P1A3_FW2의 항체/단편 또는 P1A3_FW2의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 클론 P2B9의 항체/단편 또는 P2B9의 변이체를 포함한다.
- [0356] 전 항목의 γc 결합 항체 클론의 VL 도메인의 아미노산 서열은 Kabat 시스템에 따라 정의된 CDR과 같이 도 3에 나타냈다. 전 단락의 γc 결합 항체 클론의 VH 도메인의 아미노산 서열은 Kabat 시스템에 따라 정의된 CDR과 같이 도 4에 나타냈다. 항체 구축물(링커를 포함)의 전체 아미노산 서열을 도 16에 나타냈고, 코딩 뉴클레오티드 서열을 도 18에 나타냈다.
- [0357] 본 발명에 따른 항체는 P1A3, P1A3_B3, P1A3_E8, P1A3_E9, P1A3_B4, P1A3_FW2 또는 P2B9의 CDR을 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 항체에서, 6개 CDR 서열 중 1개 또는 2개 또는 3개 또는 4개가 변할 수 있다. 변이체는 6개 CDR 서열 중 1개 또는 2개에 1 또는 2개의 아미노산 치환을 가질 수 있다.
- [0358] 본 발명에 따른 항체는 도 3 및 4에 나타낸 하나 이상의 VL 및/또는 VH 아미노산 서열에 높은 퍼센트의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 및/또는 VH 체인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 항체는 γc 에 결합하고, 도 3에 나타난 서열번호 67, 152, 71 또는 75 중 하나의 VL 체인 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 상동성을 갖는 아미노산 서열을 가지는 VL 체인을 갖는 항체를 포함한다. 본 발명에 따른 항체는 γc 에 결합하고, 도 4에 나타난 서열번호 76, 153, 78, 82 또는 84중 하나의 VH 체인 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 상동성을 갖는 아미노산 서열을 가지는 VH 체인을 갖는 항체를 포함한다.
- [0359] 본 발명에 따른 항체는 도 18에 도시된 서열번호 142, 143, 144, 145, 146 또는 147 중 어느 하나의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열을 갖는 항체 또는 γc 에 결합하는 그의 단편을 포함한다. 본 발명의 항체는 도 18에 나타난 서열번호 142, 143, 144, 145, 146 또는 147 중 어느 하나의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열의 VL 및/또는 VH 도메인 서열을 포함하는 항체를 포함한다.

- [0360] 일부 양태에서, 본 발명의 항체는 CD122 결합 항체 클론의 항체/단편, 예를 들어 기재된 CD122 결합 항체 클론을 포함하고, 또한 γc 결합 클론, 예를 들어 본원에 기재된 γc 결합 클론을 포함한다.
- [0361] 본 발명에 개시된 경쇄 및 중쇄 CDR은 또한 다수의 상이한 프레임워크 영역과 관련하여 특히 유용할 수 있다. 따라서, LC-CDR1-3 또는 HC-CDR1-3을 갖는 경쇄 및/또는 중쇄는 다른 프레임워크 영역을 가질 수 있다. 적합한 프레임워크 영역은 당업계에 잘 공지되어 있으며, 예로, 그 전체가 참조로서 본원에 포함된 문헌 [M. Lefranc & G. Lefranc (2001) "The Immunoglobulin FactsBook", Academic Press]에 기재되어 있다.
- [0362] 본 발명에 따른 항체는 검출 가능하게 표지되거나 또는 적어도 검출될 수 있다. 예를 들어, 항체는 방사성 원자 또는 착색된 분자 또는 형광 분자 또는 임의의 다른 방법으로 용이하게 검출될 수 있는 분자로 표지될 수 있다. 적합한 검출 가능한 분자는 형광 단백질, 루시퍼라제, 효소 기질 및 방사성 표지를 포함한다. 결합 모이어티는 검출 가능한 표지로 직접 표지될 수 있거나 간접적으로 표지될 수 있다. 예를 들어, 결합 모이어티는 자체 표지된 다른 항체에 의해 검출될 수 있는 비표지된 항체일 수 있다. 다르게는, 제2 항체는 바이오팁에 결합될 수 있고, 표지된 스트렙타비딘의 바이오팁에 대한 결합은 제1 항체를 간접적으로 표지하는 데 사용된다.
- [0363] 키메라 항원 수용체
- [0364] 본 발명은 CD122 및/또는 γc 에 결합할 수 있는 키메라 항원 수용체(CAR)을 제공한다. 상기 CAR는 본 발명에 따른 하나 이상의 항원 결합 단편 또는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0365] 키메라 항원 수용체는 항원 결합 및 T 세포 활성화 기능 모두를 제공하는 재조합 수용체이다. CAR 구조 및 조작은, 예를 들어 그 전체가 참조로서 본원에 포함된 문헌 [Dotti et al., Immunol Rev (2014) 257 (1)]에 검토되어 있다.
- [0366] 본 발명에 따른 항원 결합 단편은 키메라 항원 수용체(CAR)의 항원 결합 도메인으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 CAR은 본원에 기재된 항체, 항원 결합 단편 또는 폴리펩티드의 임의의 실시형태에 따른 VL 도메인 및 VH 도메인을 포함한다. 따라서, 본 발명에 따른 CAR에 결합하는 항원은 CD122 및/또는 γc 이다.
- [0367] CAR은 공자극(costimulatory) 리간드, 키메라 공자극 수용체 또는 사이토카인과 결합하여 T 세포 효능, 특이성 및 안전성을 더욱 향상시킬 수 있다 (본 명세서에 참조 문헌으로 인용된 문헌 [Sadelain et al., The basic principles of chimeric antigen receptor (CAR) design. Cancer Discov. 2013 April; 3(4): 388-398. doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0548]).
- [0368] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 CAR을 포함하는 세포를 제공한다. 본 발명에 따른 CAR은 CD122 및/또는 γc 를 발현하는 세포를 표적으로하는 T 세포를 생성하는 데 사용될 수 있다.
- [0369] T 세포 내로의 CAR 조작은 입양 T 세포 요법을 위한 T 세포의 증대 동안 일어나는 것과 같은, 형질도입 및 증대를 위한 시험관 내에서 배양 중에 수행될 수 있다. 형질도입은 다양한 방법을 사용할 수 있지만, 클론 증대 및 T 세포를 유지하는 데 지속적인 CAR 발현을 가능하게 하기 위해서는 안정적인 유전자 전달이 요구된다.
- [0370] CAR은 전형적으로 단일 키메라 단백질에서 항원 결합 도메인을 CD3 제타 체인 또는 Fc γ RI 단백질의 세포 내 도메인과 조합한다. CAR의 구조적 특징은 문헌 [Sjouke et al. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. Nature Reviews Drug Discovery, 14, 499 509 (2015) doi:10.1038/nrd4597]에 기술되어 있다. CAR은 전형적으로 막통과 도메인 및 엔도도메인에 연결된 세포 외 항원 결합 도메인을 갖는다. 선택적 힌지 또는 스페이서 도메인은 결합 모이어티 및 막통과 도메인 사이를 분리할 수 있으며, 유연한 링커로서 작용할 수 있다.
- [0371] 본 발명에 따라, CAR의 항원 인식 도메인은 본원에 기술된 바와 같이 CD122 및/또는 γc 에 결합할 수 있는 항체, 항원 결합 단편 또는 폴리펩티드이거나 이로부터 유래된 것이다.
- [0372] CAR의 힌지 또는 스페이서 영역은 결합 모이어티가 상이한 방향으로 배향할 수 있게 하는 유연한 도메인일 수 있다. 힌지 또는 스페이서 영역은 면역글로불린의 IgG1 또는 CH2CH3 영역으로부터 유래될 수 있다.
- [0373] 막통과 도메인은 세포막에 걸쳐진 소수성 알파 나선일 수 있다. 엔도도메인과 관련된 막통과 도메인이 일반적으로 사용된다.
- [0374] 엔도도메인은 항원 결합 후 수용체 클러스터링/이량체화 및 세포로의 신호전달의 개시를 담당한다. 일반적으로 사용되는 막통과 도메인은 CD3 제타 막통과 및 엔도도메인이다. CD28 4-1BB, OX40, ICOS와 같은 하나 이상의 보조 자극 단백질 수용체로부터의 세포 내 도메인을 선택적으로 CAR의 세포질 꼬리에 결합시켜 항암 활동에 이로

울 수 있는 추가적인 공자극 신호전달을 제공할 수 있다.

[0375] 일부 실시형태에서, CAR은 항원 인식 도메인, 막통과 도메인 및 세포질 도메인을 갖는 세포 외 도메인을 포함한다. CAR의 도메인 중 하나와 자연적으로 연관된 막통과 도메인이 사용될 수 있거나, 또는 막통과 도메인은 수용체 복합체의 다른 구성원과의 상호작용을 최소화하기 위해 동일 또는 상이한 표면 막단백질에 대한 상기 도메인의 결합을 피하기 위해 선택 또는 변형될 수 있다.

[0376] 상기 세포질 도메인은 그 자체로 CD28 및/또는 4-1BB 신호전달 도메인을 포함하도록 또는 다른 원하는 임의의 세포질 도메인(들)과 조합되도록 설계될 수 있다. 상기 세포질 도메인은 CD3 제타의 신호전달 도메인을 추가로 포함하도록 설계될 수 있다. 예를 들어, CAR의 세포질 도메인은 CD3 제타, 4-1BB 및 CD28 신호전달 모듈 및 이들의 조합을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0377] 본 발명은 또한 CAR로서 본 발명에 따라 CD122 및/또는 γc 에 결합할 수 있는 항원 결합 단편을 포함하는 CAR T 세포를 제공한다.

[0378] 본 발명의 CAR T 세포는 원하는 CAR, 예를 들어 항 IL2R β / γc , CD8a 헌지 및 막통과 도메인, 및 인간 4-1BB 및 CD3 제타 신호전달 도메인을 포함하는 CAR을 포함하는 렌티 바이러스 백터를 시험관 내에서 세포로 도입함으로써 생성될 수 있다. 본 발명의 CAR T 세포는 생체 내에서 복제가 가능하기에 장기 지속성을 가져와 지속적인 종양 조절을 이끌어낼 수 있다.

[0379] 일 실시형태에서, 본 발명은 림프구 주입을 사용하여 암이 있거나 암 또는 감염성 질환을 가질 위험이 있는 환자를 치료하기 위해서 CD122 및/또는 γc 에 결합할 수 있는 CAR을 발현하는 유전적으로 변형된 T 세포를 투여하는 것에 관한 것이다. 바람직하게는, 자가 림프구 주입이 치료에 사용된다. 자가 PBMC를 치료가 필요한 환자로부터 수집하고 T 세포를 본원에 기술되고 당업계에 공지된 방법을 사용하여 활성화시키고 증대시킨 다음 환자에게 다시 주입시킨다.

검출 방법

[0380] [0381] 본원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 CD122 및/또는 γc 에 항체 또는 항원 결합 단편의 결합을 포함하는 방법에서 사용될 수 있다. 이러한 방법은 항체 또는 항원 결합 단편과 CD122 및/또는 γc 의 결합된 복합체의 검출을 포함할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, CD122 및/또는 γc 를 포함하거나 포함하는 것으로 의심되는 샘플을 본원에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편과 접촉시키고 항체 또는 항원 결합 단편과 CD122 및/또는 γc 의 복합체의 형성을 검출하는 방법을 제공한다.

[0382] 적합한 방법 형태는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 ELISA와 같은, 샌드위치 분석과 같은 면역 분석을 포함한다. 상기 방법은 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 CD122 및/또는 γc , 또는 둘 모두를 검출 가능한 표지(예컨대, 형광, 발광 또는 방사 표지)로 표지하는 단계를 포함할 수 있다. CD122 및/또는 γc 발현은 면역 조직 화학법(IHC), 예를 들어 생검에 의해 얻어진 조직 샘플에 의해 측정될 수 있다.

[0383] 이러한 종류의 방법은 CD122 및/또는 γc 의 검출 및/또는 정량화를 필요로하는 질환 또는 병증 진단 방법의 기초를 제공할 수 있다. 이러한 방법은 시험관 내에서 환자 샘플에서 수행되거나 환자 샘플을 처리한 후에 수행될 수 있다. 샘플을 수집한 후에, 환자는 시험관 내 진단 방법을 수행하기 위해 존재할 필요가 없으므로 사람이나 동물의 몸에서 실행되지 않는 방법일 수 있다.

[0384] 이러한 방법은 환자 샘플에 존재하는 CD122 및/또는 γc 의 양을 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 진단에 이르는 과정의 일부로서 상기 결정된 양을 표준 또는 기준치와 비교하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 진단 또는 예후의 정확성을 높이거나 본원에 기재된 테스트를 사용하여 얻은 결과를 확인하기 위해 본원에 설명된 진단 테스트와 함께 다른 진단 테스트를 사용할 수 있다.

[0385] 환자 샘플에 존재하는 CD122 및/또는 γc 의 수준은 환자가 항 CD122 및/또는 항 γc 항체로의 치료에 반응할 수 있음을 나타낼 수 있다. 샘플에서 높은 수준의 CD122 및/또는 γc 의 존재는 항 CD122 및/또는 항 γc 항체로 치료하기 위해 환자를 선택하는 데 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 항체는 항 CD122 및/또는 항 γc 항체 요법으로 치료하기 위해 환자를 선택하는데 사용될 수 있다.

[0386] 샘플에서의 항 CD122 및/또는 항 γc 항체 검출은 환자에서 감염성 질환, 자가면역질환 또는 암 상태의 진단, 감염성 질환, 자가면역질환 또는 암 상태의 소인 진단 또는 감염성 질환, 자가면역질환 또는 암 상태의 예후(예측)를 제공하기 위해 사용될 수 있다. 진단 또는 예후는 기존의 (이전에 진단된) 감염성 질환, 자가면역질환 또

는 암 상태와 관련될 수 있다.

[0387] 샘플은 모든 조직 또는 체액에서 채취할 수 있다. 샘플은 다양한 혈액; 피브린 응고 및 혈액 세포의 제거 후에 수득된 혈액의 유체 부분을 포함할 수 있는 개인의 혈액으로부터 유래된 다양한 혈청; 조직 샘플 또는 생검; 또는 상기 개체로부터 단리된 세포를 포함할 수 있다.

[0388] 본 발명에 따른 방법은 바람직하게는 시험관 내에서 수행될 수 있다. 용어 "시험관 내"는 배양세포로 하는 실험을 포함하는 것인 반면, 용어 "생체 내"는 온전한 다세포 생물로 실험 및/또는 처리를 포함한다.

치료적 응용

[0389] 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편 및 폴리펩티드 및 이러한 작용제를 포함하는 조성물은 의학적 치료 방법에 사용하기 위해 제공될 수 있다. 치료는 치료가 필요한 질병 또는 치료가 필요한 병증에 있는 개체에게 제공될 수 있다.

[0391] 의학적 치료 방법은 인간 개체에서 악성 종양을 개선, 치료 또는 예방하는 방법에 의해 암을 치료하는 단계를 포함하며, 상기 방법의 단계는 암세포 박멸에서 면역 시스템을 보조하거나 증대시킨다. 그러한 방법은 암세포를 파괴하기 위해 활성 (또는 수동적) 면역반응을 일으키는 본 발명에 따른 세포, 항체, 단백질 또는 핵산의 투여를 포함할 수 있다. 치료 방법은 화학요법, 방사선 또는 수술과 같은 암을 치료하기 위한 통상적인 요법과 조합하여 생물학적 보조제(예컨대, 인터루킨, 사이토카인, 바실러스 코멧-게랑(Bacillus Comette-Guerin), 모노포스포릴 지질A 등)의 공동 투여를 임의로 포함할 수 있다. 치료 방법은 암 세포 성장을 예방 또는 파괴하기 위해 면역계를 활성화시킴으로써 작용하는 백신으로서 본 발명에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 의학적 치료 방법은 자가 및/또는 이종 세포 또는 불멸화된 세포주를 사용하는 것을 포함하여 생체 내, 생체 외 및 양자 면역요법을 포함할 수 있다.

[0392] 상기 질환 또는 병증은 감염성 질환, 자가면역질환(예컨대, 크론병, 다발성 경화증), 암, 염증성 질환(예컨대, 관절염), 결핍된 IL-2 매개 신호전달 및/또는 IL-15 매개 신호전달, 결핍된 T 세포 증식 또는 T 세포 기능이상 장애와 관련된 질병/장애 중 하나일 수 있다.

[0393] 일부 실시형태에서, 치료는 증가된 IL-2 매개 신호전달 및/또는 IL-15 매개 신호전달이 치료적 효과가 있는 질환 또는 장애의 치료이다.

[0394] 일부 실시형태에서, 치료는 결핍된 T 세포 반응, 예를 들어, 결핍 된 CD8+ T 세포 반응과 관련된 질환 또는 장애의 치료이다.

[0395] 치료는 CD3+ T 세포의 수를 증가시키거나, CD4+ T 세포의 수를 증가시키거나, CD8+ T 세포의 수를 증가시키거나, CD8+ 효과기 T 세포(예컨대, CTL)의 수를 증가시키거나, NK 세포의 수를 증가시키거나, CD8+ T 세포 대 CD4+ T 세포의 비율을 증가시키거나 Treg의 비율을 줄이는 것 중 하나에 의해 질병/장애의 예방 또는 치료를 목적으로 할 수 있다.

[0396] T 세포 기능이상 장애는 감염으로서, 또는 감염에 대한 효과적인 면역 반응의 유도에 대한 무능력으로서 나타날 수 있다. 감염은 만성, 지속성, 잠재성 또는 지연성일 수 있고, 세균, 바이러스, 진균 또는 기생충 감염의 결과일 수 있다. 따라서, 치료는 세균, 바이러스 또는 진균 감염을 갖는 환자에 제공될 수 있다. 세균 감염의 예시에는 헬리코박터 파일로리(Helicobacter pylori)로의 감염이 포함된다. 바이러스 감염의 예시에는 HIV, B 형 간염 또는 C형 간염 바이러스로의 감염이 포함된다.

[0397] T 세포 기능이상 장애는 종양 면역 탈출(tumor immune escape)과 같이, 암과 연관될 수 있다. 다수의 인간 종양은 T 세포에 의해 인식된 종양-연관된 항원을 발현하고 면역 반응을 유도할 수 있다.

[0398] 암은 또한 T 세포 기능이상 장애의 징후가 없지만 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 폴리펩티드의 사용이 개체에서 효과적인 면역 반응의 유도를 촉진시키는 경우에 치료될 수 있다.

[0399] 치료는 결핍된/감소된 IL-2 매개 신호전달 및/또는 IL-15 매개 신호전달과 관련된 질병/장애의 예방을 목적으로 할 수 있다. 따라서, 항체, 항원 결합 단편 및 폴리펩티드는 약제학적 조성물 또는 의약물을 제제화하는데 사용될 수 있고 개체는 질환 상태의 발생에 대해 예방적으로 처치될 수 있다. 이는 질환 상태의 증상이 나타나기 전에 일어날 수 있고/있거나, 질병 또는 장애의 위험이 더 큰 것으로 생각되는 개체에게 제공될 수 있다.

[0400] 치료는 백신, 예컨대 T 세포 백신을 이용한 동시 요법을 포함할 수 있는데, 이는 동시, 별개의 또는 연속 요법을 포함할 수 있거나, 또는 단일 조성물 내 백신 및 항체, 항원 결합 단편 또는 폴리펩티드의 조합된 투여를 포함할 수 있다.

함할 수 있다. 이 맥락에서, 항체, 항원 결합 단편 또는 폴리펩티드는 백신에 대한 보조제로서 제공될 수 있다.

[0401] 항체, 항원 결합 단편 또는 폴리펩티드는 바람직하게는 "치료학적 유효량"으로 투여되는데, 이는 개인에게 이익을 나타내기에 충분하다. 실제 투여량, 및 투여 속도 및 시간-경과는 치료되는 질환의 특성 및 중증도에 의존할 것이다. 치료의 처방, 예컨대 용량 등에 대한 결정은 일반 개업의 및 다른 의사의 책임하에 있으며, 전형적으로 치료되는 장애, 개인 환자의 상태, 전달 부위, 투여 방법 및 의사에게 공지된 다른 요인들을 고려한다. 상기에 언급된 기법 및 프로토콜의 예시를 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, 2000, pub.Lippincott, Williams & Wilkins]에서 확인할 수 있다.

[0402] 본 발명의 CAR 및 CAR를 포함하는 세포(즉, CAR-T 세포)는 예를 들면, 크론병, 다발성 경화증과 같은 자가면역 질환을 치료하는 데 사용된다. 이러한 치료법에서, 상기 CAR-T 세포는 CD122 및/또는 γc를 발현하는 자가면역 공격 세포(예컨대, 자가반응 T 세포)를 죽이는 데 효과적이다.

약제학적으로 유용한 조성물 및 의약품의 제형화

[0403] 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드, CAR 및 세포는 임상적 사용을 위한 약제학적 조성물 또는 약물로 제형화될 수 있고 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제를 포함할 수 있다.

[0404] 본 발명에 따르면, 약제학적으로 유용한 조성물의 생산을 위한 방법이 또한 제공되는데, 이러한 생산 방법은 본원에 기술된 바와 같은 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드, CAR 또는 세포를 단리하는 단계; 및/또는 단리된 본원에 기술된 바와 같은 항체, 항원 결합 단편 또는 폴리펩티드를 약제학적으로 허용가능한 담체, 보조제, 부형제 또는 희석제와 혼합하는 단계로부터 선택되는 하나 이상의 단계를 포함할 수 있다.

[0405] 예를 들어, 본 발명의 추가의 측면은 약물 치료 방법에 사용하기 위한 약물 또는 약제학적 조성물을 제형화하거나 생산하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본원에 기술된 바와 같은 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드, CAR 또는 세포를 약제학적으로 허용가능한 담체, 보조제, 부형제 또는 희석제와 혼합함으로써 약제학적 조성물 또는 의약품을 제형화하는 것을 포함한다.

감염

[0406] 감염은 임의의 감염 또는 감염성 질환, 예컨대 세균, 바이러스, 진균 또는 기생충 감염일 수 있다. 일부 실시형태에서, 만성/지속성 감염, 예컨대 이러한 감염이 T 세포 기능이상 또는 T 세포 고갈과 연관되는 감염을 치료하는 것이 특히 바람직할 수 있다.

[0407] [0407] T 세포 고갈이 다수의 만성 감염 (바이러스, 세균 및 기생충 감염 포함) 동안 뿐만 아니라, 암에서 발생하는 T 세포 기능이상의 상태임은 잘 확립되어 있다 (Wherry Nature Immunology Vol.12, No.6, p492-499, June2011).

[0408] 치료될 수 있는 세균 감염의 예시에는 바실러스 속(*Bacillus spp.*), 보르데렐라 페르투시스(*Bordetella pertussis*), 클로스트리디움 속(*Clostridium spp.*), 코리네박테리움 속(*Corynebacterium spp.*), 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*), 스타필로코커스 속(*Staphylococcus spp.*), 스트렙토코커스 속(*Streptococcus spp.*), 에스케리치아(*Escherichia*), 클렙시엘라(*Klebsiella*), 프로테우스(*Proteus*), 예르시니아(*Yersinia*), 어위니아(*Erwina*), 살모넬라 리스테리아 속(*Salmonella*, *Listeria* sp), 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*), 미코박테리아(*mycobacteria*) (예컨대, 미코박테리움 튜베르콜로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)) 및 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)가 포함된다. 예를 들어, 세균 감염은 폐혈증 또는 결핵일 수 있다.

[0409] 치료될 수 있는 바이러스 감염의 예시에는 엡스타인-바 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 홍역 바이러스, B형 간염 바이러스(HBV), C형 간염 바이러스(HCV), 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 럼프구성 맥락수막염 바이러스(LCMV), 단순 포진 바이러스 및 인간 유두종 바이러스에 의한 감염이 포함된다.

[0410] 치료될 수 있는 진균 감염의 예시에는 알터나리아 속(*Alternaria sp*), 아스페르길루스 속(*Aspergillus sp*), 칸디다 속(*Candida sp*) 및 히스토플라스마 속(*Histoplasma sp*)에 의한 감염이 포함된다. 진균 감염은 진균성 폐혈증(fungal sepsis) 또는 히스토플라스마증(histoplasmosis)일 수 있다. 치료될 수 있는 기생충 감염의 예시에는 플라스모듐(*Plasmodium*) 종 (예컨대, 플라스모듐 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*), 플라스모듐 요엘리(*Plasmodium yoelii*), 플라스모듐 오발(*Plasmodium ovale*), 플라스모듐 비박스(*Plasmodium vivax*) 또는 플라스모듐 샤바우디 샤바우디(*Plasmodium chabaudi chabaudi*)에 의한 감염이 포함된다. 기생충 감염은 말라리아, 리슈만편모충증(leishmaniasis) 및 톡소플라스마증(toxoplasmosis)과 같은 질환일 수 있다.

악

- [0414] 암은 임의의 원치 않는 세포 증식 (또는 그 자체로 원치 않는 세포 증식을 나타내는 임의의 질환), 신생물 또는 종양일 수 있거나 원치 않는 세포 증식, 신생물 또는 종양의 위험 또는 소인을 증가시킬 수 있다. 암은 양성 또는 악성일 수 있고, 1차 또는 2차 (전이성)일 수 있다. 신생물 또는 종양은 세포의 임의의 비정상적 성장 또는 증식일 수 있고 임의의 조직에 위치할 수 있다. 조직의 예시에는 부신, 부신 수질, 항문, 맹장, 방광, 혈액, 뼈, 골수, 뇌, 유방, 맹장, 중추 신경계 (뇌를 포함하거나 제외), 소뇌, 자궁경부, 결장, 심이지장, 자궁내막, 상피 세포 (예컨대, 신장 상피), 담낭, 식도, 신경아교세포, 심장, 회장, 공장, 신장, 눈물샘, 후두, 간, 폐, 림프, 림프절, 림프아구, 상악골, 종격동, 장간막, 자궁내막, 비인두, 장막, 구강, 난소, 췌장, 이하선, 말초 신경계, 복막, 흉막, 전립선, 타액선, S상 결장, 피부, 소장, 연조직, 비장, 위, 고환, 흉선, 갑상선, 혀, 편도선, 기관, 자궁, 외음부, 백혈구가 포함된다.
- [0415] 치료되는 종양은 신경 또는 비신경계 종양일 수 있다. 신경계 종양은 중추 또는 말초 신경계 중 하나, 예컨대, 신경교종, 수모세포종, 수막종, 신경섬유종, 상직근종, 신경초종, 신경섬유육종, 성상세포종 및 희소돌 기아교종에서 기원할 수 있다. 비-신경계 암/종양은 임의의 다른 비-신경 조직에서 기원할 수 있고, 예시에는 흑색종, 중피종, 림프종, 골수종, 백혈병, 비호지킨 림프종(NHL), 호지킨 림프종, 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 피부 T 세포 림프종(CTCL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 간암, 표피암종, 전립선 암종, 유방암, 폐암, 결장암, 난소암, 췌장암, 흉선 암종, NSCLC, 혈액암 및 육종이 포함된다.
- [0416] 특히, 흑색종, 신장암 (예컨대, 신장 암종) 또는 방광암의 치료가 고려된다.
- [0417] 일부 실시형태에서, 암은 EBV 또는 HPV 양성 암이다.
- [0418] 입양 세포 전달 요법
- [0419] 입양 세포 전달 요법은 일반적으로, 전형적으로 백혈구가 분리되는 혈액 샘플을 인출함으로써 개체로부터 백혈구가 제거되고, 시험관 내 또는 생체 외에서 증대되고, 동일한 개체 또는 상이한 개체에게 반환되는 과정을 의미한다. 치료는 전형적으로 개체에서 필요한 세포 집단의 활성 형태의 양/농도를 증가시키는 것을 목표로 한다.
- [0420] 본 발명의 항체/절편은 CD122 및/또는 γ c를 발현하는 세포의 수를 증대 및/또는 활성을 증가시키는 수단을 제공한다. 일부 실시형태에서, 세포는 T 세포 및/또는 NK 세포이다.
- [0421] 따라서, 본 발명의 추가의 측면에서, 세포 집단을 증대시키는 방법이 제공되고, 여기서 세포는 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드 또는 조성물과 시험관 내, 생체 내 또는 생체 외에서 접촉된다. 또한, 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드 또는 조성물의 항체/단편을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 세포의 집단을 증대시키는 방법이 제공된다.
- [0422] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체/절편은 CD122 및/또는 γ c를 발현하는 세포에 생존 신호를 전달할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체/절편은 예를 들어, 생체 외, 생체 내 또는 생체 외에서 세포 또는 세포 집단(예를 들어, CD8+ T 세포(예컨대, CTL), CD4+ T 세포) 및/또는 NK 세포)의 생존을 증진/촉진 시키는데 유용하다.
- [0423] 따라서, 본 발명의 추가의 측면에서, 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드 또는 조성물로 세포를 시험관 내, 생체 내 또는 생체 외에서 접촉시키는 세포 또는 세포 집단의 생존을 증진/촉진시키는 방법이 제공된다. 또한, 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드 또는 조성물의 항체/절편을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 세포 또는 세포 집단의 생존을 증진/촉진시키는 방법이 제공된다.
- [0424] 상기 방법은 선택적으로 개체로부터 혈액 샘플을 채취하는 단계; 혈액 샘플로부터 세포를 단리하는 단계; 시험관 내 또는 생체 외 세포 배양물에서 세포를 배양하는 단계 (여기서, 이들은 항체, 항원 결합 단편 또는 폴리펩티드와 접촉될 수 있음), 증대된 세포 집단을 수집하는 단계; 세포를 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합하는 단계; 증대된 세포를 개체에 투여하는 단계 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0425] 따라서, 본 발명의 일부 측면에서, 개체, 예를 들어, T 세포 기능 이상 장애를 갖는 개체의 치료 방법이 제공되고, 상기 방법은 치료를 필요로 하는 개체로부터 혈액 샘플을 수득하는 단계, T 세포 집단을 증대시키기 위해 혈액 샘플로부터 수득된 T 세포를 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드 또는 조성물의 존재 하에 배양하는 단계, 증대된 T 세포를 수집하는 단계, 및 증대된 T 세포를 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0426] T 세포는 치료를 필요로하는 개체로부터 수득될 수 있고, 단리 및/또는 정제될 수 있다. 이들은 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포 집단일 수 있다. 이들은 CD122+ 및/또는 γ c+ 집단일 수 있다.

- [0427] 배양 동안, T 세포는 목적하는 수의 세포로 T 세포의 증대를 허용하기에 적합한 조건 하 및 시간 동안 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드 또는 조성물과 접촉될 수 있다. 적합한 시간 후에, T 세포를 수거하고, 선택적으로 농축시킬 수 있고, 적합한 담체, 보조제 또는 희석제와 혼합하고 개체의 신체로 반환시킬 수 있다. 개체는 이러한 요법을 1회 이상 받을 수 있다.
- [0428] 문헌 [Kalamasz et al., *J Immunother* 2004 Sep-Oct; 27(5):405-18; Montes et al., *Clin Exp Immunol* 2005 Nov;142(2):292-302; Wölfel and Greenburg *Nature Protocols* 9 p950-966 27 March 2014; Trickett and Kwan *Journal of Immunological Methods* Vol. 275, Issues 1-2, 1 April 2003, p251-255; Butler et al *PLoS ONE* 7(1) 12 Jan 2012]에 기술된 것들과 같은 T 세포 증대 방법이 당해 기술 분야에 잘 알려져 있다.
- [0429] 동시 또는 순차적 투여
- [0430] 조성물은 치료되는 상태에 의존하여 동시에 또는 순차적으로 단독으로 또는 다른 치료와 함께 투여될 수 있다.
- [0431] 본 명세서에서, 본 발명의 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드, CAR 또는 조성물 및 항감염제 또는 화학요법제 (치료제)가 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0432] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체, 항원 결합 단편 또는 폴리펩티드를 이용한 치료는 화학요법을 수반할 수 있다.
- [0433] 동시 투여는, 예를 들어 두 제제 모두를 함유하는 약제학적 조성물(조합된 제제)로서 또는 서로의 직후에, 선택적으로 동일한 투여 경로를 통해, 예컨대 동일한 동맥, 정맥 또는 다른 혈관에 항체, 항원 결합 단편 또는 폴리펩티드 및 치료제를 함께 투여함을 지칭한다.
- [0434] 순차적 투여는 소정의 시간 간격 후에 다른 제제의 개별 투여가 이어지는 항체, 항원 결합 단편 또는 폴리펩티드 또는 치료제 중의 하나의 투여를 지칭한다. 두 제제가 동일한 경로에 의해 투여될 필요는 없지만, 일부 실시 형태에서는 그러하다. 시간 간격은 임의의 시간 간격일 수 있다.
- [0435] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드 또는 조성물은 양자 세포 전이에 의해 치료받는 환자에게 투여될 수 있다. 투여는 생체 내에서 환자에게 양도된 세포의 증식을 자극하는 것을 목표로 할 수 있다.
- [0436] 항감염제
- [0437] 감염을 치료하는데 있어서, 본 발명의 항체, 항원 결합 단편 또는 폴리펩티드는 상기에 기술된 바와 같이, 항감염제와 함께 투여될 수 있다. 항감염제는 감염의 원인이 되는 미생물 또는 바이러스에 대한 작용을 갖는 것으로 공지된 제제일 수 있다.
- [0438] 적합한 항감염제에는 항생제(예컨대, 페니실린, 세팔로스포린, 리파마이신, 리피아르마이신, 퀴놀론, 셀폰아미드, 마크롤리드, 린코사미드, 테트라사이클린, 사이클릭 리포펩티드, 글리실사이클린, 옥사졸리디논 및 리피아르마이신), 항바이러스제(예컨대, 역전사 효소 억제제, 인테그라제 억제제, 전사 인자 억제제, 안티센스 및 siRNA 제제 및 프로테아제 억제제), 항진균제 (예컨대, 폴리엔, 이미디아졸, 트리아졸, 티아졸, 알릴아민 및 에치노칸딘) 및 항기생충제(예컨대, 항선충제, 항촌충제, 항흡충제, 항아메바제 및 항원충제)가 포함된다.
- [0439] 화학요법
- [0440] 화학요법 및 방사선 치료는 각각 약물 또는 이온화 방사선(예컨대, X-선 또는 γ선을 사용하는 방사선 치료)에 의한 암의 치료를 지칭한다.
- [0441] 약물은 화학 물질, 예컨대 소분자 약제, 항생제, DNA 인터칼레이터, 단백질 억제제(예컨대, 키나제 억제제) 또는 생물학적 제제, 예컨대, 항체, 항체 단편, 핵산 또는 웨პ티드 앱타머, 핵산(예컨대, DNA, RNA), 웨პ티드, 폴리웨პ티드 또는 단백질일 수 있다. 약물은 약제학적 조성물 또는 의약품으로서 제형화될 수 있다. 제형은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 희석제, 부형제 또는 담체와 함께 하나 이상의 약물(예컨대, 하나 이상의 활성제)을 포함할 수 있다.
- [0442] 치료는 하나 이상의 약물의 투여를 포함할 수 있다. 약물은 치료되는 상태에 의존하여 동시에 또는 순차적으로 단독으로 또는 다른 치료와 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 화학요법은 두 가지 약물의 투여를 포함하는 공동-요법일 수 있고, 그 중 하나 이상은 암을 치료하는 것으로 의도될 수 있다.
- [0443] 화학요법은 하나 이상의 투여 경로, 예컨대, 비경구, 정맥내 주사, 경구, 피하, 피내 또는 종양내로 투여될 수

있다.

[0444] 화학요법은 치료 요법에 따라서 투여될 수 있다. 치료 요법은 의사 또는 의료 종사자에 의해 작성될 수 있는 화학요법 투여의 사전-결정된 시간표, 계획, 기획 또는 스케줄일 수 있고, 치료를 필요로 하는 환자에게 적합하도록 맞춤화될 수 있다.

[0445] 치료 요법은 환자에게 투여할 화학요법의 종류; 각 약물 또는 방사선의 용량; 투여 사이의 시간 간격; 각 치료의 질이; 만약에 있다면, 임의의 치료 휴일의 수 및 성질 등 중 하나 이상을 나타낼 수 있다. 공동-요법의 경우, 각각의 약물이 어떻게 투여되는지를 나타내는 단일 치료 요법이 제공될 수 있다.

[0446] 화학요법 약물 및 생물학제는 알킬화제, 예를 들어 시스플라틴, 카보플라틴, 메클로르에타민, 사이클로포스파미드, 클로람부실, 이포스파미드; 퓨린 또는 피리미딘 항대사산물, 예를 들어 아자티오푸린 또는 머캅토퓨린; 알칼로이드 및 터페노이드, 예를 들어 빙카 알칼로이드 (예컨대, 빙크리스틴, 빙블라스틴, 비노렐빈, 빙데신), 포도필로톡신, 에토포시드, 테니포시드, 탁산, 예를 들어 파클리탁셀(탁솔제), 도세탁셀; 토포아이소머라제 억제제, 예를 들어 타입 I 토포아이소머라제 억제제 캠프토테신 이리노테칸 및 토포테칸, 또는 타입 II 토포아이소머라제 억제제 암사크린, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드; 항종양 항생물질 (예컨대, 안트라사이린 항생물질), 예를 들어 닥티노마이신, 독소루비신(아드리아마이신제), 에피루비신, 블레오마이신, 라파마이신; 항체 기반 제제, 예를 들어 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 TIM-3 항체, 항 LAG-3, 항 CTLA-4, 항 41BB, 항 GITR, 항 CD27, 항 BLTA, 항 OX43, 항 VEGF, 항 TNF α , 항 IL-2, 항 GpIIb/IIIa, 항 CD-52, 항 CD20, 항 RSV, 항 HER2/neu(erbB2), 항 TNF 수용체, 항 EGFR 항체, 모노클로날 항체 또는 항체 단편, 예는 세특시맙, 파니투무맙, 인플릭시맙, 바실릭시맙, 베바시주맙(Avastin®), 압식시맙, 다클리주맙, 겹투주맙, 알렘투주맙, 리툭시맙(Mabthera®), 팔리비주맙, 트라스투주맙, 에타너셉트, 아달리무맙, 니모투주맙을 포함함; EGFR 억제제, 예를 들어 에를로티닙, 세특시맙 및 게피티닙; 항혈관신생제, 예를 들어 베바시주맙(Avastin®); 암 백신, 예를 들어 시풀류셀(Sipuleucel)-T(프로벤지®)로부터 선택될 수 있다.

[0447] 일부 실시형태에서, 화학요법제는 항 PD-1 항체, 항 PD-L1 항체, 항 TIM-3 항체, 항 LAG-3, 항 CTLA-4, 항 41BB, 항 GITR, 항 CD27, 항 BLTA, 항 OX43, 항 VEGF, 항 TNF α , 항 IL2, 항 GpIIb/IIIa, 항 CD-52, 항 CD20, 항 RSV, 항 HER2/neu(erbB2), 항 TNF 수용체, 항 EGFR 또는 다른 항체이다. 일부 실시형태에서, 화학요법제는 면역 체크포인트 억제제 또는 공자극 분자이다.

[0448] 추가의 화학요법 약물은 다음으로부터 선택될 수 있다: 13-시스-레티노산; 2-클로로데옥시아데노신; 5-아자시티딘 5-플루오로우라실; 6-머캅토퓨린; 6-티오구아닌; 아브락산; Accutane®; 악티노마이신-D 아드리아마이신®; Adrucil®; Afinitor®; Agrylin®; Ala-Cort®; 알테스류킨; 알렘투주맙; ALIMTA; 알리트레티노인; Alkaban-AQ®; Alkeran®; AII-트랜스레티노산; 알파 인터페론; 알트레티민; 아메토프테린; 아미포스틴; 아미노글루테티미드; 아나그렐리드; Anandron®; 아나스트로졸; 아라비노실시토신; Aranesp®; Aredia®; Arimidex®; Aromasin®; Arranon®; 삼산화비소; 아스파라기나제; ATRA Avastin®; 아자시티딘; BCG; BCNU; 벤다무스틴; 베바시주맙; 베사로텐; BEXXAR®; 비칼루타미드; BiCNU; Blenoxane®; 블레오마이신; 보르테조미브; 부설판; Busulfex®; 칼슘 류코보린; Campath®; Camptosar®; 캠프토테신-11; 카페시타빈; Carac™; 카보플라틴; 카르무스틴; Casodex®; CC-5013; CCI-779; CCNU; CDDP; CeeNU; Cerubidine®; 세특시맙; 클로람부실; 시스플라틴; 시트로보륨 인자; 클라드리빈; 코르티손; Cosmegen®; CPT-11; 사이클로포스파미드; Cytadren®; Cytarabine Cytosar-U®; Cytoxan®; 다코겐; 닥티노마이신; 다르베포에틴 알파; 다사티닙; 다우노마이신; 다우노루비신; 다우노루비신 하이드로클로라이드; 다우노루비신 리포솜; DaunoXome®; 데카드론; 데시타빈; Delta-Cortef®; Deltasone®; 데니류킨; 디프티톡스; DepoCyt™; 텍사메타손; 텍사메타손 아세테이트; 텍사메타손 인산나트륨; 텍사손; 텍스라족산; DHAD; DIC; 디오넥스; 도세탁셀; Doxil®; 독소루비신; 독소루비신 리포솜; 드록시아제; DTIC; DTIC-Dome®; Duralone®; 엘리가드™; 엘렌스™; 엘록사틴™; Elspar®; Emcyt®; 에피루비신; 에포에틴 알파; 에르비톡스; 에를로티닙; 에르위니아 L-아스파라기나제; 에스트라무스틴; Ethyol Etopophos®; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; Eulexin®; 에베롤리무스; Evista®; 엑세메스탄; Faslodex®; Femara®; 필그라스팀; 플록수리딘; Fludara®; 플루다라빈; Fluoroplex®; 플루오로우라실; 플루옥시메스테론; 플루타미드; 폴린산; FUDR®; 폴베스트란트; 게피티닙; 겹시타빈; 겹투주맙 오조가미신; 글리벡™; Gliadel® 웨이퍼; 고세렐린; 과립구-콜로니 자극 인자; 과립구 마크로파지 콜로니 자극 인자; Herceptin®; 헥사드롤; Hexalen®; 헥사메틸멜라민; HMM; Hycamtin®; Hydrea®; Hydrocort Acetate®; 하이드로코르티손; 하이드로코르티손 나트륨 포스페이트; 하이드로코르티손 나트륨 석시네이트; 하이드로코르티손 포스페이트; 하이드록시우레아; 이브리투모맙; 이브리투모맙 티옥세틴; Idamycin®; 이다루비신; Ifex®; IFN-알파; 이포스파미드; IL-11; IL-2; 이마티닙 메실레이트; 이미다졸 카복스아미드; 인터페론 알파; 인터페론 알파-2b (PEG 접합체); 인터류킨-2; 인터류킨

-11; Intron A® (인터페론 알파-2b); Iressa®; 이리노테칸; 이소트레티오닌; 익사베필론; Ixempra™; 키드롤라제; Lanacort®; 라파티닙; L-아스파라기나제; LCR; 레날리도미드; 레트로졸; 류코보린; 류케란; Leukine™; 류프롤리드; 류로크리스틴; Leustatin™; 리포솜 Ara-C; Liquid Pred®; 로무스틴; L-PAM; L-사르콜리신; Lupron®; Lupron Depot®; Matulane®; 막시텍스; 메클로르에타민; 메클로르에타민 하이드로클로라이드; Medralone®; Medrol®; Megace®; 메게스트롤; 메게스트롤 아세테이트; 멜필란; 머캅토퓨린; 메스나; Mexnex™; 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 나트륨; 메틸프레드니솔론; Meticorten®; 미토마이신; 미토마이신-C; 미토크산트론; M-Prednisol®; MTC; MTX; Mustargen®; 무스틴; Mutamycin®; Myleran®; Mylocel™; Mylotarg®; Navelbine®; 넬라라빈; Neosar®; Neulasta™; Neumega®; Neupogen®; Nexavar®; Nilandron®; 닐루타미드; Nipent®; 질소 머스타드; Novaldex®; Novantrone®; 옥트레오티드; 옥트레오티드 아세테이트; Oncospars®; Oncovin®; Ontak®; Onxal™; 오프레벨킨; Orapred®; Orasone®; 옥살리플라틴; 파클리탁셀; 파클리탁셀 단백질 결합; 파미드로네이트; 파니투무맙; Panretin®; Paraplatin®; Pediapred®; PEG 인터페론; 페가스파르가세; 페그필그라스틴; PEG-INTRON™; PEG-L-아스파라기나제; 페메트렉세드; 펜토스타틴; 페닐알라닌 머스타드; Platinol®; Platinol-AQ®; 프레드니솔론; 프레드니손; Prelone®; 프로카바진; PROCRIT®; Proleukin®; Prolifeprospan 20 with Carmustine Implant Purinethol®; 랄록시펜; Revlimid®; Rheumatrex ®; Rituxan®; Rituximab; Roferon-A®(인터페론 알파-2a); Rubex®; 루비도마이신 하이드로클로라이드; Sandostatin® Sandostatin LAR®; 사르그라모스팀; Solu-Cortef®; Solu-Medrol®; 소라페닙; SPRYCEL™; STI-571; 스트렙토족신; SU11248; 수니티닙; Sutent®; 타목시펜; Tarceva®; Targretin®; Taxol®; Taxotere ®; Temodar®; 테모졸로미드; 템시룰리무스; 테니포시드; TESPA; 탈리도미드; Thalomid®; TheraCys®; 티오구아닌; Thioguanine Tabloid®; 티오포스포아미드; Thioplex®; 티오태파; TICE®; Toposar®; 토포테칸; 토레미퀸; Torisel®; 토시투모맙; 트라스투주맙; Treanda®; 트레티노인; Trexall™; Trisenox®; TSPA; TYKERB ®; VCR; Vectibix™; Velban®; Velcade®; VePesid®; Vesanoloid®; Vidazur™; Vidaza®; 빈블라스틴; 빈블라스틴 설페이트; Vincasar Pfs®; 빙크리스틴; 비노렐빈; 비노렐빈 타르트레이트; VLB; VM-26; 보리노스타트; VP-16; Vumon®; Xeloda®; Zanosar®; Zevalin™; Zinecard®; Zoladex®; 콜레드론산; 콜린자; Zometa®.

[0449] 투여 경로

[0450] 본 발명의 측면에 따르는 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드 및 다른 치료제, 의약품 및 약제학적 조성물은, 이로 제한되는 것은 아니지만, 비경구, 정맥내, 동맥내, 근육내, 피하, 피내, 종양내 및 경구를 포함하는 다수의 경로에 의한 투여용으로 제형화될 수 있다. 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드 및 다른 치료제는 유체 또는 고체 형태로 제형화될 수 있다. 유체 제형은 인간 또는 동물 신체의 선택된 영역으로의 주사에 의한 투여용으로 제형화될 수 있다.

[0451] 투약 요법

[0452] 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드, CAR, 세포 또는 조성물의 다중 용량이 제공될 수 있다. 용량 중 하나 이상, 또는 각각은 다른 치료제의 동시 또는 순차 투여가 동반될 수 있다.

[0453] 다중 용량은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 31일, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개월 중의 하나인 것으로 선택될 수 있는, 소정의 시간 간격으로 분리될 수 있다. 예시로서, 용량은 7일, 14일, 21일 또는 28일 (+ 또는 - 3일, 2일 또는 1일)마다 1회 제공될 수 있다.

[0454] 본 발명의 항체는 치료제로서의 IL-2와 비교하여 유리한 약동학(favorable pharmacokinetics)을 갖는다. 본 발명의 항체/단편의 이점은 IL-2와 비교할 때, 예를 들면, 생체 내에서 개선된 반감기인데, 이는 항체/단편의 투여가 덜 빈번하고/거나 보다 적은 양의 작용제를 투여할 수 있다는 것을 의미한다.

[0455] 키트

[0456] 본 발명의 일부 측면에서, 부품들의 키트가 제공된다. 일부 실시형태에서, 키트는 소정량의 항체, 단편, 폴리펩티드, CAR, 세포 또는 조성물을 갖는 적어도 하나의 용기를 가질 수 있다. 키트는 항체, 단편, 폴리펩티드, CAR, 세포 또는 조성물 를 의약품 또는 약제학적 조성물의 형태로 제공할 수 있고, 특정 질환 또는 병증을 치료하기 위해 환자에게 투여하기 위한 지침서와 함께 제공될 수 있다. 항체, 항원 결합 단편 또는 폴리펩티드는 종양 또는 혈액에의 주사 또는 주입용으로 적합하도록 제형화될 수 있다.

[0457] 일부 실시양태에서, 키트는 소정량의 다른 치료제 (예컨대, 항감염제 또는 화학요법제)를 갖는 적어도 하나의 용기를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 키트는 또한 2종의 의약품 또는 약제학적 조성물이 특정

질환 또는 병증을 위한 병용 치료를 제공하기 위해 동시에 또는 별도로 투여될 수 있도록 하는 제2 의약 또는 약제학적 조성물을 포함할 수 있다. 치료제는 또한 종양 또는 혈액에의 주사 또는 주입용으로 적합하도록 제형화될 수 있다.

[0458]

개체

[0459]

치료되는 개체는 임의의 동물 또는 인간일 수 있다. 개체는 바람직하게는 포유류, 보다 바람직하게는 인간이다. 개체는 비인간 포유동물일 수 있지만, 더욱 바람직하게는 인간이다. 개체는 남성 또는 여성일 수 있다. 개체는 환자일 수 있다. 개체는 치료를 필요로 하는 질환 또는 병증을 진단 받았거나 이러한 질환 또는 병증을 가질 것으로 의심받을 수 있다.

[0460]

단백질 발현

[0461]

문헌 [Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor Press, 1989]에 개시된 것들과 같은, 본 발명에 따른 항체, 단편, 폴리펩티드 또는 CAR를 생산하기에 적합한 분자생물학 기법이 당해 기술 분야에 익히 공지되어 있다.

[0462]

폴리펩티드는 뉴클레오티드 서열로부터 발현될 수 있다. 뉴클레오티드 서열은 세포에 존재하는 벡터에 함유될 수 있거나 세포의 게놈에 도입될 수 있다.

[0463]

여기서, "벡터"는 외인성 유전 물질을 세포 내로 전달하기 위한 비히클로서 사용된 오리고뉴클레오티드 분자(DNA 또는 RNA)이다. 벡터는 세포 중의 유전 물질을 발현시키기 위한 발현 벡터일 수 있다. 이러한 벡터는 발현되는 유전자 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열에 작동가능하게 연결된 프로모터 서열을 포함할 수 있다. 벡터는 또한 종결 코돈 및 발현 인핸서를 포함할 수 있다. 당해 기술 분야에 공지된 임의의 적합한 벡터, 프로모터, 인핸서 및 종결 코돈이 본 발명에 따른 벡터로부터 폴리펩티드를 발현시키는데 사용될 수 있다. 적합한 벡터에는 플라스미드, 바이너리(binary) 벡터, 바이러스 벡터 및 인공 염색체 (예컨대, 효모 인공 염색체)가 포함된다.

[0464]

본 명세서에서, 용어 "작동가능하게 연결된"은 선택된 뉴클레오티드 서열 및 조절 뉴클레오티드 서열 (예컨대, 프로모터 및/또는 인핸서)이 뉴클레오티드 서열의 발현을 조절 서열의 영향 또는 조절하에 배치하는 (그로써 발현 카세트를 형성하는) 방식으로 공유적으로 결합되는 상황을 포함할 수 있다. 따라서, 조절 서열이 뉴클레오티드 서열의 전사를 수행할 수 있는 경우, 조절 서열은 선택된 뉴클레오티드 서열에 작동가능하게 연결된다. 적절한 경우에, 생성되는 전사물은 이어서 목적하는 단백질 또는 폴리펩티드로 번역될 수 있다.

[0465]

폴리펩티드의 발현에 적합한 임의의 세포가 본 발명에 따른 웨티드를 생성하기 위해 사용될 수 있다. 세포는 원핵 생물 또는 진핵 생물일 수 있다. 적합한 원핵 세포는 대장균을 포함한다. 진핵 세포의 예시에는 효모 세포, 식물 세포, 곤충 세포 또는 포유동물 세포가 포함된다. 일부 경우에는, 일부 원핵 세포가 진핵 생물과 동일한 번역 후 변형을 가능하게 하지 않기 때문에, 세포는 원핵 세포가 아니다. 또한, 매우 높은 발현 수준이 진핵 생물에서 가능하고, 단백질은 적합한 태그를 사용하여 진핵 생물로부터 정제하기가 더 용이할 수 있다. 배지로의 단백질의 분비를 향상시키는 특정 플라스미드 또한 사용될 수 있다.

[0466]

목적하는 폴리펩티드를 생산하는 방법은 폴리펩티드를 발현하도록 변형된 세포의 배양 또는 발효를 포함할 수 있다. 배양 또는 발효는 영양분, 공기/산소 및/또는 성장 인자의 적절한 공급이 제공되는 생물반응기에서 수행될 수 있다. 분비된 단백질은, 세포로부터 배양 배지/발효액을 분배하고, 단백질 함량을 추출하고, 개별 단백질을 분리하여 분비된 폴리펩티드를 단리시킴으로써 수집할 수 있다. 배양, 발효 및 분리 기법은 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0467]

생물반응기는 세포가 배양될 수 있는 하나 이상의 용기를 포함한다. 생물반응기에서의 배양은 반응기로의 반응물의 연속적인 유동 및 반응기로부터 배양된 세포의 연속적인 유동으로 연속적으로 일어날 수 있다. 다르게는, 배양은 배지로 일어날 수 있다. 생물반응기는 배양되는 세포에 최적의 조건이 제공되도록 pH, 산소, 유입 및 유출 속도, 및 용기 내부의 진탕과 같은 환경적 조건을 모니터링하고 조절한다.

[0468]

목적하는 폴리펩티드를 발현하는 세포의 배양 후, 그 폴리펩티드는 바람직하게는 단리된다. 당해 기술 분야에 공지된 세포 배양물로부터 폴리펩티드/단백질을 분리하기 위한 임의의 적합한 방법이 사용될 수 있다. 배양물로부터 목적하는 폴리펩티드/단백질을 단리시키기 위해, 먼저 배양된 세포를 목적하는 폴리펩티드/단백질을 함유하는 배지로부터 분리하는 것이 필요할 수 있다. 목적하는 폴리펩티드/단백질이 세포로부터 분비되면, 세포는 원심분리에 의해 분비된 폴리펩티드/단백질을 함유하는 배양 배지로부터 분리할 수 있다. 목적하는 폴리펩티드/

단백질이 세포 내에서 수집되면, 원심분리 전에, 예를 들어 초음파 처리, 급속 동결-해동 또는 삼투성 용해를 사용하여 세포를 파괴하는 것이 필요할 것이다. 원심분리는 배양 세포, 또는 배양 세포의 세포 파편을 함유하는 펠릿, 및 배양 배지 및 목적하는 폴리펩티드/단백질을 함유하는 상청액을 생산할 것이다.

[0469] 이어서, 다른 단백질 및 비-단백질 성분을 함유할 수 있는 상청액 또는 배양 배지로부터 목적하는 폴리펩티드/단백질을 단리시키는 것이 바람직할 수 있다. 상청액 또는 배양 배지로부터 폴리펩티드/단백질 성분을 분리하기 위한 일반적인 접근법은 침전에 의한 것이다. 상이한 용해도의 폴리펩티드/단백질은 황산암모늄과 같은 침전제의 상이한 농도에서 침전된다. 예를 들어, 침전제의 저농도에서, 수용성 단백질이 추출된다. 따라서, 침전제의 농도를 증가시키며 첨가함으로써, 상이한 용해도의 단백질을 구별할 수 있다. 투석이 분리된 단백질로부터 황산암모늄을 제거하기 위해 후속적으로 사용될 수 있다.

[0470] 상이한 폴리펩티드/단백질을 구별하는 다른 방법, 예를 들어 이온 교환 크로마토그래피 및 크기 크로마토그래피가 당해 기술 분야에 공지되어 있다. 이들은 침전에 대한 대안으로서 사용될 수 있거나 침전에 후속적으로 수행될 수 있다.

[0471] 목적하는 폴리펩티드/단백질이 배양물로부터 단리되면, 단백질을 농축시킬 필요가 있을 수 있다. 목적하는 단백질을 농축시키는 다수의 방법, 예를 들어 한의여과 또는 동결건조가 당해 기술 분야에 공지되어 있다.

서열 동일성

[0473] 퍼센트 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열 동일성을 결정하기 위한 목적의 정렬은 당업자에게 공지된 다양한 방식으로, 예를 들어 ClustalW 1.82, T-coffee 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 입수가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 달성될 수 있다. 이러한 소프트웨어를 사용할 경우, 예를 들어 캡 패널티 및 확장 패널티를 위한 디폴트 파라미터가 바람직하게 사용된다. ClustalW 1.82의 디폴트 파라미터는 다음과 같다: 단백질 캡 개방 패널티 = 10.0, 단백질 캡 확장 패널티 = 0.2, 단백질 매트릭스 = Gonnet, 단백질/DNA ENDGAP = -1, 단백질/DNA GAPDIST = 4.

[0474] 본 발명은 조합이 명백하게 허용되지 않거나 명시적으로 회피되는 경우를 제외하고 기재된 측면 및 바람직한 특징의 조합을 포함한다.

[0475] 본원에 사용된 항목 제목은 단지 조직적인 목적을 위한 것이며, 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0476] 본 발명의 측면 및 실시양태는 첨부되는 도면을 참조로 하여 예시로서 설명될 것이다. 추가의 측면 및 실시양태는 당업자에게 자명할 것이다. 본 명세서에 언급된 모든 문서는 본원에 참조로 포함된다.

[0477] 이하 청구범위를 포함하는 본 명세서 전반에 걸쳐, 문맥이 다르게 필요로 하지 않는 한, 용어 "포함하다", 및 "포함한다" 및 "포함하는"과 같은 변형은 명시된 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹을 포함하지만, 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹을 배제하지 않음을 의미하는 것으로 이해될 것이다.

[0478] 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥이 명백하게 다르게 지시하지 않는 한 복수 대상을 포함한다. 범위는 본원에서 "약" 하나의 특정 값으로부터 및/또는 "약" 다른 특정 값으로 표현될 수 있다. 이러한 범위가 표현될 때, 다른 실시양태는 하나의 특정 값으로부터 및/또는 다른 특정 값까지를 포함한다. 유사하게, 값이 근사값으로 표현될 때, 선행하는 "약"의 사용으로, 특정 값이 또 다른 실시양태를 형성한다는 것이 이해될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0479] 본 발명의 원리를 설명하는 실시예 및 실험은 첨부된 도면을 참조하여 설명될 것이다.

도 1. 항 IL-2R β 항체 클론의 경쇄 가변 도메인 서열. CDR에는 밑줄이 그어지고 따로 표시됨.

도 2. 항 IL-2R β 항체 클론의 중쇄 가변 도메인 서열. CDR에는 밑줄이 그어지고 따로 표시됨.

도 3. 항 γ c항체 클론의 경쇄 가변 도메인 서열. CDR에는 밑줄이 그어지고 따로 표시됨.

도 4. 항 γ c항체 클론의 중쇄 가변 도메인 서열. CDR에는 밑줄이 그어지고 따로 표시됨.

도 5. 항 IL-2R β 항체 클론에 대한 경쇄 CDR 서열을 나타내는 표.

도 6. 항 IL-2R β 항체 클론에 대한 중쇄 CDR 서열을 나타내는 표.

도 7. 항 γc 항체 클론에 대한 경쇄 CDR 서열을 나타내는 표.

도 8. 항 γc 항체 클론에 대한 중쇄 CDR 서열을 나타내는 표.

도 9. P2C4 유래 항 IL-2R β 항체 클론에 대한 경쇄 CDR 서열을 나타내는 표.

도 10. P2C4 유래 항 IL-2R β 항체 클론에 대한 중쇄 CDR 서열을 나타내는 표.

도 11. P1A3 유래 항 γc 항체 클론에 대한 경쇄 CDR 서열을 나타내는 표.

도 12. P1A3 유래 항 γc 항체 클론에 대한 중쇄 CDR 서열을 나타내는 표.

도 13. 항 IL-2R β 항체 클론 P2C4에 대한 CH2 및 CH3 도메인 서열.

도 14. 항 γc 항체 클론 P1A3에 대한 CH2 및 CH3 도메인 서열.

도 15. 항 IL-2R β 항체 클론의 아미노산 서열. V_H 도메인은 밑줄이 그어짐. (GGGS)₃ 링커 (및 이의 변이체)는 굵게 표시됨. V_L 도메인은 이중밑줄이 그어짐. 짧은 링커는 기울임꼴 및 굵게 표시됨. 힌지는 기울임꼴로 표시됨. CH2 도메인은 점선 밑줄로 표시됨. CH3 도메인은 파선으로 표시됨.

도 16. 항 γc 항체 클론의 아미노산 서열. V_H 도메인은 밑줄이 그어짐. (GGGS)₃ 링커 (및 이의 변이체)는 굵게 표시됨. V_L 도메인은 이중밑줄이 그어짐. 짧은 링커는 기울임꼴 및 굵게 표시됨. 힌지는 기울임꼴로 표시됨. CH2 도메인은 점선 밑줄로 표시됨. CH3 도메인은 파선으로 표시됨.

도 17. 항 IL-2R β 항체 클론을 위한 염기 서열.

도 18. 항 γc 항체 클론을 위한 염기 서열.

도 19. 이중 특이적 항 IL-2R β / γc 항체의 도식적 표현.

도 20. 표면 플라즈몬 공명 분석에 의해 결정된 바와 같이, (a) 인간 IL-2R β 및 (b) 인간 γc 에 대한 이중 특이적 항 IL-2R β / γc 항체의 결합을 나타내는 센서그램.

도 21. 유동 세포 계측법(flow cytometry)에 의해 결정된 바와 같이, (a) IL-2R β / γc 를 발현하는 세포 (및 발현하지 않는 대조군 세포) 및 (b) PBMC에 대한 이중 특이적 항 IL-2R β / γc 항체의 결합을 나타내는 히스토그램.

도 22. 유동 세포 계측법에 의해 결정된 바와 같이, IL-2 또는 이중 특이적 항 IL-2R β / γc 항체로 시험관 내에서 NK92 세포를 처리함으로써 STAT5, Akt 및 ERK 매개된 신호의 유도를 나타내는 히스토그램.

도 23. 유동 세포 계측법에 의해 결정된 바와 같이, 상이한 면역 세포 서브세트에 대해 시험관 내에서 IL-2 또는 이중 특이적 항 IL-2R β / γc 항체로의 처리에 대한 반응으로 STAT5의 인산화율을 나타내는 그래프.

도 24. IL-2R β 또는 γc 에만 특이성을 나타내는 이중 특이적 항 IL-2R β / γc 항체 또는 대조 항체로의 처리에 대한 반응으로 IL-2 의존성 NK92 세포의 증식을 나타내는 그래프.

도 25. 항 IL-2R β / γc 항체에 의한 결합에서 링커 길이의 분석 결과를 보여주는 그래프 및 개략도. (a) 항체 및 scFv 형태, 및 링커 (링커는 기울임꼴로 표시됨)의 도식적 표현. (b) 상이한 길이의 링커를 포함하는 이중 특이적 항 IL-2R β / γc 항체로의 처리에 대한 반응으로 NK92 세포의 증식을 나타내는 그래프. (c) 상이한 길이의 링커를 포함하는, bis-scFv 형태의 이중 특이적 항 IL-2R β / γc 로의 처리에 대한 반응으로 NK92 세포의 증식을 나타내는 그래프.

도 26. 유동 세포 계측법에 의해 결정된 바와 같이, IL-2 또는 이중 특이적 항 IL-2R β / γc 항체로 시험관 내에서 처리함으로써, 사이노몰구스(cynomolgus) 원숭이 비장 세포에서 STAT5 신호전달의 유도를 나타내는 히스토그램.

도 27. 재조합 인간 IL-2 또는 지시된 양의 이중 특이적 항 IL-2R β / γc 항체(Mega2)의 존재 하에 1주 동안 PBMC의 배양 후 T 세포 수 및 비율을 나타내는 그래프. (a) CD3+ 세포, (b) CD4+ 세포, (c) CD8+ 세포, 및 (d) CD8+ 대 CD4+ 세포의 비율.

도 28. 재조합 인간 IL-2 또는 지시된 양의 이중 특이적 항 IL-2R β / γc 항체(Mega2)의 존재 하에 1주 동안

PBMC의 배양 후 Treg의 백분율을 나타내는 그래프.

도 29. 재조합 인간 IL-2 또는 지시된 양의 이중 특이적 항 IL-2R β / γ c 항체(Mega2)의 존재 하에 1주 동안 PBMC의 배양 후 CD8+ 세포의 백분율로서 CD8+ T 세포 서브세트를 나타내는 그래프. 각각의 서브세트에 대해, 데이터 포인트는 왼쪽부터 오른쪽으로 IL-2 200ng/ml, Mega2 3 μ g/ml, Mega2 1 μ g/ml, Mega2 0.3 μ g/ml, Mega2 0.3 μ g/ml 및 CD3/28이다.

도 30. EBV-LCL 및 재조합 인간 IL-2 또는 지시된 양의 이중 특이적 항 IL-2R β / γ c 항체(Mega2)의 존재 하에 EBV-혈청양성 공여자로부터 PBMC를 배양한 후 T 세포 수 및 비율을 나타내는 그래프. (a) CD3+ 세포, (b) CD4+ 세포, (c) CD8+ 세포, 및 (d) CD8+ 대 CD4+ 세포의 비율.

도 31. EBV-LCL 및 재조합 인간 IL-2 또는 지시된 양의 이중 특이적 항 IL-2R β / γ c 항체(Mega2)의 존재 하에 EBV-혈청양성 공여자로부터 PBMC를 배양한 후 T 세포 서브세트를 나타내는 그래프. (a)CD8+ 세포의 백분율로서의 CD8+ T 세포 서브세트. 데이터 포인트는 왼쪽부터 오른쪽으로 IL-2 200ng/ml, Mega2 3 μ g/ml, Mega2 1 μ g/ml, Mega2 0.3 μ g/ml, Mega2 0.3 μ g/ml 및 CD3/28이다. (b)CD8+ 세포의 백분율로서의 CD8+PD1+ 세포, 및 (c)CD4+ 세포의 비율로서의 Treg.

도 32. EBV-LCL 및 재조합 인간 IL-2 또는 지시된 양의 이중 특이적 항 IL-2R β / γ c 항체(Mega2)의 존재 하에 EBV-혈청양성 공여자로부터 PBMC를 배양한 후 CTL 세포독성을 나타내는 그래프.

도 33. P1A3 계열 클론의 열 안정성을 보여주는 막대그래프. P1A3, 및 돌연변이된 클론 (a)B4 및 E9와 (b) B3 및 E8의 γ c에 대한 열처리 전후의 결합. 중복에 대한 평균±SD가 표시됨.

도 34. P2C4 계열 클론의 열 안정성을 보여주는 막대그래프. P2C4 및 돌연변이 된 클론 (a)A9, B1, B5, B6, B8, C4, C7, C12, E2, E3, E7, E8, E9, G2, G11, H1, H2 및 H3, 및 (b)A4, B12, C1, D10, E6, F8, F11 및 C1D10의 IL2-R β 에 대한 열처리 전후의 결합. 중복에 대한 평균±SD가 표시됨.

도 35. (a)IL-2R β 에 대한 P2C4_FW2 단일쇄 항체, 및 (b) γ c에 대한 P1A3_FW2 단일쇄 항체의 결합을 나타내는 그래프.

도 36. NSGAGTAAA (서열번호:157) 또는 GGGGSAAA (서열번호:158) 짧은 링커를 갖는 항체에 대해, (a)IL-2R β 및 (b) γ c에 대한 이중 특이적 항체 클론 P2C4/P1A3의 결합을 나타내는 그래프.

도 37. (a)IL-2R β 및 (b) γ c에 대한 이중 특이적 조작된 항체 클론의 결합을 보여주는 그래프.

도 38. 유동 세포 계측법으로 측정된 바와 같이, 이중 특이적 항 IL-2R β / γ c 항체 노출에 대한 항원-특이성 CD8+ T 세포의 생체 외 반응을 보여주는 그래프. (a)CD8+ T 세포의 이중 특이적 항 IL-2R β / γ c 항체 의존성 팽창. (b)자가 LCL 동시 배양 후 IL-2에 대한 항체에 노출 후 CD8:CD4+ T 세포 비율. *p값<0.05.

도 39. 유동 세포 계측법으로 측정된 바와 같이, (a) 항원 특이성 또는 (b)비특이적인 세팅에서 Treg 세포의 이중 특이적 항 IL-2R β / γ c 항체 노출에 대한 시험관 내 반응을 보여주는 그래프. *p값<0.05.

도 40. 루미넥스 분석에 의해 측정된 바와 같이, 비인간 영장류의 혈장에서 항 IL-2R β / γ c 항체의 투여 전후의 사이토카인 (a) IFN γ , (b) IL-15, (c) IL-1 β , (d) IL-6 및 (e) TNF α 의 수준을 보여주는 막대 그래프.

도 41. 유동 세포 계측법으로 측정된 바와 같이, 이중 특이적 항 IL-2R β / γ c 항체 주입에 대한 T 세포 서브세트의 생체 내 반응을 보여주는 막대그래프. (a)전체 백혈구 집단의 배율로서의 T 세포, (b)전체 CD8+ T 세포 집단의 배율로서의 Ki-67+ 양성CD8+ 세포. (c)전체 CD4+ T 세포 집단의 배율로서의 Ki-67+ 양성CD4+ 세포. 이중 특이적 항체 의존성 팽창은 전체 백혈구 집단에 비례하는 T 세포의 증가에 의해 표시된다.

도 42. 유동 세포 계측법으로 측정된 바와 같이, 이중 특이적 항 IL-2R β / γ c 항체 주입에 대한 NK 세포의 생체 내 반응을 보여주는 막대그래프. (a)투여 전 전체 백혈구 집단의 배율로서의 NK 세포, (b)전체NK 세포 집단의 배율로서 Ki-67+ 양성 NK 세포.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예

[0480] 하기 실시예에서, 본 발명자는 항 IL-2R β 및 항 γ c 항체의 단리, 이중 특이적 항 IL-2R β / γ c 항체의 구축, 조작 및 시험관 내 및 생체 내 기능적 특성 규명을 기술한다.

[0482] 실시예 1: 항 인간 IL-2R β 및 항 인간 γ c 항체의 단리

[0483] 항 IL-2R β 및 항 γ c 항체는 시험관 내 선택을 통해 인간 항체 파지 디스플레이 라이브러리로부터 단리되었다. 특이적 Fab 항체는 원래 재조합 IL-2R β 및 γ c 단백질을 항원으로서 사용하여 ELISA에 의해 동정되었다.

[0484] 실시예 2: 중간 친화력 IL-2R β - γ c를 표적으로 하는 이중 특이적 항체의 구축

[0485] 도 19에서 도시화된 바와 같이, ELISA(실시예 1)에서 강한 결합을 나타낸 클론을 선택하여 IgG1 골격 Fc 영역에 연결된 단일 체인 가변 단편(scFv)에 기초한 "노브-인-홀(knob-in-hole)" 1가 이중 특이적 인간 항체를 구축하는데 사용했다.

[0486] 상기 "노브-인-홀" 형태는 동종이량체 및 2가 단일 특이성 항체의 형성을 예방한다.

[0487] 항체의 Fc 영역에 LALA 돌연변이(알라닌에 의한 야생형 중쇄 불변 도메인 2에서의 류신 잔기 234 및 235의 치환)를 도입하여 Fc 수용체에 대한 결합을 배제하였다.

[0488] scFv 도메인과 Fc 도메인 사이의 링커의 크기는 구축물의 기능에 영향을 미치지 않는다(실시예 6.2 및 도 25 참조).

[0489] 이중 특이적 scFv (bis-scFv) 형태:

[0490] P1A3 및 P2C4 scFv를 링커로 연결하여 링커에 의해 연결된 2개의 단일 체인 가변 도메인으로 이루어진 이중 특이적 항체를 형성하였다(도 25a, 우측). 상이한 링커 크기를 실험하였고(도 25c), NK92 세포 성장을 측정하여 활성을 실험하였다.

[0491] 상기 bis-scFv는 IL-2의 부재 하에 NK92 세포의 증식을 유지하는데 효과적이었다. 상기 2개의 단일 체인 단편 사이의 링커 크기는 이중 특이적 화합물 활성에 영향을 미치지 않았다(도 25c).

[0492] 실시예 3: IL-2R 체인에 대한 결합 분석

[0493] IL-2R β 또는 γ c 중 어느 하나에 대한 이중 특이적 항체의 결합을 유세포 분석에 의해 분석하였다.

[0494] 항체를 이전에 IL-2R β 또는 γ c를 코딩하는 구축물로 형질주입(transfected) 시킨 HEK-293.6E 세포와 인큐베이션 하였다.

[0495] 형광-결합된 2차 항체를 사용하여 세포에 대한 결합을 검출하였다. 이소형(isotype) IgG1을 음성 대조군으로 사용하였다. IL-2R β 또는 γ c 중 어느 하나 및 관련이 없는 표적에 대한 특이성을 가진 이중 특이적 구축물도 실험하였다.

[0496] 항 IL-2R β / γ c 항체는 그의 표적을 발현하는 세포에 결합하는 것으로 나타났다(도 21a).

[0497] 실시예 4: IL-2R 체인에 대한 친화력 분석

[0498] 칩 상에 고정된 재조합 IL-2R β 또는 γ c 체인을 사용하고 표면에 다양한 농도의 항체를 흘려보내며 표면 플라스몬 공명(Surface Plasmon Resonance)에서 수용체 체인에 대한 항 IL-2R β / γ c 이중 특이적 항체의 결합/해리를 측정하였다.

[0499] 항체는 IL-2R β 또는 γ c 체인에 대해 매우 빠른 결합 및 매우 느린 해리와 함께 매우 높은 친화력을 나타냈다(도 20).

[0500] 이중 특이적 항 IL-2R β / γ c 항체 P2C4/P1A3 및 표 1에 나타낸 다른 이중 특이적 항체에 대한 친화력을 측정하였다.

표 1

이중 특이적 항체		K_D (M)	
항 IL-2R β 클론	항 γ c 클론	IL-2R β	γ c
P2C4	P1A3	1.43×10^{-7}	2.09×10^{-8}
P2H7	P2B9	$1.0 \leq 1 \times 10^{-7}$	7.98×10^{-8}
P2D12	P1A3	$1.8 \leq 1 \times 10^{-7}$	7.87×10^{-8}

P1G11	P1A3	1.28×10^{-7}	3.37×10^{-7}
-------	------	-----------------------	-----------------------

[0502] 실시예 5: PBMC 서브세트에 대한 결합

[0503] 이중 특이적 IgG 항 IL-2R β / γ c 항체는 건강한 공여자로부터 단리된 PBMC에서 어느 세포 서브세트에 결합하는지 실험하였다. 항체 또는 동종형 IgG 대조군을 PBMC에 첨가하고 유세포 분석기에서 형광-접합된 2차 항인간 IgG 항체로 검출하였다.

[0504] 항 IL-2R β / γ c 이중 특이적 항체는 CD4+ 또는 CD8+ T 세포에 대한 높은 결합을 나타내지 않았다. 그러나, 항체는 CD56+ NK 세포, CD19+ B세포 및 CD14+/CD16+ 단구에 효율적으로 결합하였다(도 21b).

[0505] 실시예 6: 항 IL-2R β / γ c 이중 특이적 항체의 활성/IL-2 작용적 효과

6.1 신호 경로 인산화

[0506] IL-2는 STAT5, ERK 및 Akt 경로를 통해 세포 내 신호전달을 유발하는 것으로 알려져 있다. 항 IL-2R β / γ c 이중 특이적 항체를 이들 경로를 통한 신호전달을 유도하는 능력에 대해 실험하였다.

[0507] IL-2에 민감한 NK92 세포는 혈청에서 제거된 후 30분 동안 IL-2(100U/ml, 약 0.5nM¹) 또는 상기 항 IL-2R β / γ c 항체(10 μ g/ml, 즉 약 95nM²)로 자극되었고, 유동 세포 계측법 분석에서 형광 항체를 사용하여 STAT5, Akt 및 ERK의 인산화를 검출하였다.

[0508] 항 IL-2R β / γ c 항체는 IL-2보다 경미한 방법임에도 불구하고 STAT5 및 Akt 인산화를 유도했다(도 22). 이 분석에서 IL-2R β / γ c 항체는 ERK의 인산화를 유발하지 않았다(도 22).

[0509] IL-2의 치료적 사용에 대한 가장 큰 장애물 중 하나는 높은 친화력 이중삼량체 수용체 CD25(예를 들어, 조절 T 세포(Treg), 활성화된 T 세포, 활성화된 B세포, 일부 골수 전구 세포 및 상피 세포)를 발현하는 세포의 우선적 자극이다.

[0510] IL-2 또는 항 IL-2R β / γ c 항체의 존재 하에서의 STAT5의 인산화는 건강한 공여자로부터 수득된 Treg, CD8+ T 세포 및 NK 세포에서 유세포 분석에 의해 측정되었다.

[0511] 소량의 IL-2가 NK 또는 T 세포를 활성화시키기에 충분했지만, 낮은 수준의 IL-2에서도 Treg는 우선적으로 그리고 강하게 활성화되었다. NK 또는 CD8+ T 세포에서 STAT5 신호전달 경로가 20% 미만으로 활성화되는 농도에서 Treg는 이미 100% 활성화를 보였다(도 23).

[0512] 대조적으로, 이중 특이적 항체는 Treg의 낮은 우선적 활성화로 상이한 활성화 프로파일을 나타냈다. NK와 CD8+ T 세포가 20% 활성화되는 농도에서 Treg는 39 내지 49%의 STAT5 인산화를 보였다. NK 및 CD8+ T 세포에서 50%의 활성화가 이루어지는 농도에서, Treg 집단은 73 내지 78%의 STAT5 인산화로 여전히 완전히 활성화되지 않았다(도 23).

6.2 IL-2 의존성 세포의 증식

[0513] NK92 세포의 생존 및 성장은 IL-2의 부재 하에 알라며 블루 염료로 측정하였다.

[0514] IL-2 수용체의 단 하나의 체인에 결합하는 항체 구축물은 아무런 효과를 나타내지 않은 반면에 항 IL-2R β / γ c 항체는 IL-2의 부재 하에서 NK92 세포의 증식을 유지할 수 있었다(도 24).

[0515] 링커의 길이가 항체의 기능에 영향을 미치는지를 평가하기 위해, 상이한 링커 크기를 갖는 항체를 사용하여 동일한 분석을 수행하였다.

[0516] NK92 세포의 성장은 링커 크기에 영향을 받지 않았다(도 25b). 도 25B의 데이터는 가장 짧은 및 가장 긴 링커(5 내지 23개의 아미노산)를 사용하여 수득하였다.

[0517] 상이한 길이의 링커는 도 25a에 개략적으로 나타난 바와 같이, 이중 특이적 항체 형태 또는 이중 특이적 scFv 형태로 분석되었다. 간략하게, P1A3 및 P2C4 scFv는 상이한 크기의 링커로 연결되었고, 활성은 NK92 세포 성장을 측정함으로써 실험하였다.

[0518] 결과는 도 25b 및 25c에 도시된다. 상기 bis-scFv는 IL-2의 부재 하에 NK92 세포의 증식을 유지하는데 효과적이

며, 두 scFv 단편 사이의 링커의 크기는 활성에 영향을 미치지 않는다.

[0521] 6.3 사이노몰구스 원숭이 세포와의 교차 반응성

항 IL-2R β / γ c 항체 또한 비인간 영장류 세포에서 실험되었다. 간략하게, 사이노몰구스의 비장 세포를 인간 IL-2 또는 이중 특이적 항체의 존재 하에 배양하고 STAT5 인산화를 측정하였다. 상기 항체는 사이노몰구스 IL-2R과 교차 반응을 일으키는 것으로 밝혀졌고, 인간 IL-2만큼 효율적으로 STAT5의 인산화를 일으켰다(도 26).

[0523] 6.4 결론

종합하면, 이 데이터는 항 IL-2R β / γ c 이중 특이적 항체가 IL-2에 대해 작용제 효과를 가짐을 보여주며, 이러한 효과가 CD25 발현 세포를 우선적으로 지향하지는 않는다는 것을 보여준다.

[0525] 실시예 7: 면역 반응의 조절: 비특이적 자극 세팅에서 T 세포 증대 조절

말초혈액 단핵세포(PBMC)를 자원 봉사 공여자로부터 단리하고 재조합 인간 IL-2 (200ng/ml), 항 IL-2R β / γ c 이중 특이적 항체 (3, 1, 0.3, 0.1 또는 0.03 μ g/ml) 또는 항CD3/CD28 비드를 양성 대조군으로 사용하여 1주일 동안 배양하였다. 1주일 후, 절대 세포수를 측정하여 세포 증대를 평가하였다; 세포 서브세트 비율은 FACS에 의해 측정되었다.

[0527] 7.1 T 세포 증대

비교 농도(IL-2 200ng/ml \approx 12nM; 이중 특이적 항 IL-2R β / γ c 항체 3 μ g/ml \approx 20nM)에서 항체는 IL-2보다 T 세포 증식을 적게 유발합니다(도 27a 내지 27c). 이중 특이적 항체는 T 세포 증식에 대해 용량 의존적 효과를 나타낸다 (도 27a 내지 27d). 비특이적 자극 세팅에서, CD8:CD4 세포 비율은 세포가 IL-2와 함께 배양되었을 때 와 비교하여 항 IL-2R β / γ c 항체의 존재 하에서 유의한 차이가 없었다(도 27d).

[0529] 7.2 조절 T 세포의 자극

조절 T 세포(Treg)는 높은 친화력 IL-2 수용체 서브체인 IL-2R α 를 발현한다. 비특이적 자극 세팅에서 IL-2는 CD3+ CD4+ T 세포 사이에서 조절 T 세포를 우선적으로 자극한다; 이러한 Treg 증대는 이중 특이적 항 IL-2R β / γ c 항체에 의해 유발되지 않았다(도 28).

[0531] 7.3 효과기 대 기억 세포의 자극

기억 CD8+ 림프구와 관련하여, 이중 특이적 항 IL-2R β / γ c 항체는 IL-2로 인한 자극에 대한 증대와 비교하여 중앙 기억 및 미경험 CD8+ T 세포 서브세트의 적은 증대를 유발하는 반면에 효과기 기억 CD8+ T 세포 서브세트의 더 큰 증대를 유발했다(도 29).

[0533] 실시예 8: 면역 반응의 조절: 특이성 자극 세팅에서 T 세포 증대 조절

엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus: EBV) 혈청양성 자원 공여자의 PBMC를 EBV에 감염시켜 림프아세포성 세포주(lymphoblastoid cell line: LCL)를 만들었다. 그들의 차후 증식을 억제하기 위해 LCL을 분류하고 γ 선을 조사하였다. 조사된 LCL은 1×10^5 세포/ml의 밀도에서, IL-2, 항 IL-2R β / γ c 이중 특이적 항체 또는 항 CD3/CD28 비드(양성 대조군)의 존재 하에 2×10^6 자가(autologous) PBMC/ml로 2주간 공동 배양하였다. 이어서, 세포를 증식 및 상이한 세포 서브세트의 비율로 분석하였다.

그랜자임 B 및 카스파제 8에 대한 형광 펩티드 기질을 사용하여 세포독성 사멸 분석을 수행하였다. 증대된 T 세포를 생 LCL과 1시간 동안 2:1의 비율로 공동 배양하였다. 사멸은 유동 세포 계측법에 의한 펩티드-형광 양성 세포의 분석에 의해 측정되었으며, 이는 세포가 CTL 유도 프로그램화된 세포 사멸을 겪고 있음을 나타냈다.

[0536] 8.1 T 세포 증대

상기 이중 특이적 항체는 저농도에서도 T 세포의 증대를 유발한다. 항 IL-2R β / γ c 이중 특이적 항체 매개 T 세포 증대는 IL-2로 자극 후 관찰된 증대보다 약간 더 크다(도 30a). 항체가 CD4+ T 세포의 수에 유의한 영향을 미치지 않지만(도 30b), 항체는 IL-2보다 CD8+ T 세포의 수를 증가시키고(도 30c), 따라서 CD8:CD4 세포 비율을 증가시킨다(도 30d).

[0538] 8.2 T 세포 서브세트에 대한 효과

최고 농도(1 μ g/ml)에서 항 IL-2R β / γ c 항체는 IL-2로 자극한 것과 비교하여 CD8+ 기억 세포보다 효과기 CD8+ T

세포의 팽창을 선호한다(도 31a). IL-2 자극과 비교하여, 상기 항 IL-2R β / γ c 항체는 Treg의 비율은 감소시키는 반면, CD8+ PD-1+ 서브세트(도 31b)의 증가를 유발한다(도 31c).

[0540] 8.3 세포독성 T 림프구 매개성 사멸

항 IL-2R β / γ c 이중 특이적 항체는 CTL 세포독성을 유도할 수 있다. 비교 몰 농도(IL-2에 대한 12nM(200ng/ml) 대 항체에 대한 7nM(1 μ g/ml))에서, 항체 매개 성 세포독성은 IL-2에 의해 유발된 세포독성보다 낮다(도 32).

[0542] 8.4 결과

종합하면, 이 데이터는 이중 특이적 항 IL-2R β / γ c 항체가 IL-2와 다른 작용 기작을 유발한다는 것을 제시한다. 항체는 우선적으로 효과가 CD8+ T 세포의 증대를 유도한다. 항체는 세포독성 T 세포의 자극을 허용하지만 IL-2와 같이 Treg를 우선적으로 자극하지는 않는다.

[0544] 실시예 9: 안정성을 향상시키기 위한 서열 조작

이중 특이적 항체를 구축하는 동안 가장 큰 난제 중 하나는 불균일(heterogenic) 구조의 안정성이다. 단일 특이성 IgG와는 달리, 본 이중 특이적 항 IL-2R β / γ c 항체는 두 쌍의 상이한 경/중쇄의 인공 조립체이다.

구축물의 일반적인 안정성을 향상시키기 위해, 원래의 항체 클론인 P2C4 및 P1A3을 조작하여 열 안정성을 높였다.

[0547] 9.1 열 안정성 클론

무작위로 돌연변이 유발된 클론의 라이브러리를 모 클론 P2C4 및 P1A3으로부터 제작하고 돌연변이체는 2 라운드 패닝(panning)에서 각각의 표적에 대한 결합에 대해 스크리닝한 후 ELISA를 실시하였다. 이어, 결합체를 55°C로 가열하였다. 가열 후 여전히 결합되어 있는 돌연변이를 서열 분석하였고, 이 중 특이 클론을 동정하였다.

ELISA에서 γ c(도 33a 및 33b) 또는 IL-2R β (도 34a 및 34b) 중 어느 하나인 표적에 대한 결합을 측정하여 45°C 내지 65°C에서 4시간 동안 가열한 후 클론의 열 안정성을 평가하였다. 돌연변이 된 클론은 모 클론보다 더 높은 열 안정성을 보였다.

[0550] 9.2 매우 안정적인 프레임워크의 이식(engraftment)

항체의 안정성을 더 증가시키기 위해, 매우 안정한 것으로 알려진 항체의 프레임워크 내에 클론을 이식하였다.

P2C4 및 P1A3은 높은 안정성을 갖는 것으로 알려진 항체의 프레임워크 내에 이식하였다. 새로운 클론이 IL-2R β 및 γ c에 결합하는 능력을 보유함을 확신하기 위해 ELISA 실험을 수행하였다.

P2C4_FW2 및 P1A3_FW2 모두 IL-2R β 및 γ c에 대한 투여량 의존성 결합 프로파일을 각각 나타냈다(도 35a 및 35b).

[0554] 실시예 10: IL-2R β / γ c에 대한 새로운 이중 특이적 구축물의 결합

[0555] 10.1 가변 도메인과 불변 도메인 간의 짧은 링커

scFv 및 불변 도메인 사이에 다음의 짧은 링커 중 하나를 포함하는 이중 특이적 항체 구축물을 제조하였다: 항체 포맷: VH 도메인 - 링커 - VL 도메인 - 짧은 링커 - 힌지 - CH2 도메인 (+ LALA) - CH3 도메인 (+ 노브/홀 + cys):NSGAGTAAA(서열번호 157) 또는 GGGGSAAA (서열번호 158).

NSGAGTAAA (서열번호 157) 또는 GGGGSAAA (서열번호 158) 짧은 링커를 갖는 이중 특이적 구축물을 생성하고 ELISA에 의해 IL-2R β 및 γ c에 대한 결합을 실험하였다.

이중 특이적 항체는 짧은 링커의 동일성과 무관하게 유사한 친화력으로 결합하는 것으로 밝혀졌다(도 36a 및 36b).

이중 특이적 항체는 새로운 서열로 구성하였고 결합을 IL-2R β 또는 IL-2R γ c 중 어느 하나에서 ELISA로 평가하였다. 구축물은 IL-2R에 대해 모 이중 특이적 항체와 유사하거나 더 우수한 친화력으로 결합하는 것으로 밝혀졌다(도 37a 및 37b).

[0560] 실시예 11: T 세포 증대 및 편극화에 대한 효과

시험관 내 T 세포 증대에 대한 항 IL-2R β / γ c 이중 특이적 항체의 영향 및 항원 특이적 및 비특이적 질적 양극화 및 서브세트 특이성에 미치는 영향을 측정하기 위해 T 세포를 사용하는 분석을 수행하였다. EBV-양성 개체로

부터의 말초 혈액을 사용하여 EBV 형질전환된 림프아세포성 B 세포주(LCL) 및 EBV 특이적 CTL주를 생성하였다.

[0562] 간단히, LCL을 생성하기 위해, PBMC는 사이클로스포린 및 EBV의 존재 하에 1주 동안, 사이클로스포린을 함유하지만 EBV없는 재생된 배지에서 2주 동안 배양하였다. 배양 후, 세포를 G-Rex 컬럼으로 옮기고 성장을 모니터하였다. CTL의 생성을 위해, LCL은 CTL에 대한 항원 공급원으로서 작용하도록 조사되었다. PBMC는 40 : 1의 효과가 대 자극기(E:S) 비율에서 LCL과 함께 배양되었다. 세포는 IL-2, 항 IL-2R β / γ c 이중 특이적 항체 또는 CD3/28 비드의 첨가에 의해 자극되었다.

[0563] 7일 후, 세포는 배지 교환 및 추가 자극을 받았다. 10일 째에, 세포는 유세포 분석기로 림프구 증대 및 표현형에 대해 분석하였다.

[0564] 이중 특이적 항체의 첨가는 IL-2로 자극에 대한 증대와 비교하여 항원 특이성 CD8+ T 세포 증대를 현저히 증가시키는 것으로 밝혀졌다(도 38a). 더 나아가, 시험 관내 배양물은 항체 자극 후 향상된 CD8:CD4 비율을 보였다(도 38b).

[0565] 다음으로, 이중 특이적 항체가 조절 T 세포의 증대에 미치는 영향을 측정하고, 항원 특이적(자가 LCL 동시 배양) 및 비특이적(항 CD3/CD28 미세비드) 세팅에서 IL-2 자극에 반응하여 Treg의 증대와 비교하였다. 이중 특이적 항체의 첨가는 비특이적(도 39a) 및 항원 특이적 자극 세팅(도 39b) 모두에서 IL-2에 대한 반응으로의 Treg 증대와 비교했을 때 Treg의 증대를 상당히 감소시킨다.

실시예 12: 비인간 영장류의 생체 내 데이터

[0567] 사이노몰구스 원숭이에서 항 IL-2R β / γ c 이중 특이적 항체의 정맥주사(iv) 주입의 효과, T 세포 및 NK 세포의 증식을 유도할 수 있는 능력, 및 "사이토킨 폭풍"을 통한 잠재적 독성을 측정하기 위해 용량을 증가시키는 실험을 수행했다.

[0568] 3마리의 원숭이는 대퇴동맥을 통해 정맥 내로 단일 투여량의 항 IL-2R β / γ c 항체를 투여하였다; 원숭이 A는 1 mg/kg, 원숭이 B는 5mg/kg, 원숭이 C는 10mg/kg을 받았다. 혈액은 항체 주사 전과 주사 후 1시간, 24시간, 72시간 및 120시간째에 수집하였다.

[0569] 생체 신호 및 신체검사는 연구기간 동안 및 이후 3주 동안 실시되었다. PBMC를 모든 시점에서 단리하고, 백혈구 서브세트를 면역염색 및 유동 세포 계측법으로 분석하였고, 세포 증대는 Ki-67 발현의 분석에 의해 평가하였다. 혈장 사이토카인 수준은 모든 시점에서 Luminex®에 의해 측정되었다.

[0570] 수의과 신체검사는 일반적인 모습, 점막, 심혈관, 호흡기, 외피, 소화기, 근골격계, 신경계, 비뇨 생식기, 청각계 또는 안구계에 이상이 없음을 나타냈다. 동물은 열병이나 우울증에 대한 임상적 소견을 보이지 않았다. 한 마리의 동물(원숭이 B)은 연구과정에서 회복된 경미한 체중감소를 보였다. 동물들은 일반적으로 IL-2 투여와 관련된 명백한 독성 징후를 보이지 않았다(PMID:1418698 및 8454416).

[0571] 이러한 관찰과 일치하여, 사이토카인 분석은 주사 후 염증 매개체의 경미한 증가만을 입증했다(도 40a 내지 40e). 유동 세포 계측적 분석은 CD4+ 및 CD8+ T 세포 집단의 현저한 증식을 나타냈다(도 41a 내지 41c).

[0572] NK 세포의 증식은 또한 항체 치료에 반응하여 관찰되었다(도 42a 및 42b). 이 증대는 IL-2에 요구되는 지속적인 주입 또는 반복 투여와 비교하여 항체의 단일 투여 후에 관찰되었는데, 이는 항 IL-2R β / γ c 이중 특이적 항체가 IL-2보다 긴 반감기를 갖는다는 것을 암시한다.

도면

도면 1a

P2C4, P2C4_A9

QSALTQPASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQHPGTAPKLIYDINNRPSGISNR
FSGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTLVFGGGTKLT (서열번호:1)

LC-CDR1: TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:2)
LC-CDR2: DINNRPS (서열번호:3)
LC-CDR3: SAYTSSDTLV (서열번호:4)

P2H7

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTLSRAGQAISWLAWYQQKPGKAPKLIYKASNLESGVPSR
FSGGGSGAEFTLTISLQPDDFATYYCQQYQSYPYTFGGGTKLEIR (서열번호:5)

LC-CDR1: RAGQAISWLA (서열번호:6)
LC-CDR2: KASNLES (서열번호:7)
LC-CDR3: QQYQSYPYT (서열번호:8)

P2D12

DIQLTQSPSSLASVGDRVTITCQASQDIGNYLNWYQLKPGKAPKLIYDASNLETGVPSRF
SGSGSGTDFTFTISLQPEDIATYYCLQLYDYPLTFGGGTKVEIK (서열번호:9)

LC-CDR1: QASQDIGNYLN (서열번호:10)
LC-CDR2: DASNLET (서열번호:11)
LC-CDR3: LQLYDYPLT (서열번호:12)

P1G11

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSGSIASNYVQWYQQRPGSSPTTVIFDDNQRPTGVPD
RFSAIDTSSSASLTISGLTAEDEADYYCQSSHSTAVVFGGGTKLT (서열번호:13)

LC-CDR1: TRSSGSIASNYVQ (서열번호:14)
LC-CDR2: DDNQRPT (서열번호:15)
LC-CDR3: QSSHSTAVV (서열번호:16)

도면1b

P2C4_A4, P2C4_C1

QSALTQPASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGDYDFVSWYQQHPGTAPKLIIYDINNRPSGISNR
FSGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTLVFGGGTKLT (서열번호:17)

- LC-CDR1: TGTSSDIGDYDFVS (서열번호:18)
LC-CDR2: DINNRPS (서열번호:3)
LC-CDR3: SAYTSSDTLV (서열번호:4)

P2C4_B1

QSALTQPASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQHPGTAPKLIIYDNNNRPSGISN
RFSGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTLVFGGGTKLT (서열번호:19)

- LC-CDR1: TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:2)
LC-CDR2: DNNNRPS (서열번호:20)
LC-CDR3: SAYTSSDTLV (서열번호:4)

P2C4_B5

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQHPGTAPKLIIYDINNRPSGISNR
FSGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVFGGGTKLT (서열번호:21)

- LC-CDR1: TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:2)
LC-CDR2: DINNRPS (서열번호:3)
LC-CDR3: SAYTSSDTVV (서열번호:22)

P2C4_B6, P2C4_B8, P2C4_C12, P2C4_D10, P2C4_E2, P2C4_E3, P2C4_E8, P2C4_G2, P2C4_G11, P2C4_H1, P2C4_H2, P2C4_H3

QSALTQPASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQHPGTAPKLIIYDINNRPSGISNR
FSGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVFGGGTKLT (서열번호:23)

- LC-CDR1: TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:2)
LC-CDR2: DINNRPS (서열번호:3)
LC-CDR3: SAYTSSDTVV (서열번호:22)

도면1c

P2C4_B12

QSALTQPASVSGSPGQSQSIAISCTGTSSDIGHYDFISWYQQHPGTAPKLIYDFNNRPSGISNR
FSGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTLVFGGGTKLT (서열번호:24)

- LC-CDR1: TGTSSDIGHYDFIS (서열번호:25)
LC-CDR2: DFNNRPS (서열번호:26)
LC-CDR3: SAYTSSDTLV (서열번호:4)

P2C4_C4

QSALTQPASVSGSPGQSQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQHPGTAPKLIYDNNNRPSGISN
RFSGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVFGGGTKLT (서열번호:27)

- LC-CDR1: TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:2)
LC-CDR2: DNNNRPS (서열번호:20)
LC-CDR3: SAYTSSDTVV (서열번호:22)

P2C4_C7

QSALTQPASVSGSPGQSVISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQHPGTAPKLIYDINNRPSGISNR
FSGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVFGGGTKLT (서열번호:28)

- LC-CDR1: TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:2)
LC-CDR2: DINNRPS (서열번호:3)
LC-CDR3: SAYTSSDTVV (서열번호:22)

P2C4_E6

QSALTQPASVSGSPGQSQSIAISCTGTSSDIGDYDFVSWYQQHPGTAPKLIYDINNRPSGISNR
FSGSKSDNMASLIISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTLVFGGGTKLT (서열번호:29)

- LC-CDR1: TGTSSDIGDYDFVS (서열번호:18)
LC-CDR2: DINNRPS (서열번호:3)
LC-CDR3: SAYTSSDTLV (서열번호:4)

도면 1d

P2C4_E7

QSALTQPASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQHPGTAPKLIYDINNRPSGISNR
FSGSKSDDMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVFGGGTKLT (서열번호:30)

- LC-CDR1: TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:2)
LC-CDR2: DINNRPS (서열번호:3)
LC-CDR3: SAYTSSDTVV (서열번호:22)

P2C4_E9

QSALTQPASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQHPGTAPKLIYDINNRASGISNR
FSGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVFGGGTKLT (서열번호:31)

- LC-CDR1: TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:2)
LC-CDR2: DINNRAS (서열번호:32)
LC-CDR3: SAYTSSDTVV (서열번호:22)

P2C4_F8

QSALTQPASVGNPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQHPGTAPKLIYDINNRPSGISNR
FSGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVFGGGTKLT (서열번호:33)

- LC-CDR1: TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:2)
LC-CDR2: DINNRPS (서열번호:3)
LC-CDR3: SAYTSSDTVV (서열번호:22)

P2C4_F11

QSTLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQHPGTAPKLIYDINNRPSGISNR
FSGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVFGGGTKLT (서열번호:34)

- LC-CDR1: TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:2)
LC-CDR2: DINNRPS (서열번호:3)
LC-CDR3: SAYTSSDTVV (서열번호:22)

도면 1e

P2C4_C1D10

QSALTQPASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGDYDFVSWYQQHPGTAPKLIYDINNRPSGISNR
FSGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVFGGGTKLT (서열번호:148)

LC-CDR1: TGTSSDIGDYDFVS (서열번호:18)
LC-CDR2: DINNRPS (서열번호:3)
LC-CDR3: SAYTSSDTVV (서열번호:22)

P2C4_FW2

QSVLTQPPSVGAPGQRVTISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQLPGTAPKLLIYDINNRPSGV
DRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDADYYCSAYTSSDTLVFGGGTKLT (서열번호:149)

LC-CDR1: TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:2)
LC-CDR2: DINNRPS (서열번호:3)
LC-CDR3: SAYTSSDTLV (서열번호:4)

도면2a

P2C4, P2C4_A4, P2C4_B1, P2C4_B5, P2C4_C1, P2C4_C4, P2C4_C7, P2C4_D10,
P2C4_E6, P2C4_E7, P2C4_F8

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGYTFTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGEYYYDSSGYYYWGQGTLV
 TVSS (서열번호:35)

HC-CDR1: NYYMH (서열번호:36)
 HC-CDR2: AIMPSRGGTSYPQKFQG (서열번호:37)
 HC-CDR3: GEYYYDSSGYYY (서열번호:38)

P2H7

EVQLVQSGTEVKPGASVKVSCKASGYTFTTYAMHWVRQAPGQSLEWMGWINTGNGNT
KYSQNQFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRRSDDTAVYYCARDLGQLERLYFWGQGTLVTVSS
 S (서열번호:39)

HC-CDR1: TYAMH (서열번호:40)
 HC-CDR2: WINTGNGNTKYSQNQFQG (서열번호:41)
 HC-CDR3: DLGQLERLYFW (서열번호:42)

P2D12

HVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGDYWGQGTLVTVSS
 (서열번호:43)

HC-CDR1: SYAMS (서열번호:44)
 HC-CDR2: AISGSGGSTYYYADSVKG (서열번호:45)
 HC-CDR3: DLGDY (서열번호:46)

P1G11

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYN
PSLKSRVTISVDTSKNQFSKLSSVTAADTAVYYCARSSSGDAFDIWGQGTMVTVSS
 (서열번호:47)

HC-CDR1: GYYWS (서열번호:48)
 HC-CDR2: EINHSGSTNYNPSLKS (서열번호:49)
 HC-CDR3: SSSGDAFD (서열번호:50)

도면2b**P2C4_A9**

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGYTFTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGAIMPSSRG
SYPPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
GEYYYYDSSGYYNWGQGTLV
 TVSS (서열번호:51)

HC-CDR1: NYYMH (서열번호:36)
 HC-CDR2: AIMPSRGGTSYPPQKFQG (서열번호:37)
 HC-CDR3: GEYYYYDSSGYYN (서열번호:52)

P2C4_B6, P2C4_E9

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGAIMPSSRG
SYPPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
GEYYYYDSSGYYNWGQGTLV
 VSS (서열번호:53)

HC-CDR1: NYYIH (서열번호:54)
 HC-CDR2: AIMPSRGGTSYPPQKFQG (서열번호:37)
 HC-CDR3: GEYYYYDSSGYYY (서열번호:38)

P2C4_B8

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGYTFTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGAIMPSSRG
SYPPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
GEYYYYDSSGYYNWGQGTLV
 TVSS (서열번호:55)

HC-CDR1: NYYMH (서열번호:36)
 HC-CDR2: AIMPSRGGTSYPPQKFQG (서열번호:37)
 HC-CDR3: GEYYYYDSSGYYY (서열번호:38)

P2C4_B12

EVQLVQSGAEVKPGSTVKVSCKASGYTFTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGAIMPSSRG
SYPPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
GEYYYYDSSGYYNWGQGTLV
 TVSS (서열번호:56)

HC-CDR1: NYYMH (서열번호:36)
 HC-CDR2: AIMPSRGGTSYPPQKFQG (서열번호:37)
 HC-CDR3: GEYYYYDSSGYYY (서열번호:38)

도면2c**P2C4_C12**

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGYTFTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGAIMPSSRG
GT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELNSLRSEDTAVYYCARGE~~YYDSSG~~YYYYWGQGTLV
 TVSN (서열번호:57)

HC-CDR1: NYYMH (서열번호:36)
 HC-CDR2: AIMPSRGGT~~SYPQKFQG~~ (서열번호:37)
 HC-CDR3: GE~~YYDSSG~~YYYY (서열번호:38)

P2C4_E2

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGYTFTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGAIMPSSRG
GT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELNSLRSEDTAVYYCARGE~~YYDSSG~~YYYYWGQGTLV
 VSS (서열번호:58)

HC-CDR1: NYYMH (서열번호:36)
 HC-CDR2: AIMPSRGGT~~SYPQKFQG~~ (서열번호:37)
 HC-CDR3: GE~~YYDSSG~~YYYY (서열번호:38)

P2C4_E3

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGAIMPSSRG
TS
YPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELNSLRSEDTAVYYCARGE~~YYDSSG~~YYYYWGQGTLV
 VSS (서열번호:59)

HC-CDR1: NYYIH (서열번호:54)
 HC-CDR2: AIMPSRGGT~~SYPQKFQG~~ (서열번호:37)
 HC-CDR3: GE~~YYDSSG~~YYYY (서열번호:38)

P2C4_E8

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGYTFTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGAIMPSSRG
GT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELNSLRSEDTAVYYCARGE~~YYDSSG~~YYYYWGPGTLV
 TVSS (서열번호:60)

HC-CDR1: NYYMH (서열번호:36)
 HC-CDR2: AIMPSRGGT~~SYPQKFQG~~ (서열번호:37)
 HC-CDR3: GE~~YYDSSG~~YYYY (서열번호:38)

도면2d**P2C4_F11**

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGYTFT**NYYMH**WVRQAPGQGLEWMGA**IMPSRGGT**
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAMYYCAR**EYYYDSSGYYY**WGQGTLV
 TVSS (서열번호:61)

HC-CDR1: NYYMH (서열번호:36)
 HC-CDR2: AIMPSRGGT**SYPQKFQG** (서열번호:37)
 HC-CDR3: GEYYYDSSGYYY (서열번호:38)

P2C4_G2

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGYTFT**NYYMH**WVRQAPGQGLEWMGA**IMPSRGGT**
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRTE**TAVYYCAR****EYYYDSSGYYY**WGQGTLV
 TVSS (서열번호:62)

HC-CDR1: NYYMH (서열번호:36)
 HC-CDR2: AIMPSRGGT**SYPQKFQG** (서열번호:37)
 HC-CDR3: GEYYYDSSGYYY (서열번호:38)

P2C4_G11

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGYTFT**NYYMH**WVRQAPGQGLEWMGA**IMPSRGGT**
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSNLRSEDTAVYYCAR**EYYYDSSGYYY**WGQGTLV
 TVSS (서열번호:63)

HC-CDR1: NYYMH (서열번호:36)
 HC-CDR2: AIMPSRGGT**SYPQKFQG** (서열번호:37)
 HC-CDR3: GEYYYDSSGYYY (서열번호:38)

P2C4_H1

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGYTFT**NYYMH**WVRQAPGQGLEWMGA**IMPSRGGT**
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR**EYYYDSSGYYY**WGQGTLV
 NVSS (서열번호:64)

HC-CDR1: NYYMH (서열번호:36)
 HC-CDR2: AIMPSRGGT**SYPQKFQG** (서열번호:37)
 HC-CDR3: GEYYYDSSGYYY (서열번호:38)

도면2e**P2C4_H2**

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGYTFS**NYYMH**WVRQAPGQGLEWMGA**IMPSRGTS**
YPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSED**TAVYYCARGE**YYDSSGYY**WGQGT**LVT
 VSS (서열번호:65)

HC-CDR1: NYYMH (서열번호:36)
 HC-CDR2: AIMPSRGGT**SYPQKFQG** (서열번호:37)
 HC-CDR3: GEYYDSSGYY**Y** (서열번호:38)

P2C4_H3

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKATGYTFT**NYYMH**WVRQAPGQGLEWMGA**IMPSRGGT**
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSED**TAVYYCARGE**YYDSSGYY**WGQGT**LTV
 TVSS (서열번호:66)

HC-CDR1: NYYMH (서열번호:36)
 HC-CDR2: AIMPSRGGT**SYPQKFQG** (서열번호:37)
 HC-CDR3: GEYYDSSGYY**Y** (서열번호:38)

P2C4_C1D10

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGYTFT**NYYMH**WVRQAPGQGLEWMGA**IMPSRGGT**
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSED**TAVYYCARGE**YYDSSGYY**WGQGT**PV
 TVSS (서열번호:150)

HC-CDR1: NYYMH (서열번호:36)
 HC-CDR2: AIMPSRGGT**SYPQKFQG** (서열번호:37)
 HC-CDR3: GEYYDSSGYY**Y** (서열번호:38)

P2C4_FW2

EVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFT**NYYMH**WVRQAPGQGLEWMGA**IMPSRGGT**
SYPQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED**TAVYYCARGE**YYDSSGYY**WGQGT**LVT
 VSS (서열번호:151)

HC-CDR1: NYYMH (서열번호:36)
 HC-CDR2: AIMPSRGGT**SYPQKFQG** (서열번호:37)
 HC-CDR3: GEYYDSSGYY**Y** (서열번호:38)

도면3**P1A3, P1A3_B3, P1A3_E8, P1A3_E9**

DVWMTQSPLSLPVTPGEPAISCRSSQSLHSNGNYLDWYLQKPGQSPQLIYLGSNRDS
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADVGVYYCMQGTHWPWTFGQGTKEIK

(서열번호:67)

LC-CDR1: RSSQSLLHSNGNYLD (서열번호:68)

LC-CDR2: LGSNRDS (서열번호:69)

LC-CDR3: MQGTHWPWT (서열번호:70)

P2B9

SYELTQPPSMSVSPGQTARITCSGDALPKQFAFWYQQKPGQAPVLVIYKDTERPSGIPERF
SGSSSGTTVTLTITGVQAEDADYYCQSPDSSGTVEVFGGGTKLTVL (서열번호:71)

LC-CDR1: SGDALPKQFAF (서열번호:72)

LC-CDR2: KDTERPS (서열번호:73)

LC-CDR3: QSPDSSGTVEV (서열번호:74)

P1A3_B4

DVWMTQSPLSLPVTPGESVSICRSSQSLHSNGNYLDWYLQKPGQSPQLIYLGSNRDS
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADVGVYYCMQGTHWPWTFGQGTKEIK

(서열번호:75)

LC-CDR1: RSSQSLLHSNGNYLD (서열번호:68)

LC-CDR2: LGSNRDS (서열번호:69)

LC-CDR3: MQGTHWPWT (서열번호:70)

P1A3_FW2

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLHSNGNYLDWYQQKPGKAPKLLIYLGSNRDS
GVPNSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCMQGTHWPWTFGQGTKEIK (서열번호:

152)

LC-CDR1: RSSQSLLHSNGNYLD (서열번호:68)

LC-CDR2: LGSNRDS (서열번호:69)

LC-CDR3: MQGTHWPWT (서열번호:70)

도면4a**P1A3**

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYN
PSLKS RATIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATSPGGYSGGYFQHWGQGTLTVSS
(서열번호:76)

- | | | |
|----------|------------------|-----------|
| HC-CDR1: | GYYWS | (서열번호:48) |
| HC-CDR2: | EINHSGSTNYNPSLKS | (서열번호:49) |
| HC-CDR3: | SPGGYSGGYFQH | (서열번호:77) |

P2B9

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYWGWRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY
NPSLKS SRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAGDILTGYALDYWGQGTLTVSS
(서열번호:78)

- | | | |
|----------|-----------------|-----------|
| HC-CDR1: | SSSYWG | (서열번호:79) |
| HC-CDR2: | SIYYSGSTYYNPSLK | (서열번호:80) |
| HC-CDR3: | DILTGYALDY | (서열번호:81) |

P1A3_B3, P1A3_B4, P1A3_E9

QVQLQQWGAGMLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHFGSTNYN
PSLKS RATIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATSPGGYSGGYFQHWGQGTLTVSS
(서열번호:82)

- | | | |
|----------|------------------|-----------|
| HC-CDR1: | GYYWS | (서열번호:48) |
| HC-CDR2: | EINHFGSTNYNPSLKS | (서열번호:83) |
| HC-CDR3: | SPGGYSGGYFQH | (서열번호:77) |

P1A3_E8

QVQLQQWGAGMLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHFGSTNY
NPSLKS SRATIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATSPGGYSGGYFQHWGQGTLTVSS
(서열번호:84)

- | | | |
|----------|------------------|-----------|
| HC-CDR1: | GYYWS | (서열번호:48) |
| HC-CDR2: | EINHFGSTNYNPSLKS | (서열번호:83) |
| HC-CDR3: | SPGGYSGGYFQH | (서열번호:77) |

도면4b**P1A3_FW2**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSFSGYYWSWVRQAPGKGLEWVSEINHSGSTNY
NPSLKS RFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPGGYSGGYFQHWGQGTLTVVS
S (서열번호: 153)

- | | | |
|----------|------------------|-----------|
| HC-CDR1: | GYYWS | (서열번호:48) |
| HC-CDR2: | EINHSGSTNYNPSLKS | (서열번호:49) |
| HC-CDR3: | SPGGYSGGYFQH | (서열번호:77) |

도면5

클론	CDR 1	CDR 2	CDR 3
경색			
P2C4_A9 P2C4_FW2	TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:2)	DINNRPS (서열번호:3)	SAYTSSDTLV (서열번호:4)
P2H7	RAGQAISSWLA (서열번호:6)	KASNLES (서열번호:7)	QQYQSYPYT (서열번호:8)
P2D12	QASQDIGNYLN (서열번호:10)	DASNLET (서열번호:11)	LQLYDYPLT (서열번호:12)
P1G11	TRSSGSIASNYVQ (서열번호:14)	DDNQRPT (서열번호:15)	QSSHSTAVV (서열번호:16)
P2C4_A4 P2C4_C1 P2C4_E6	TGTSSDIGDYDFVS (서열번호:18)	DINNRPS (서열번호:3)	SAYTSSDTLV (서열번호:4)
P2C4_B1	TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:2)	DNNNRPS (서열번호:20)	SAYTSSDTLV (서열번호:4)
P2C4_B5 P2C4_B6 P2C4_B8 P2C4_C7 P2C4_C12 P2C4_D10 P2C4_E2 P2C4_E3 P2C4_E7 P2C4_E8 P2C4_F8 P2C4_F11 P2C4_G2 P2C4_G11 P2C4_H1 P2C4_H2 P2C4_H3	TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:2)	DINNRPS (서열번호:3)	SAYTSSDTV (서열번호:22)
P2C4_B12	TGTSSDIGHYDFIS (서열번호:25)	DFNNRPS (서열번호:26)	SAYTSSDTLV (서열번호:4)
P2C4_C4	TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:2)	DNNNRPS (서열번호:20)	SAYTSSDTV (서열번호:22)
P2C4_E9	TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:2)	DINNRAS (서열번호:32)	SAYTSSDTV (서열번호:22)
P2C4_C1D10	TGTSSDIGDYDFVS (서열번호:18)	DINNRPS (서열번호:3)	SAYTSSDTV (서열번호:22)

도면6

클론	CDR 1	CDR 2	CDR 3
증쇄			
P2C4 P2C4_A4 P2C4_B1 P2C4_B5 P2C4_B8 P2C4_B12 P2C4_C1 P2C4_C4 P2C4_C7 P2C4_C12 P2C4_D10 P2C4_E2 P2C4_E6 P2C4_E7 P2C4_E8 P2C4_F8 P2C4_F11 P2C4_G2 P2C4_G11 P2C4_H1 P2C4_H2 P2C4_H3 P2C4_C1D10 P2C4_FW2	NYYMH (서열번호:36)	AIMPSRGGTSYPKFQG (서열번호:37)	GEYYYYDSSGYYY (서열번호:38)
P2H7	TYAMH (서열번호:40)	WINTGNGNNTKYSQNFQG (서열번호:41)	DLGQLERLYFW (서열번호:42)
P2D12	SYAMS (서열번호:44)	AISGSGGSTYYADSVKG (서열번호:45)	DLGDY (서열번호:46)
P1G11	GYYWS (서열번호:48)	EINHSGSTNYNPSLKS (서열번호:49)	SSSGDAFD (서열번호:50)
P2C4_A9	NYYMH (서열번호:36)	AIMPSRGGTSYPKFQG (서열번호:37)	GEYYYYDSSGYYN (서열번호:52)
P2C4_B6 P2C4_E3 P2C4_E9	NYYIH (서열번호:54)	AIMPSRGGTSYPKFQG (서열번호:37)	GEYYYYDSSGYYY (서열번호:38)

도면7

클론	CDR 1	CDR 2	CDR 3
경쇄			
P1A3 P1A3_B3 P1A3_E8 P1A3_E9 P1A3_B4 P1A3_FW2	RSSQSLLHSNGYNYLD (서열번호:68)	LGSNRDS (서열번호:69)	MQGTHWPWT (서열번호:70)
P2B9	SGDALPKQFAF (서열번호:72)	KDTERPS (서열번호:73)	QSPDSSGTVEV (서열번호:74)

도면8

클론	CDR 1	CDR 2	CDR 3
증쇄			
P1A3 P1A3_FW2	GYYWS (서열번호:48)	EINHSGSTNYNPSLKS (서열번호:49)	SPGGYSGGYFQH (서열번호:77)
P2B9	SSSSYYWG (서열번호:79)	SIYYSGSTYYNPSLK (서열번호:80)	DILTGAYLDY (서열번호:81)
P1A3_B3 P1A3_B4 P1A3_E8 P1A3_E9	GYYWS (서열번호:48)	EINHFGSTNYNPSLKS (서열번호:83)	SPGGYSGGYFQH (서열번호:77)

도면9

클론	CDR 1	CDR 2	CDR 3
경쇄			
P2C4 P2C4_A9 P2C4_FW2	TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:2)	DINNRPS (서열번호:3)	SAYTSSDTLV (서열번호:4)
P2C4_A4 P2C4_C1 P2C4_E6	TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:18)	DINNRPS (서열번호:3)	SAYTSSDTLV (서열번호:4)
P2C4_B1	TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:2)	DNNNRPS (서열번호:20)	SAYTSSDTLV (서열번호:4)
P2C4_B5 P2C4_B6 P2C4_B8 P2C4_C7 P2C4_C12 P2C4_D10 P2C4_E2 P2C4_E3 P2C4_E7 P2C4_E8 P2C4_F8 P2C4_F11 P2C4_G2 P2C4_G11 P2C4_H1 P2C4_H2 P2C4_H3	TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:2)	DINNRPS (서열번호:3)	SAYTSSDTVV (서열번호:22)
P2C4_B12	TGTSSDIGHYDFIS (서열번호:25)	DFNNRPS (서열번호:26)	SAYTSSDTLV (서열번호:4)
P2C4_C4	TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:2)	DNNNRPS (서열번호:20)	SAYTSSDTVV (서열번호:22)
P2C4_E9	TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:2)	DINNRAS (서열번호:32)	SAYTSSDTVV (서열번호:22)
P2C4_C1D10	TGTSSDIGHYDFVS (서열번호:18)	DINNRPS (서열번호:3)	SAYTSSDTVV (서열번호:22)
CONSENSUS	TGTSSDIGX ₁ YDFX ₂ S (서열번호:85) wherein X ₁ = H or D, and X ₂ = V or I	DX ₃ NNRX ₄ S (서열번호:86) wherein X ₃ = I, N or F, and X ₄ = P or A	SAYTSSDTX ₅ V (서열번호:87) wherein X ₅ = L or V

도면10

클론	CDR 1	CDR 2	CDR 3
증쇄			
P2C4 P2C4_A4 P2C4_B1 P2C4_B5 P2C4_B8 P2C4_B12 P2C4_C1 P2C4_C4 P2C4_C7 P2C4_C12 P2C4_D10 P2C4_E2 P2C4_E6 P2C4_E7 P2C4_E8 P2C4_F8 P2C4_F11 P2C4_G2 P2C4_G11 P2C4_H1 P2C4_H2 P2C4_H3 P2C4_H3 P2C4_C1D10 P2C4_FW2	NYYMH (서열번호:36)	AIMPSRGGTSYQPQKFQG (서열번호:37)	GEYYYDSSGYYYY (서열번호:38)
P2C4_A9	NYYMH (서열번호:36)	AIMPSRGGTSYQPQKFQG (서열번호:37)	GEYYYDSSGYYN (서열번호:52)
P2C4_B6 P2C4_E3 P2C4_E9	NYYIH (서열번호:54)	AIMPSRGGTSYQPQKFQG (서열번호:37)	GEYYYDSSGYYYY (서열번호:38)
CONSENSUS	NYYX ₆ H (서열번호:88) wherein X ₆ = M or I	AIMPSRGGTSYQPQKFQG (서열번호:37)	GEYYYDSSGYYX ₇ (서열번호:89) wherein X ₇ = Y or N

도면11

클론	CDR 1	CDR 2	CDR 3
경쇄			
P1A3 P1A3_B3 P1A3_E8 P1A3_E9 P1A3_B4 P1A3_FW2	RSSQSLLHSNGYNLYLD (서열번호:68)	LGSNRDS (서열번호:69)	MQGTHWPWT (서열번호:70)
CONSENSUS	RSSQSLLHSNGYNLYLD (서열번호:68)	LGSNRDS (서열번호:69)	MQGTHWPWT (서열번호:70)

도면12

클론	CDR 1	CDR 2	CDR 3
증쇄			
P1A3 P1A3_FW2	GYYWS (서열번호:48)	EINHSGSTNYNPSLKS (서열번호:49)	SPGGYSGGYFQH (서열번호:77)
P1A3_B3 P1A3_B4 P1A3_E8 P1A3_E9	GYYWS (서열번호:48)	EINHFGSTNYNPSLKS (서열번호:83)	SPGGYSGGYFQH (서열번호:77)
CONSENSUS	GYYWS (서열번호:48)	EINHX ₈ GSTNYNPSLKS (서열번호:90) wherein X ₈ = S or F	SPGGYSGGYFQH (서열번호:77)

도면13

P2C4 CH2

PCPAPEAAGGPSVLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAK

(서열번호:91)

P2C4 CH3

GQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
S DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호:92)

도면14

P1A3 CH2

PCPAPEAAGGPSVLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAK

(서열번호:93)

P1A3 CH3

GQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
S DGSFFLCVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호:94)

도면 15a**P2C4**

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGYTFTNYYMHWRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYME~~L~~SLRSEDTAVYYCAR~~E~~YYDSSGYYYWGQGT~~L~~V
TVSSGGGGSGGGGS~~G~~GGGQS~~Q~~SA~~L~~TQ~~P~~ASV~~G~~SPG~~Q~~OSIAISCTGTSSDIGHYDFV~~W~~YQQ
HPGTAPKLIYDINNRPSGISNR~~F~~SGSKSDN~~M~~ASLTISGLQ~~P~~EDEADYYCSAYTSSDTLVFGG
GTKLTVL~~N~~SGAGTAAATHTOPPCPAPEAAGG~~P~~SVFLFPPPKKD~~T~~L~~M~~ISRTPEVTCVVVDV~~S~~
HEDPEV~~K~~FNWYVGVEVHN~~A~~KT~~K~~PREEQYN~~N~~STYRV~~V~~SL~~T~~VLHQDWLN~~G~~KEYKCKV~~S~~NK
ALPAPIEKTISKAKGQP~~R~~E~~P~~QV~~V~~T~~L~~PPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI~~A~~VEWE~~S~~NGQP
ENNYKTT~~P~~YLDSDGSFFLYSKL~~T~~VD~~K~~SRW~~Q~~QGNVF~~S~~CSVMHEALHNHYTQ~~K~~SLSLSPGK

(서열번호:95)

P2H7

EVQLVQSGTEVKPGASVKVSCKASGYTFTTYAMHWVRQAPGQSLEWMGWINTGNGNT
KYSQNFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTA~~V~~YYCARDLG~~Q~~LERLYFWGQGT~~L~~TV~~V~~S
GGGGSGGGGS~~G~~GGG~~S~~D~~I~~QMTQSP~~S~~TL~~S~~ASVGDR~~V~~TLSCRAGQA~~I~~SSWLAWYQQKPGK
APKL~~I~~YKASNL~~E~~SGVPSRFSGGGSGAFF~~T~~LT~~I~~SSI~~Q~~PDD~~F~~ATYYCQQYQSYPYTFGQGT~~K~~I
EIR (서열번호:96)

P2D12

HVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS~~W~~RQAPGKGLEW~~V~~SAISGSGG~~S~~TY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLG~~D~~YWGQGT~~L~~TV~~S~~SSGGGS
GGGGSGGGGS~~D~~IQLTQSP~~S~~LSASVGDR~~V~~ITCQASQDIGNYLNWYQLKPGKAPKLLIYDA
SNLTGVP~~S~~RFSGSGSGT~~D~~FTFT~~I~~SSLOPEDIATYYC~~L~~Q~~Y~~DYPLTFGGGT~~K~~VEIK

(서열번호:97)

P1G11

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQ~~P~~PGKGLEWIGEINHSGST~~N~~Y
PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS~~V~~AADTAVYYCAR~~S~~SSGDAFDIWGQGT~~M~~TV~~S~~SSGGGS
GGGGSGGGGS~~N~~FMLTQPHS~~V~~SESPGK~~T~~VT~~I~~SC~~T~~RSSG~~S~~IAS~~N~~YVQWYQQRPGSSPT~~V~~I
FDDNQRPTGV~~P~~DR~~F~~SAAID~~T~~SS~~S~~AS~~L~~I~~S~~GLTA~~F~~DEADYYCQSSH~~S~~TA~~V~~VFGG~~T~~KLTV~~L~~

(서열번호:98)

P2C4_A4

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGYTFTNYYMHWRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYME~~L~~SLRSEDTAVYYCAR~~E~~YYDSSGYYYWGQGT~~L~~V
TVSSGGGGSGGGGS~~G~~GGGQS~~Q~~SA~~L~~TQ~~P~~ASV~~G~~SPG~~Q~~OSIAISCTGTSSDIGHYDFV~~W~~YQQ
HPGTAPKLIYDINNRPSGISNR~~F~~SGSKSDN~~M~~ASLTISGLQ~~P~~EDEADYYCSAYTSSDTLVFGG
GTKLTVLAAAHHHHHH (서열번호:99)

P2C4_A9

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGYTFTNYYMHWRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYME~~L~~SLRSEDTAVYYCAR~~E~~YYDSSGYYYWGQGT~~L~~V
TVSSGGGGSGGGGS~~G~~GGGQS~~Q~~SA~~L~~TQ~~P~~ASV~~G~~SPG~~Q~~OSIAISCTGTSSDIGHYDFV~~W~~YQQ
HPGTAPKLIYDINNRPSGISNR~~F~~SGSKSDN~~M~~ASLTISGLQ~~P~~EDEADYYCSAYTSSDTV~~V~~FG
GGT~~K~~LTVLAAAHHHHHH (서열번호:100)

도면 15b**P2C4_B1**

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGYTFTNYYMHWRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYME~~L~~SLRSEDTAVYYCAR~~E~~YYDSSGYYYWGQGTLV
TVSSGGGGGGGGGGGGGQSAL~~T~~Q~~P~~ASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQ
HPGTAPKLIYDINNNRPSGISNRFGSKSDNMASLTISGLQPEDADYYCSAYTSSDTLVFG
GGTKLTVLAAAHHHHHH (서열번호:101)

P2C4_B5

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGYTFTNYYMHWRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYME~~L~~SLRSEDTAVYYCAR~~E~~YYDSSGYYYWGQGTLV
TVSSGGGGGGGGGGGGGQSAL~~T~~Q~~P~~ASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQ
HPGTAPKLIYDINNNRPSGISNRFGSKSDNMASLTISGLQPEDADYYCSAYTSSDTLVFG
GGTKLTVLAAAHHHHHH (서열번호:102)

P2C4_B6

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
YPQKFQGRVTMTGDTSTVYME~~L~~SLRSEDTAVYYCAR~~E~~YYDSSGYYYWGQGTLV
VSSGGGGGGGGGGGGGQSAL~~T~~Q~~P~~ASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQH
PGTAPKLIYDINNNRPSGISNRFGSKSDNMASLTISGLQPEDADYYCSAYTSSDTLVFGG
GTKLTVLAAAHHHHHH (SEQ ID NO103)

P2C4_B8

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGYTFTNYYMHWRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYME~~L~~SLRSEDTAVYYCAR~~E~~YYDSSGYYYWGQGTLV
TVSSGGGGGGGGGGGGGQSAL~~T~~Q~~P~~ASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQ
HPGTAPKLIYDINNNRPSGISNRFGSKSDNMASLTISGLQPEDADYYCSAYTSSDTLVFG
GGTKLTVLAAAHHHHHH (서열번호:104)

P2C4_B12

EVQLVQSGAEVKPGSTVKVSKASGYTFTNYYMHWRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYME~~L~~SLRSEDTAVYYCAR~~E~~YYDSSGYYYWGQGTLV
TVSSGGGGGGGGGGGGGQSAL~~T~~Q~~P~~ASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFISWYQQH
PGTAPKLIYDINNNRPSGISNRFGSKSDNMASLTISGLQPEDADYYCSAYTSSDTLVFGG
GTKLTVLAAAHHHHHH (서열번호:105)

P2C4_C1

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGYTFTNYYMHWRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYME~~L~~SLRSEDTAVYYCAR~~E~~YYDSSGYYYWGQGTPV
TVSSGGGGGGGGGGGGGQSAL~~T~~Q~~P~~ASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQ
HPGTAPKLIYDINNNRPSGISNRFGSKSDNMASLTISGLQPEDADYYCSAYTSSDTLVFGG
GTKLTVLAAAHHHHHH (서열번호:106)

P2C4_C4

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGYTFTNYYMHWRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYME~~L~~SLRSEDTAVYYCAR~~E~~YYDSSGYYYWGQGTLV
TVSSGGGGGGGGGGGGGQSAL~~T~~Q~~P~~ASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQ
HPGTAPKLIYDINNNRPSGISNRFGSKSDNMASLTISGLQPEDADYYCSAYTSSDTLVFG
GGTKLTVLAAAHHHHHH (서열번호:107)

도면 15c**P2C4_C7**

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGYTFTNYYMHWRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGEYYYDSSGYYYYWGQGTLV
TVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSIVISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQ
HPTAPKLIYDINNRPSGISNRFGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVFG
GGTKLTVLAAAHHHHH (서열번호:108)

P2C4_C12

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGYTFTNYYMHWRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGEYYYDSSGYYYYWGQGTLV
TVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQ
HPTAPKLIYDINNRPSGISNRFGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVFG
GGTKLTVLAAAHHHHHHH (서열번호:109)

P2C4_D10

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGYTFTNYYMHWRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGEYYYDSSGYYYYWGQGTLV
TVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQ
HPTAPKLIYDINNRPSGISNRFGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVFG
GGTKLTVLAAAHHHHHHH (서열번호:110)

P2C4_E2

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGYTFTNYYIHWRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGEYYYDSSGYYYYWGQGTLV
VSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQH
PGTAPKLIYDINNRPSGISNRFGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVFGG
GTKLTVLAAAHHHHHHH (서열번호:111)

P2C4_E3

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGYTFTNYYIHWRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
YPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGEYYYDSSGYYYYWGQGTLV
VSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQH
PGTAPKLIYDINNRPSGISNRFGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVFGG
GTKLTVLAAAHHHHHHH (서열번호:112)

P2C4_E6

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGYTFTNYYMHWRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGEYYYDSSGYYYYWGQGTLV
TVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQ
HPTAPKLIYDINNRPSGISNRFGSKSDNMASLIISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTLVFGG
GTKLTVLAAAHHHHHHH (서열번호:113)

P2C4_E7

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGYTFTNYYMHWRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGEYYYDSSGYYYYWGQGTLV
TVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQ
HPTAPKLIYDINNRPSGISNRFGSKSDDMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVFG
GGTKLTVLAAAHHHHHHH (서열번호:114)

도면 15d**P2C4_E8**

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGYTFTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGEYYYDSSGYYYWGPGLTV
TVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQ
HGTAPKLIYDINNRPSGISNRFGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVF
GGTKLTVLAAAHHHHHH (서열번호:115)

P2C4_E9

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
YPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGEYYYDSSGYYYWGPGLTV
VSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQ
HGTAPKLIYDINNRPSGISNRFGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVF
GTKLTVLAAAHHHHHH (서열번호:116)

P2C4_F8

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGYTFTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGEYYYDSSGYYYWGPGLTV
TVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQ
HGTAPKLIYDINNRPSGISNRFGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVF
GGTKLTVLAAAHHHHHH (서열번호:117)

P2C4_F11

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGYTFTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAMYYCARGEYYYDSSGYYYWGPGLTV
TVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQ
HGTAPKLIYDINNRPSGISNRFGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVF
GGTKLTVLAAAHHHHHH (서열번호:118)

P2C4_G2

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGYTFTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGEYYYDSSGYYYWGPGLTV
TVSSGGGGSGGGGSGGVGQSALTQPASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQ
HGTAPKLIYDINNRPSGISNRFGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVF
GGTKLTVLAAAHHHHHH (서열번호:119)

P2C4_G11

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGYTFTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSLRSEDTAVYYCARGEYYYDSSGYYYWGPGLTV
TVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQ
HGTAPKLIYDINNRPSGISNRFGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVF
GGTKLTVLAAAHHHHHH (서열번호:120)

P2C4_H1

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGYTFTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGEYYYDSSGYYYWGPGLTV
NVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQ
HGTAPKLIYDINNRPSGISNRFGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVF
GGTKLTVLAAAHHHHHH (서열번호:121)

도면 15e**P2C4_H2**

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGYTFSNYYMHWVRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGS
YPQKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGEYYYDSSGYYYWGQQGLVT
VSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQH
PGTAPKLIYDINNRPSGISNRFGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVF
GGTKLTVLAAAHHHHHH (서열번호:122)

P2C4_H3

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKATGYTFTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGEYYYDSSGYYYWGQQGLV
TVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQ
HPGTAPKLIYDINNRPSGISNRFGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVF
GGTKLTVLAAAHHHHHH (서열번호:123)

P2C4_C1D10

EVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGYTFTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPKFQGRVTMTGDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGEYYYDSSGYYYWGQQGTPV
TVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSIAISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQ
HPGTAPKLIYDINNRPSGISNRFGSKSDNMASLTISGLQPEDEADYYCSAYTSSDTVVF
GGTKLTVL (서열번호:154)

P2C4_FW2

EVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGAIMPSRGGT
SYPKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGEYYYDSSGYYYWGQQGLVT
VSSGGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPSPVSGAPGQRVTISCTGTSSDIGHYDFVSWYQQI
PGTAPKLIYDINNRPSGVPDFRFGSKSGTSASLAITGLQAEDADEADYYCSAYTSSDTLV
GGTKLTVL (서열번호:155)

도면 16a**P1A3**

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHGSTNYN
PSLKS RATIS VDT SKNQFS LKSS VTAA DT AVYY CATSPGGYSGGYFQHWGQGT LTVSS
GGGGSGGGGGGGGGSDVMTQSPLSLPVTPGE PASI SCR SS QSL LHSNGY NYLDWYLQK
PGQSPQ LLI YLGSNRD SGVPDR FSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVY CMQGTHWPWT FG
QGT KVEIKNSGAGTAAATHTCPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVV DV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI AEWESNGQP
ENNYKTTPVLDSDGSFFLCVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K (서열번호:124)

P2B9

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGISSSSYYWGWIROPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY
NPSLKS RVT ISVDT SKNQFS LKSS VTAA DT AVYY CAGDIL TG YALDYWGQGT LTVSS GG
GGGGGGGGGGGGSSYELTQPPSMSVSPGQTARITCSGDALPKQFAFWYQQKPGQAPVIL
VIYKDTERPSGIPERFGSSSGTTVLTITGVQA EDEAD YYCQSPDSSGTVEVFGGGTKLTV
L (서열번호:125)

P1A3_B3

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHFGSTNYN
PSLKS RATIS VDT SKNQFS LKSS VTAA DT AVYY CATSPGGYSGGYFQHWGQGT LTVSS
GGGGSGGGGGGGGGSDVMTQSPLSLPVTPGE PASI SCR SS QSL LHSNGY NYLDWYLQK
PGQSPQ LLI YLGSNRD SGVPDR FSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVY CMQGTHWPWT FG
QGT KVEIKAAAHHHHHHH (서열번호:126)

P1A3_B4

QVQLQQWGAGMLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHFGSTNYN
PSLKS RATIS VDT SKNQFS LKSS VTAA DT AVYY CATSPGGYSGGYFQHWGQGT LTVSS
GGGGSGGGGGGGGGSDVMTQSPLSLPVTPGE PASI SCR SS QSL LHSNGY NYLDWYLQK
PGQSPQ LLI YLGSNRD SGVPDR FSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVY CMQGTHWPWT FG
QGT KVEIKAAAHHHHHHH (서열번호:127)

P1A3_E8

QVQLQQWGAGMLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHFGSTNY
NPSLKS RATIS VDT SKNQFS LKSS VTAA DT AVYY CATSPGGYSGGYFQHWGQGT LTVSS
GGGGSGGGGGGGGGSDVMTQSPLSLPVTPGE PASI SCR SS QSL LHSNGY NYLDWYLQK
PGQSPQ LLI YLGSNRD SGVPDR FSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVY CMQGTHWPWT FG
QGT KVEIKAAAHHHHHHH (서열번호:128)

도면 16b**P1A3_E9**

QVQLQQWGAGMLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHFGSTNYN
PSLKS RATIS VDT SKNQFS LKSS VTAA DT AVYY CATSPGGYSGGYFQHWGQGT LTVSS
GGGGSGEGGSGGGGGSDVMTQSPLSLPVTPGE PASI SCR SS QSL LHSNGY NYLDWYLQK
PGQSPQ LLI YLGSNRD SGVPDR FSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVY CMQGTHWPWT FG
QGT KVEIKAAAHHHHHHH (서열번호:129)

P1A3_FW2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGSFSGYYWSWVRQAPGKGLEWVSEINHGSTNY
NPSLKS RFTIS RDNS KNTLYLQMNSLRAEDTA VYY CARSPGGYSGGYFQHWGQGT LTVSS
SGGGGGGGGGGGGGSDQMTQSPLSLASVGDRVITCRSSQSL LHSNGY NYLDWYQQ
KPGKAPKLLIYLGSNRD SGVPDR FSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCMQGTHWPWT FG
QGT KVEIK (서열번호:156)

도면17a

P2C4 Fab 경쇄 ntd (VL, joint, CL):

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTGGGTCTCCTGGACAGTCGATGCCA
 TTTCTGCACTGGAACCGAGCAGTGACATTGGTCATTATGACTTGTCTCCTGGTACCAA
 CAGCACCCAGGCACAGCCCCAACTCATAATTATGATATCAATAATCGGCCCTCAGG
 GATTCTAATCGCTCTGGCTCCAAGTCTGACAATATGGCCTCCCTGACCATCTG
 GGCTCCAGCCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAGTGACATACAAAGCAGCGACAC
 TCTGGTCTCGGCGGGACCAAGTTGACCGTCCTCAGTCAGGCCAAGGCTGCC
 CTCGGTCACTGTCCCCACCCCTCTGAGGGAGCTCAAGCCAACAAGGCCACACTG
 GTGTGTCTCATTAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTGGAAGGCAGATA
 GCAGCCCCGTCAGGCAGGACACCACACCCCTCAAACAAAGCAACAACA
 AGTACAGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCAGCAGTGGAAAGTCCCACAAA
 GCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCTA
 CAGAATGTTCA (서열번호:130)

P2C4 Fab 중쇄 ntd (VH, joint, CH):

GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAACGCTGGTCCTCAGTGAAG
 GTTCTCTGCAAGGCATCTGGATACACCTCACCAACTACTATATGCACTGGGTGCGACA
 GGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGCAATCATGCCCTAGTCGTGGTGGCAC
 AAGTTACCCACAGAACGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCGGGGACACGTCCACGAG
 CACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGTGTATTACTGT
 GCGAGAGGGGAGTATTACTATGATACTGTGGTTATTACTACTGGGGCAGGGCACCC
 TGGTCACCGTCTCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTCCCCCTGGCACCTC
 CTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCGTGGTCAAGGACTACTT
 CCCCGAACCGGTGACGGTGTGAGACTCAGGCCCTGACCAGCGCGTCCACAC
 CTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTG
 CCCTCCAGCAGCTGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCA
 ACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGT (서열번호:131)

도면17b

P2C4 scFv ntd (scFv and Fc with knob modification):

GAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGGGAGAAGTGAAAAAGCTGGTCAAGCGTGAAG
 GTCTCCTGTAAAGCAAGCGGATACACATTACAAACTACTATATGCACTGGGTGCGGCA
 GGCCCCCGGACAGGGCTGGAGTGGATGGCGCTATCATGCCCTCCGAGGCAGG
 CTTCTTACCCACAGAAGTTCAGGGAGAGTGACCATGACAGGCAGACTAGCACCTC
 CACAGTCTATATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAAGACACTGCCGTGACTATTGC
 GCTCGGGAGAATACTATTACGATTCTAGTGGCTATTACTATTGGGGCAGGGAACACT
 GGTACTGTCTCAAGCGGAGGAGGAGGAAGTGGCGAGGAGGCTCGGAGGAGGCG
 GGTCTCAGAGTGCACTGACCCAGCCAGCATCAGTGAGCGGAGGCCAGTCTA
 TCGCAATTAGTTGACTGGGACCTCTGACATCGGACACTACGATTTGTCTTGG
 TATCAGCAGCACCCGGCACCGCTCTAAGCTGATCATCAGACATCAACAATCGGC
 CCAGCGGCATTCCAACAGATTTCTGGGAGTAATCAGATAATATGGCCTCACTGACA
 ATTAGCGGGCTCCAGCCTGAGGAGCGAACAAACTGACAGTCTGAACAGCGGCGCGGG
 CACCGCGGCCGCGACTCACACATGCCAACCGTCCCAGCACCTGAAGCGCGGGGG
 GACCGTCAGTCTCCCTTCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCGGAC
 CCCTGAGGTACATCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTT
 CAACTGGTACGGCAGCGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGA
 GCAGTACAACAGCAGCTACCGCTGTTGAGCAGCTGATTACTATTGCTCCGATCACAGTGG
 CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCG
 AGAAAACCATCTCCAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGAACACCAGGTGACACCCCTGCC
 CCCATGCCGGATGAGCTGACCAAGAACAGGTCAAGCTGTGGTGCTGGTCAAGG
 CTTCTATCCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAA
 CTACAAGACCACGCGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCTCTACAGCAAG
 CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCACGAGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATG
 CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA

(서열번호:132)

P2H7 Fab 경쇄 ntd (VL, joint, CL):

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTCCACATTGTCAGCATCTTAGGAGACAGAGTCAC
 ACTCTTGGCGGGCGGTCAAGGCTATTAGTAGTTGGTGGCTGGTATCAACAGAAA
 CCAGGTAAGGCCAAAGCTCTGATCTAAGGCATCTAACATTAGAAAGTGGAGTCCC
 ATCAAGGTTCAGCGCGGGTGGATCTGGGAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
 CAGCCTGATGATTTGCAACTTACTGCCAACAGTATCAGAGCTACCCCTACACTTT
 GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAGACGAACGTGGCTGCACCATCTGCTTCATCT
 TCCCGCCATCTGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGCTGCTGAAT
 AACCTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGG
 GTAATCCCAGGGAGAGTGTACAGAGCAGGAGCAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCA
 GCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCAAGCCTGCGA
 AGTCACCCATCAGGGCTTGAGCTGCCCCGTACAAGAGCTTCAACAGGGAGAGTGT
 (서열번호:133)

도면17c

P2H7 Fab 중쇄 ntd (VH, joint, CH):

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGACTGAGGTGAAGAAGCCTGGGCCTCAGTGAAG
 GTTCCTGCAAGGCTCTGGATACACCTCACTACCTATGCTATGCATTGGGTGCGCCA
 GGCCCCCGGACAAGCCTTGAGTGGATGGATGGATGATCAACACTGGCAATGGTAACACA
 AAATATTACAGAACTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCATCAGCA
 CAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGCCGTGTATTACTGTGC
 GAGAGATCTCGGGCAACTGGAACGACTCTACTTCTGGGCCAGGGCACCCCTGGTAC
 CGTCTCAAGCCCTCACCAGGGCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCAAAG
 AGCACCTCTGGGGCACAGCGGCCCTGGCTGGTCAAGGACTACTTCCCAGA
 CCGGTGACGGTGTGTTGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGTCCACACCTCCCG
 GCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTGCCCTCA
 GCAGCTTGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATACAAGCCCAGCAACACCAA
 GGTGGACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGT (서열번호:134)

P2H7 scFv ntd (scFv and Fc with knob modification):

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGACTGAGGTGAAGAAGCCTGGGCCTCAGTGAAG
 GTTCCTGCAAGGCTCTGGATACACCTCACTACCTATGCTATGCATTGGGTGCGCCA
 GGCCCCCGGACAAGCCTTGAGTGGATGGATGGATGATCAACACTGGCAATGGTAACACA
 AAATATTACAGAACTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCATCAGCA
 CAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGCCGTGTATTACTGTGC
 GAGAGATCTCGGGCAACTGGAACGACTCTACTTCTGGGCCAGGGCACCCCTGGTAC
 CGTCTCAAGCCGGAGGAGGAGGAGTCTGGGGAGGAGGAGTGGAGGAGGGGTAC
 TTGACATCCAGATGCCAGTCTCTTCCACATTGTCTGCATCTGAGGAGACAGAGTC
 ACACCTCTGGCGGGCCGGTCAGGCTATTAGTTGGTGGCCCTGGTATCAACAGA
 AACCAAGGTAAGCCCCAAAGCTCTGATCTAAAGGCATCTAATTAGAAAGTGGAGTC
 CCATCAAGGTTAGCGGGGGTGGATCTGGGCAGAATTCACTCTCACCACAGCAGCC
 TGCAGCCTGATGATTTGCAACTTAACTGCAACAGTATCAGAGCTACCCCTACACTT
 TTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAGAACACGCGGCGGGCACCGCGCGCG
 ACTCACACATGCCAACCGTGGCCACCTGAAGCCGGGGGGGACCGTCAGTCTTC
 CTCTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCGGACCCCTGAGGTACAT
 GCGTGGTGGGAGGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG
 ACGCGTGGAGGTGCAATGCAAGAACAGCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCA
 CGTACCGTGTGGTCAAGCTCCACCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGG
 AGTACAAGTGAAGGTCTCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTC
 CAAAGCCAAGGGCAGCCCGAGAACACAGGTGTACACCCCTGCCCCATGCCGGGA
 TGAGCTGACCAAGAACCCAGGTCAAGCTGTGGTGGCTGGTCAAAGGCTTATCCCAGC
 GACATCGCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGAGGGAGAACAAACTACAAGAACCCAG
 CCTCCCGTGTGACTCCACGGCTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
 AGAGCAGGTGGCAGGGGAACGTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA
 CAACCAACTACACGCAAGAGCCTCCCTGTCTCCGGTAAA (서열번호:135)

도면17d

P2D12 Fab 경쇄 ntd (VL, joint, CL):

GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC
 CATCACTGCCAGGCAGTCAGGACATTGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCTTAAAC
 CAGGGAAAGCCCCATAAGCTCTGATCTACGATGATCCAATTGGAAACAGGGGTCCC
 ATCAAGGTTAGTGGAGTCTGGGACAGATTTACTTCACTTACCATCAGCAGCCTGC
 AGCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCTACAACCTTATGATTACCCCTCACTTC
 GCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAACACTGTGGCTGCACCATCTGTTCTCATCTT
 CCCGCCATCTGATGAGCAGTGGAAACTTGGAACTGCCTGTGTTGTGCTGCTGAATA
 ACTTCTATCCCAGAGAGGGCAAAGTACAGTGGAGGTGATAACGCCCTCCAATCGGG
 TAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACGCCTCAGC
 AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAG
 TCACCCATCAGGGCTGAGCTGCCGTACAAAGAGCTTCAACAGGGAGAGTGT
 (서열번호:136)

P2D12 Fab 중쇄 ntd (VH, joint, CH):

CACGTGCAGCTGGTGGAGACTGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGTCCCTGAG
 ACTCTCCTGTGCAAGCCTCTGGATTACCTTACAGCTATGCCATGAGCTGGTCCGC
 CAGGCTCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTAGC
 ACATACTACGCAAGACTCCGTGAAGGGGGCTTACCATCTCCAGAGACAAATTCCAAGA
 ACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGGCCAGGACACGCCGTATATTACTG
 TGCAGAGAGATCTGGGGATTATTGGGGCAGGGAACCCCTGGTACCGTCTCAAGC
 CTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCAAGAGCACCTCTGG
 GGCACAGCGGCCCTGGCTGCCGTGGCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTG
 TCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTCCACACCTTCCGGCTGCTTACAGT
 CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGAC
 CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAA
 GTTGGCCAAATCTTGT (서열번호:137)

도면 17e

P2D12 scFv ntd (scFv and Fc with knob modification):

CAGGTCCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGGCTGGTGAACCAAGCGAAACACTGAGT
 CTGACATGTACCGTGAGTGGGGGTCATTAAACAATAGTAACACTATTGGTCATGGAT
 CAGACAGAGCCTGGAAGAGGCTGGAGTGGATCGGATCTCAGCGGCAC
 CACATACTATAACCCATCACTGCAGAGCCTGGTGAATCTCATTGACACCTCTAAGA
 ATCAGTTAGCTGAGCTGAGCAGCTGACCCGCTGATACAGCCATCTATTG
 CGTCCGGCAGATGAATTACTATCACCTGGCTCTAGTGTGGGTCGACCCCTGGGA
 CAGGGAGCACTGGCCACCGTGTCAAGCGTCTCTGGAGGAGGAGCAGCGCG
 AGGAGGCTCTGGAGGAGGCGGGAGTGTGGCATGACACAGAGCCCAGCTACTCT
 GTCTGTGAGTCCCAGGCAAGGGCCACACTGAGCTGTCGCGCTTCACAGAGCGTCAG
 TTCAAACCTGGCATGGTACCAAGCAGAACGCCAGGACAGGCACCTCCCTGCTGATCTAT
 GAGGCTTCTACACGAGCACTGGCATTCGAGTAAAGTTGCAATCTACTATTGT
 CCAGACTTACTCTGACCATCAGCTCCCTGAGCGAAGGAGATTGCAATCTACTATTGT
 CAGCAGTATAACGATTGGCTGTGGACCTTCGGCAGGGACTAAAGTGGAGATTGGA
 ACAGCGCGCGGGCACCGCGCGACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCT
 GAAGCCGCGGGGGGACCGTCAGTCTCCTTCCCCAAAACCCAAGGACACCTCA
 TGATCTCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC
 CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCTAAATGCCAAGACAAA
 GCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCCT
 GCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC
 CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCAAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAG
 GTGTACACCTGCCCCATGCCGGATGAGCTGACCAAGAACCAAGGTCAGCCTGTGG
 TGCTCTGGTCAAAGGTTCTATCCAGCGACATGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGG
 CAGCCGGAGAACAAACTACAAGACCACGCCCTCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCTTCT
 TCCTCTACAGCAAGCTACCGTGGACAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAAACGTCTTCTC
 ATGCTCCGTGATGAGGCTCTGCACAACCACATACACGAGCAGAACAGCTCTCCCTG
 TCTCCGGTAAA (서열번호:138)

P1G11 Fab 경쇄 ntd (VL, joint, CL):

AATTTATGCTGACTCAGCCCCACTCTGTGTCGGAGTCTCGGGGAAGACGGTAACCA
 TCTCCTGCACCCGCAGCAGTGGCAGCATTGCCAGCAACTATGTGAGTGGTACCGCA
 GCGCCCGGGCAGTCCCCCACACCGGTATTTTGACGACAATCAAAGACCCACTGGT
 GTCCCTGATCGCTTCTGCGCCATCGACACCTCCCTCCAGTTCTGCCTCCCTCACCAT
 CTCTGGACTGACGGCTGAGGAGCAGGGCGATTACTATTGTCAGTCGTCTCATAGCACC
 GCTGTCGTCTGGCGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAACGCCCCAAGGCTGCC
 CCCTCGGTCACTCTGTTCCGCCCTCTGAGGAGCTTAAGCCAACAAGGCCACAC
 TGGGTGTCTATAAGTGAATTCTACCCGGAGCCGTGACAGTGGCTGGAAGGCAGA
 TAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACACCCCTCAAACAAAGCAACAA
 CAAGTACGCGGCCAGCAGTACCTGAGCCTGACGCCCTGAGCAGTGGAGTCCCACAA
 AAGCTACAGCTGCCAGGTACCGCATGAAGGGAGCACCCTGGAGAAGACAGTGGCCCC
 TACAGAATGTTCA (서열번호:139)

도면17f

P1G11 Fab 중쇄 ntd (VH, joint, CH):

CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCC
 CTCACCTGCGCTGTCTATGGGGTCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCC
 AGCCCCCAGGAAGGGGCTGGAGTGATTGGGAAATCAATCATAGTGGAAAGCACCA
 ACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCA
 GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCCGACACGGCTGTGTATTACTGTGCG
 AGAAGCTCGTCCGGGGATGCTTTGATATCTGGGGCAAGGGACAATGGTCACCGTCT
 CAAGCGGCCCTCAGCAGGGCCCTGGGCTGCTGGTAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT
 GACGGTGTGCTGGAACTCAGGGCCCTGACCAAGCGGCCGTCCACACCTCCGGCTGT
 CCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
 TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG
 ACAAGAAAAGTTGAGGCCAAATCTTGT (서열번호:140)

P1G11 scFv ntd (scFv and Fc with knob modification):

CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCC
 CTCACCTGCGCTGTCTATGGGGTCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCC
 AGCCCCCAGGAAGGGGCTGGAGTGATTGGGAAATCAATCATAGTGGAAAGCACCA
 ACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCA
 GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCCGACACGGCTGTGTATTACTGTGCG
 AGAAGCTCGTCCGGGGATGCTTTGATATCTGGGGCAAGGGACAATGGTCACCGTCT
 CAAGCGGAGGGAGGAGGACTGGCGGAGGAGGAGCTGGAGGGAGGGACTCTTAATT
 TTATGCTGACTCAGGCCCACTCTGTGCTGGAGTCTCCGGGGAAAGACGGTAACCATCTC
 CTGCAACCCGCGAGCAGTGGCAGCATGGCAGCAACTATGTGCACTGGTACAGCAGCG
 CCCGGGAGTTCCCCCACCGGTCTTTGACGACAATCAAAGACCCACTGGTGT
 CCTGATCGCTTCTCTGCCGCCATCGACACCTCCTCAGTTCTGCTCCCTCACCCTC
 TGGACTGACGGCTGAGGACGAGGCCGATTACTATTGTCAGTCGTCTCATAGCACCGCT
 GTCGTCTTGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAAACAGCGGGCGGGCACCGCG
 GCCCGCAGTACACATGCCACCGTGGCCACCTGAAGCGCGGGGGGACCGTCA
 GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCGACACCCCTCATGATCTCCGGACCCCTGAGG
 TCACATCGTGGTGGTGGAGCTGAGGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTA
 CGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGGAGGAGCAGTACAA
 CAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGG
 CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACC
 ATCTCAAAGCAGGGCAGCCCCAGAACACAGGTGTAACACCCCTGCCCATGCC
 GGGATGAGCTGACCAAGAACAGGTCAGCGTGTGGCTGGCTGGTCAAAGGCTTCTATGCC
 CAGCGACATCGCGTGGAGTGGAGACATGGGAGGAGCAACTACAAGAC
 CACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTACAGCAAGCTACCGTG
 GACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTCTCATGCTCGTGATGCATGAGGCT
 CTGCACAACCAACTACAGCAGAAGACCCCTCCCTGTCTCCGGTAAA (서열번호:141)

도면18a

P1A3 Fab 경쇄 ntd (VL, joint, CL):

GATTTGTGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCGTACCCCTGGAGAGCCGGCCT
 CCATCTCCTGAGGTCTAGTCAGAGCCTCTGCATAGTAATGGATACAACACTATTGGAT
 TGGTACCTGCAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCTGATCTATTGGTTCTAAC
 GGGACTCTGGGTCCCAGACAGATTAGCGGGCAGTGGGTCAAGGCACTGATTTCAACT
 GAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGTTTATTACTGCATGCAAGGTACA
 CACTGGCGTGGACGTTGGCCAAGGGACCAAGGGTGGAAATCAAACGAACGTGGCT
 GCACCATCTGCTTCATCTCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGAACTGCC
 TGTGTGTGCTGCTGATAACTCTATCCCAGAGGAGGCCAAGTACAGTGGAGGTG
 GATAACGCCCTCCAATGGGTAACCTCCAGGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAG
 GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCGTACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAC
 ACAAGTCTACGCCCTGCAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTGCCGTACAAAGAG
 CTTCAACAGGGGAGAGTGT (서열번호:142)

P1A3 Fab 중쇄 ntd (VH, joint, CH):

CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCC
 CTCACCTGCGCTGTCTATGGGGTCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCC
 AGCCCCCAGGAAGGGGCTGGAGTGATTGGGAAATCAATCATAGTGGAAAGCACCA
 ACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGCCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCA
 GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCCGACACGGCTGTGTATTACTGTGCG
 ACCAGCCCGGGAGGCTATCCGGGGGATACTTCAGCACTGGGCAAGGGACCCCTG
 GTCACCGTCTCAAGCGCCCTCACCAAGGGCCCATCGGTCTCCCCCTGGCACCCCT
 CCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGGCCCTGGGCTGCCCTGGTCAAGGACTACTTCC
 CGAACCGGGTACGGTGTGGAAACTCAGGGCCCTGACCGAGCGCGTCCACACCT
 TCCCGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTGC
 CTCCAGCAGCTGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATACAAGCCCAGCAAC
 ACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGT (서열번호:143)

도면 18b

P1A3 scFv ntd (scFv and Fc with hole modification):

CAGGTCCAGCTGCAGCAGTGGGGAGGCCGGCTGCTGAAACCATCTGAAACTCTGAGC
 CTGACTTGCCTGCTACGGGGGCTTCAGTGGCTACTATTGGTCATGGATCAGGC
 AGCCCCCTGGGAAGGGACTGGAGTGGATCGGGAAATTAAACCACCTCCGGATCTACAAA
 CTACAATCCCAGTCTGAATCACGCGCCACCATTCTGTGGACACCAGTAAGAATCACT
 TCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTACAGCCGCTGATACCGCCGTGACTATTGCGAAC
 CAGGGCTGGGGATACTCCGGAGGCTATTTCAAGCATTGGGGCAGGGGACCCCTGGT
 GACAGTCTCTAGTGGGGAGGAGGGCTGGAGGAGGAGAAGTGGAGGAGGAGGCT
 CCGACGTGGTCATGACTCAGAGCCACTGTCCCTGCCAGTGACCCCCGGCGAGCCTG
 CTAGTATCTCATGTCGATCAAGCCAGTCAGTGCTGCACAGCAACGGGTACAATTATCTG
 GATTGGTACTTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCCCAGCTGCTGATCTATGGGCTCCA
 ACCGGGACTCTGGGGTGCCTGATAGATTCAAGCGGAGCGGCTCTGGGACTGACTTTAC
 CCTGAAAATTTCCAGAGTCGAGGCAGAAGATGTGGGAGTCTACTATTGCATGCAGGGC
 ACTCATTGGCCCTGGACCTTCGGACAGGGCACAAAGGTGGAGATCAAGAACAGCGGC
 GCGGGCACCGCGGGCGACTCACACATGCCACCGTGCCAGCAGCACCTGAACCTCCTG
 GGGGGACCGTCAAGTCTTCCCTCTCCCCAAAACCCAAGGACACCCCTATGATCTCCC
 GGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCA
 AGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAATAATGCCAAGACAAGCCGCGGG
 AGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGA
 CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCAACAAAGGCCCTCCAGCCCC
 ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGGCCAAAGGGCAGGCCGAGAACCCACAGGTGTGACCC
 TGCCCCCATCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCCAGGTGAGCTGGTGGCAGGCTCA
 AAGGCTTCTATCCAGCGACATGCCCTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGA
 ACAACTACAAGACCACGCCCTCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTCGTGA
 CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTATGCTCCG
 GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGT
 AAA (서열번호:144)

P2B9 Fab 경쇄 ntd (VL, joint, CL):

TCTTATGAGCTGACTCAGCCACCCCTCGATGTCAGTGTCAGTGTCCCCAGGACAGACGGCCAGGA
 TCACCTGCTCTGGAGATGCATTGCCAAAACAATTGCTTTGGTACAGCAGAACGCA
 GGCAGGCCCTGTGTTGGTGAATTATAAGACACTGAGAGGGCCCTCAGGGATCCCTG
 AGCGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAACAGTCACGTTGACCATCACTGGAGTCCA
 GGCAGAAGATGAGGCTGACTATTACTGTCATCTCCAGACAGCAGTGGTACCGTCAA
 GTGTTGGCGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTGAGCAGCCAAGGCTGCCCCCTCG
 GTCACTCTGTTCCGCCCTCTGAGGAGCTTCAGGCCAACAAGGCCACACTGGTGT
 GTCTCATAGTGAATTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAG
 CCCCGTCAAGCGGGAGTGGAGACCAACACCCCTCAAACAAAGCAACAACAGTAC
 GCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCAGCAGTGGAGTCCCACAGAAGCTAC
 AGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCCTGGAGAAGACAGTGGCCCTGCAGAA
 TGTCA (서열번호:145)

도면 18c

P2B9 Fab 중쇄 ntd (VH, joint, CH):

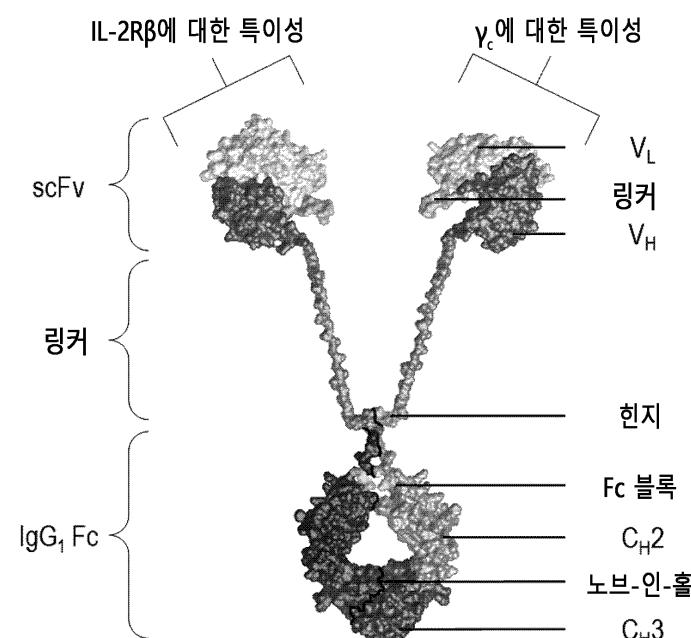
```
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCGTGCC  
CTCACCTGCACTGTCTGGCTCATCAGCAGTAGTTACTACTGGGCTGGA  
TCGCCAGCCCCAGGGAAAGGGCTGGAGTGGATTGGAGTATCTATTAGTGGGA  
GCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCTAGACACGTCAA  
GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTGTGACCGCCGAGACACGGCTGTATTAC  
TGTGCGGGCGATATTTGACTGGTTATGCCCTTGACTACTGGGCCAGGGAACCTGG  
TCACCGTCTCAAGGCCCTCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTC  
CAAGAGCACCTCTGGGGCACAGGCCCTGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC  
CGAACCGGTGACGGTGTGGAACTCAGGCCCTGACCAAGCGGCCACACCTT  
CCCCGCTTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCTAGTGACCGTGC  
TCCAGCAGCTGGCACCCACACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACA  
CCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGT (서열번호:146)
```

P2B9 scFv ntd (scFv and Fc with hole modification):

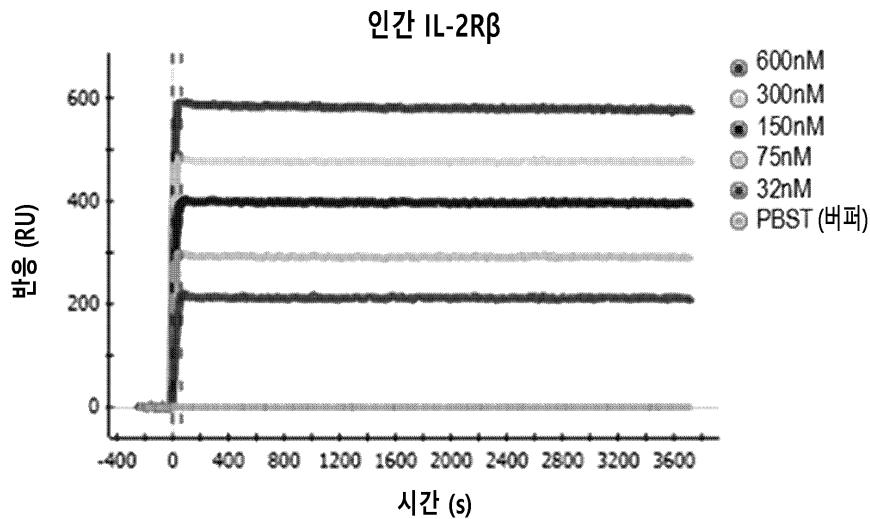
```
CAGGTGCAGCTGCAGGAAAGCGGACCCGGACTGGTGAAGCCATCTGAAACACTGAGC  
CTGACTTGTACCGTGAGCGGCGGAAGCATCAGCTCTAGTTACTATTGGGATGGA  
TCAGGCAGCCCCCTGGCAAGGGCTGGAGTGGATCGGCAGCATCTACTATAGCGGCT  
CCACATACTATAACCCTAGCCTGAAATCCCGCTGACAATCTCTGTGGACACTAGTAAG  
AATCAGTTCTCTCTGAAACTGTCAAGCGTGACGCCGCTGATAACAGCTGTACTATTG  
CGCAGCGACATTCTGACCGGGTACGCCCTGGATTATTGGGACAGGGCACTCTGGT  
GACCGTCTCCTCTGGAGGGAGGAGGCTCAGGAGGAGGAGGTCGGAGGGGGAA  
GTTCATCGAAGTACACAGCACCCCTATGAGTGTGTCACCAGGGCAGACTGCACG  
AATCACCTGTAGCGGAGACGCCCTGCCAAGCAGTTGCTTTGGTATCAGCAGAAA  
CCTGGCCAGGCTCCAGTGTGGTCACTATAAGGAACTTGAGCGGCCCTGGATT  
CTGAAAGATTCACTGGCAGCAGCAGGCCAACACAGTGAECTTGACCAATTACAGCGT  
GCAGGCAGAGGACGAAGCCGATTACTATTGCCAGTCCCCGACAGTTCAGGCACCGT  
GGAGGTCTTGGGGGGAAACAAACTGACTGTGCTGAACAGCGGCCGGGACCGC  
GGCCGCGACTCACACATGCCACCCTGCCCCAGCACCTGAACTCTGGGGGACCGTC  
AGTCTCTCTTCCCCCAAAACCCAGGACACCCCTCATGATCTCCGGACCCCTGAG  
GTCACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT  
ACGTGGACGGCGTGGAGGTGATAATGCCAGACAAAGCCGGGGAGGAGCAGTACA  
ACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGTCTCCTCACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGG  
CAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACC  
ATCTCAAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGAACCCACAGGTGTGACCCCTGCCCTCATCC  
CGGGATGAGCTGACCAAGAACCCAGGTCAAGCTGTGCTGCCGTCAAAGGCTTCTATC  
CCAGCGACATGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA  
CCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTCTCGTGAAGCTCACCGT  
GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAAACGTCTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGC  
TCTGCACAACCACATACCGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA
```

(서열번호:147)

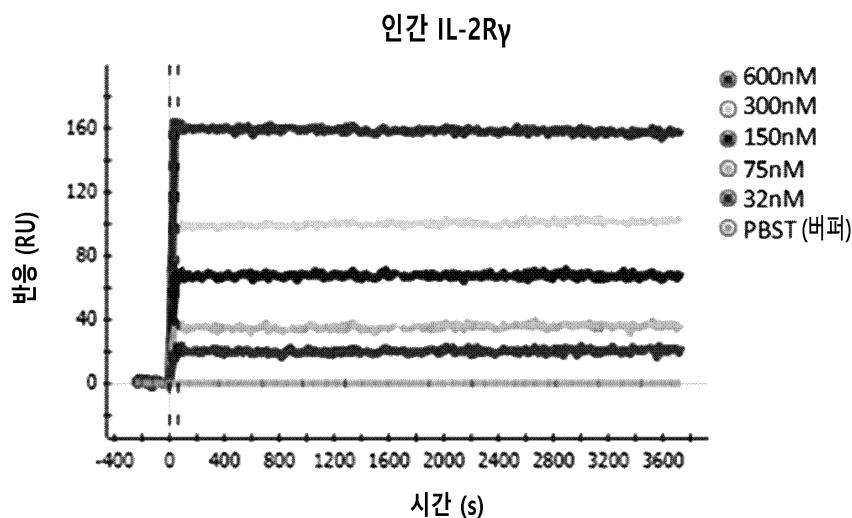
도면 19



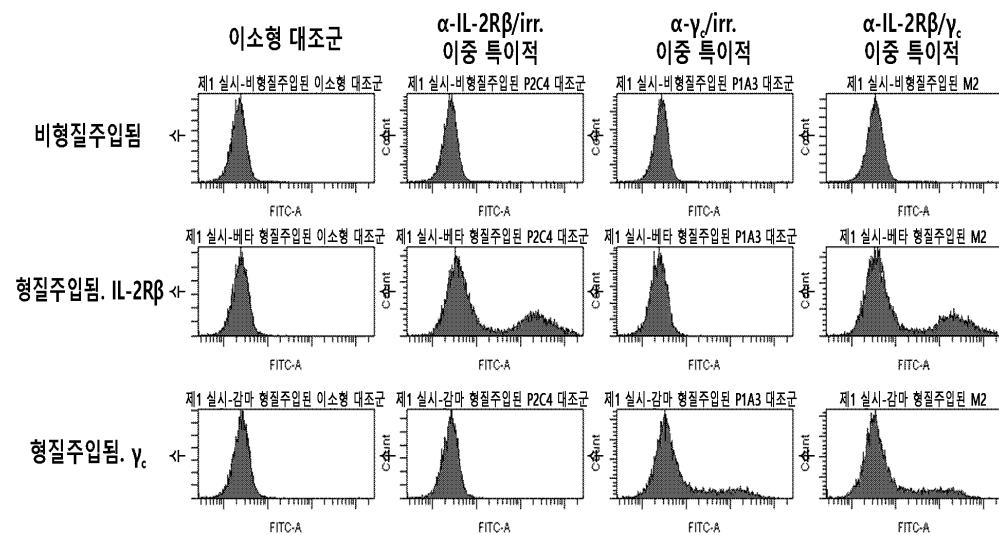
도면20a



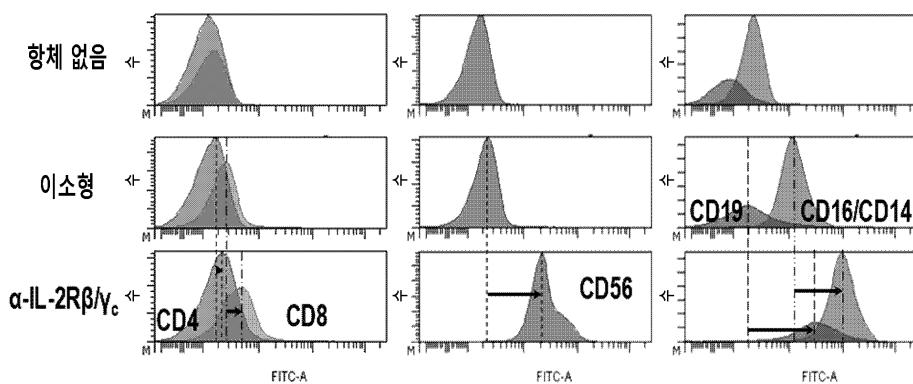
도면20b



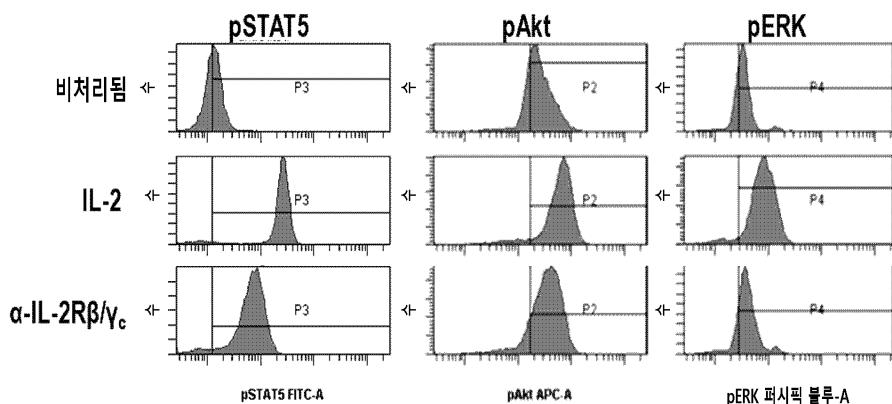
도면21a



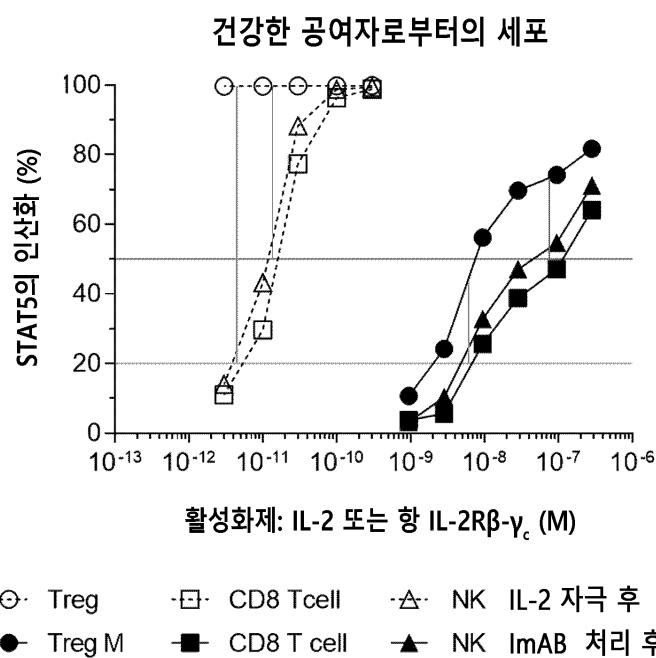
도면21b



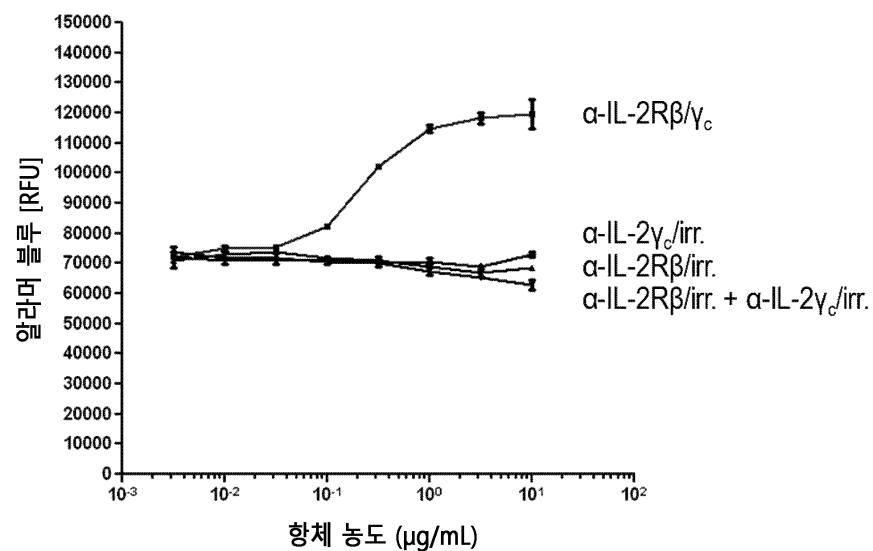
도면22



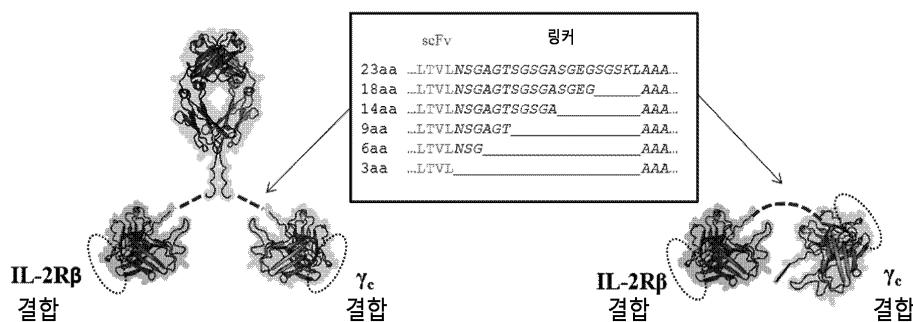
도면23



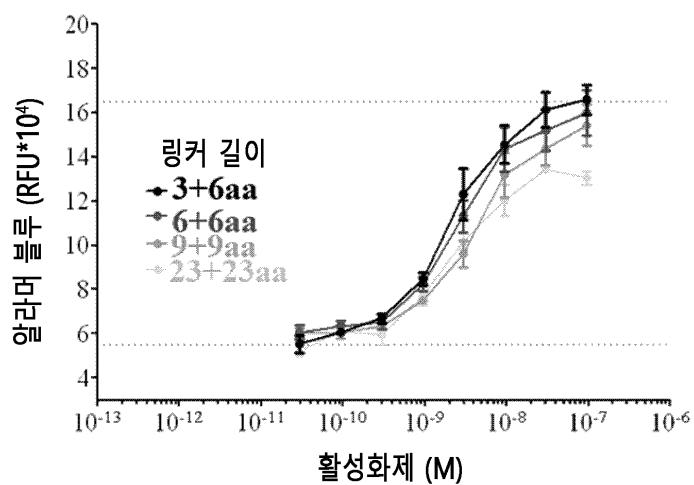
도면24



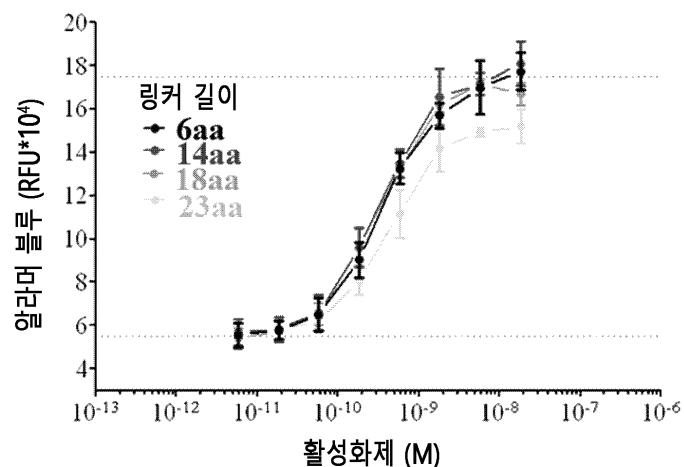
도면25a



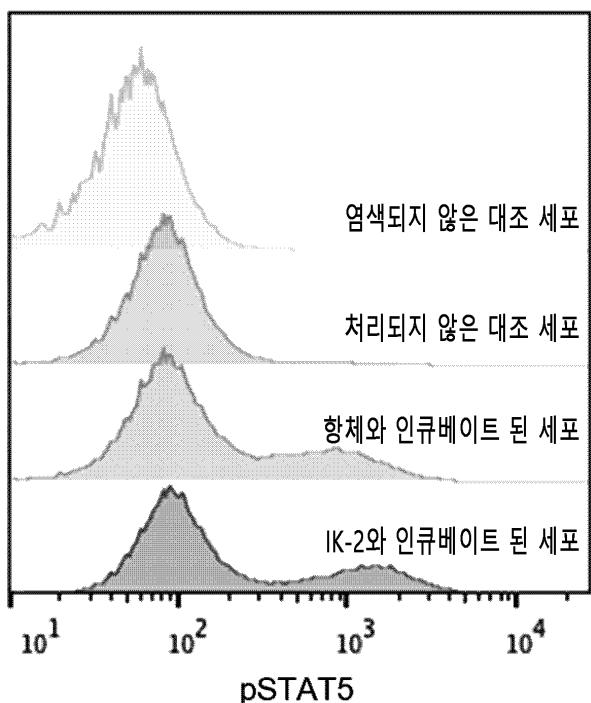
도면25b



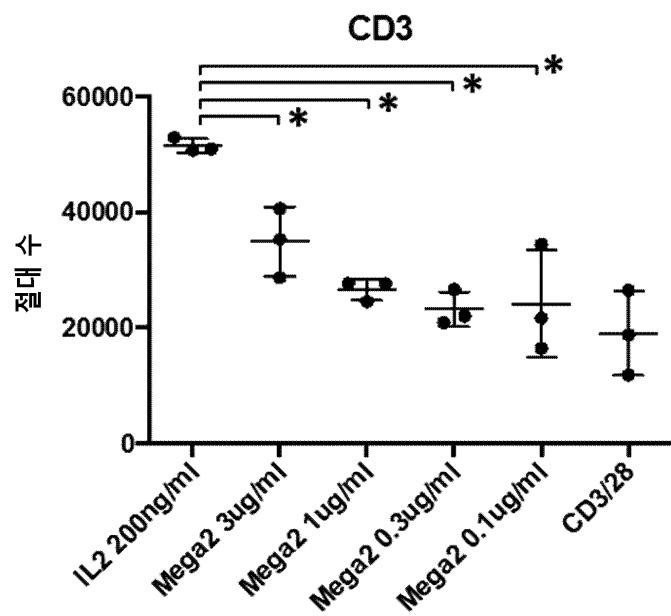
도면25c



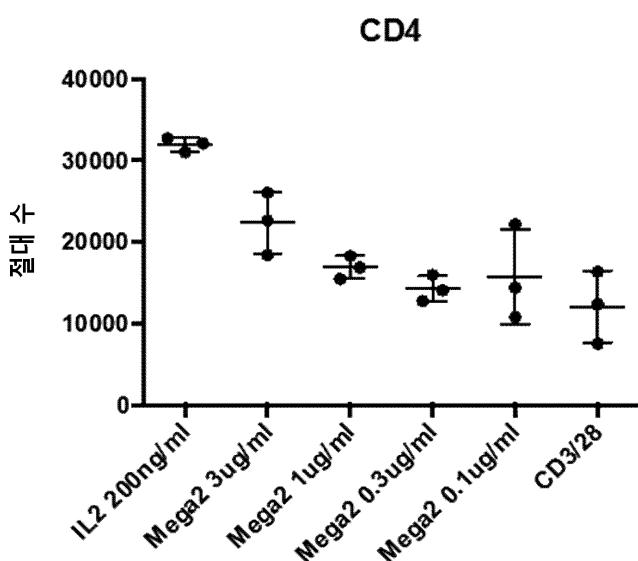
도면26



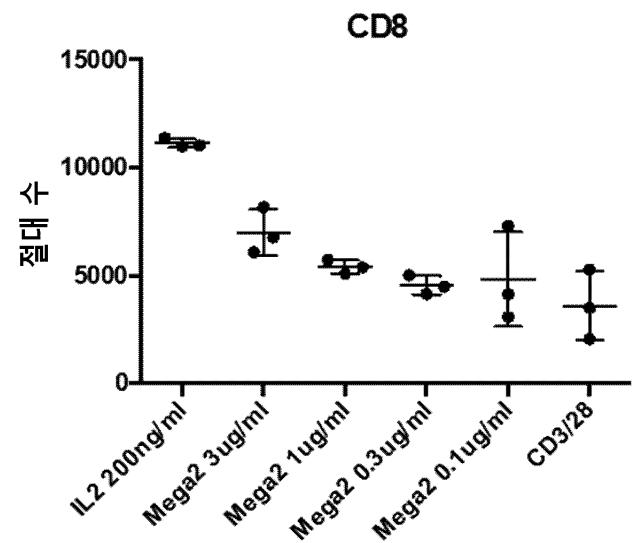
도면27a



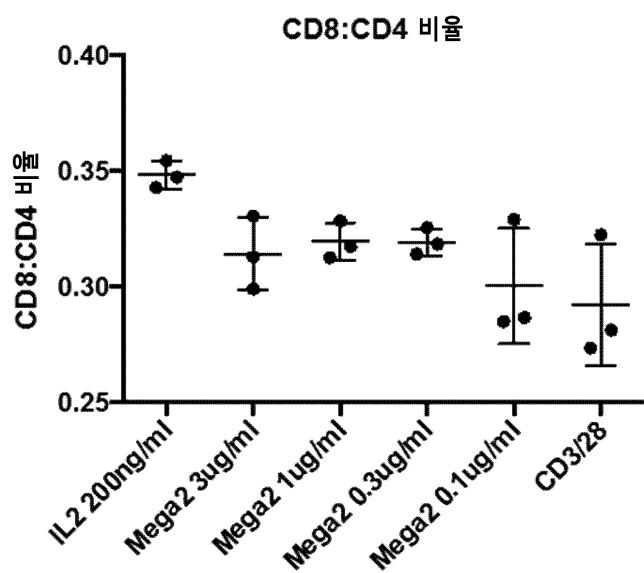
도면27b



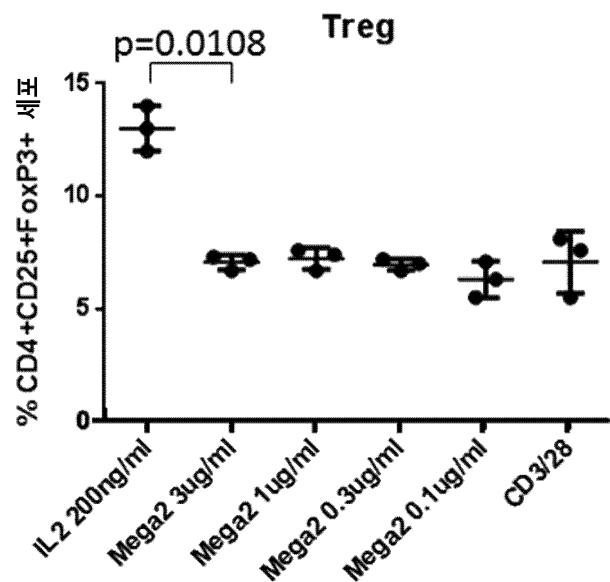
도면27c



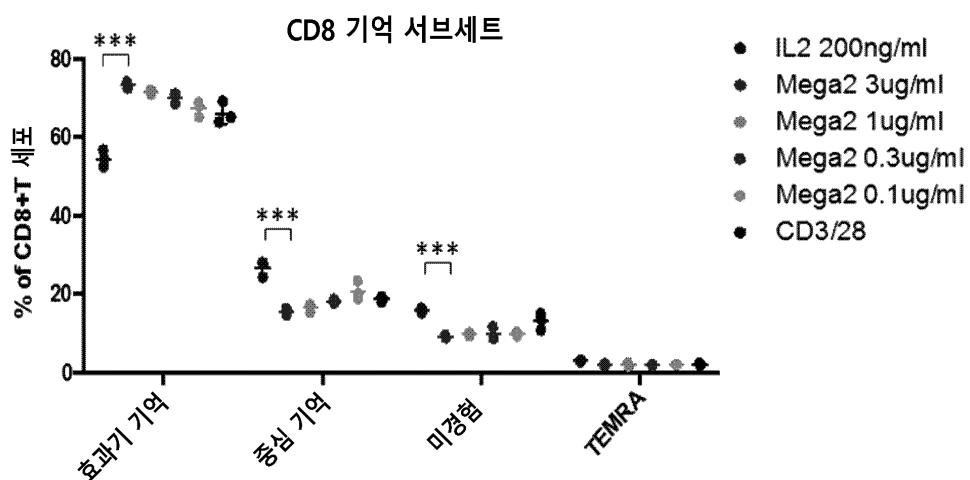
도면27d



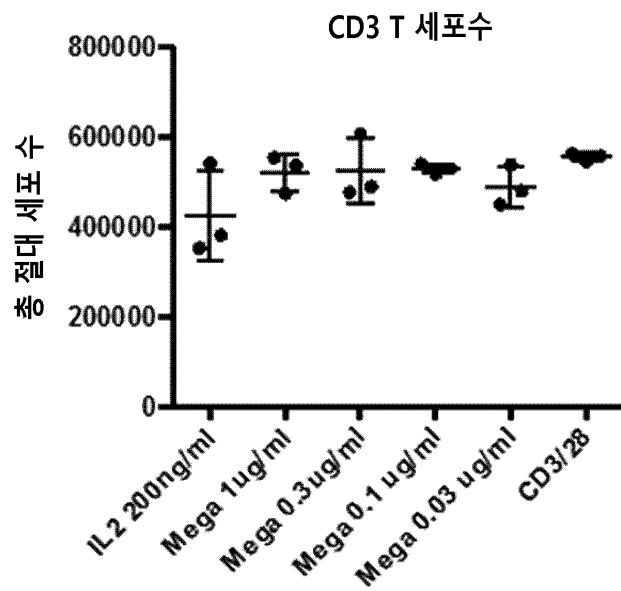
도면28



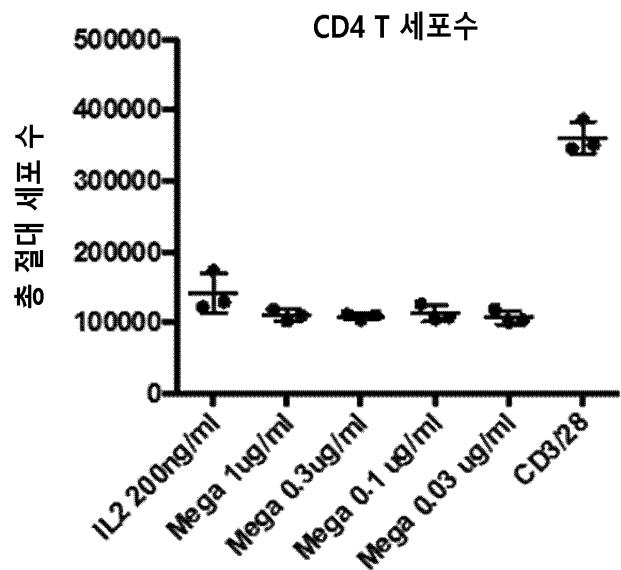
도면29



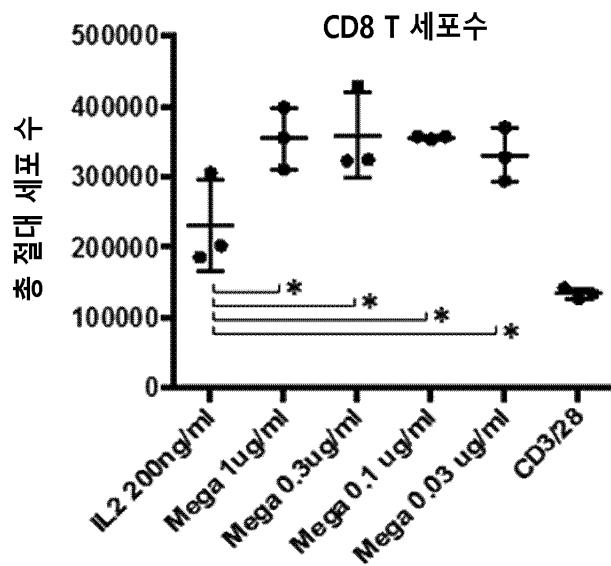
도면30a



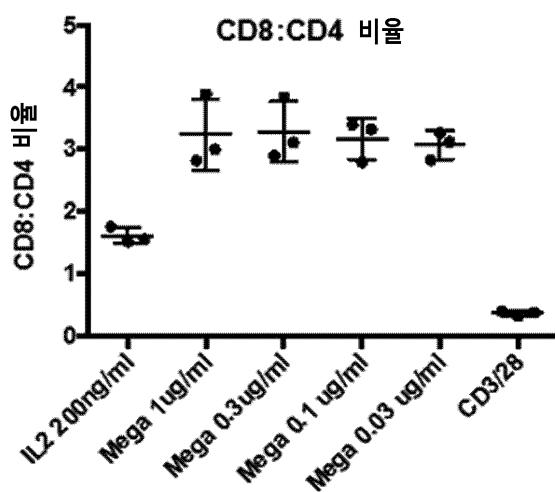
도면30b



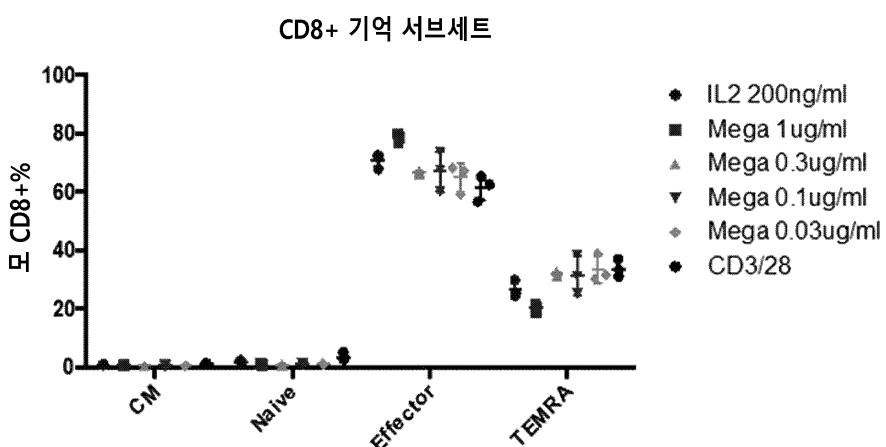
도면30c



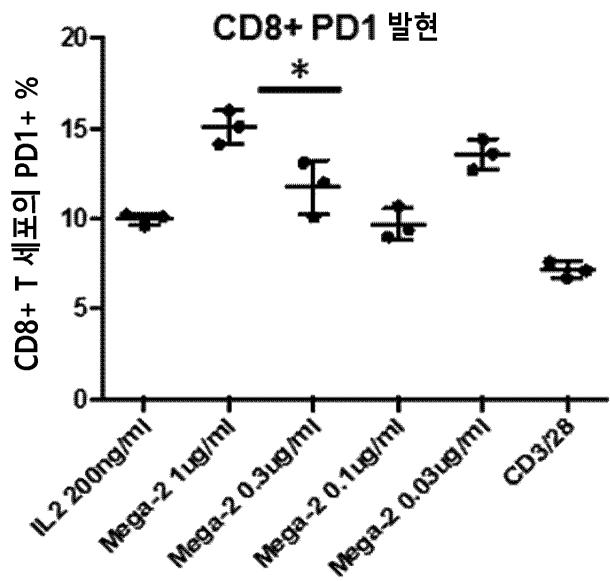
도면30d



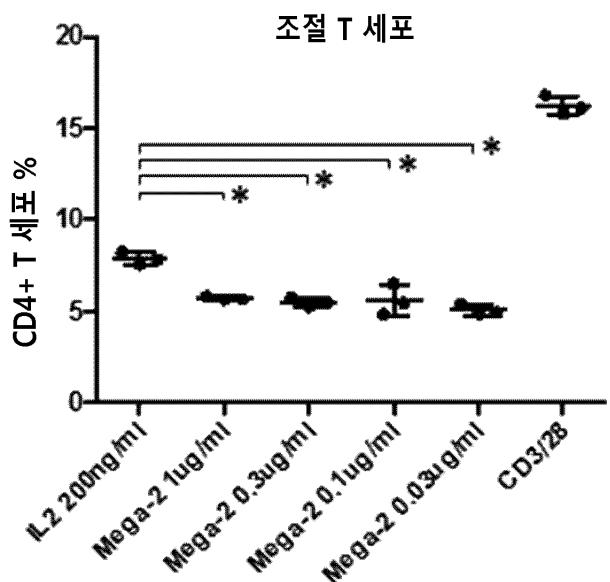
도면31a



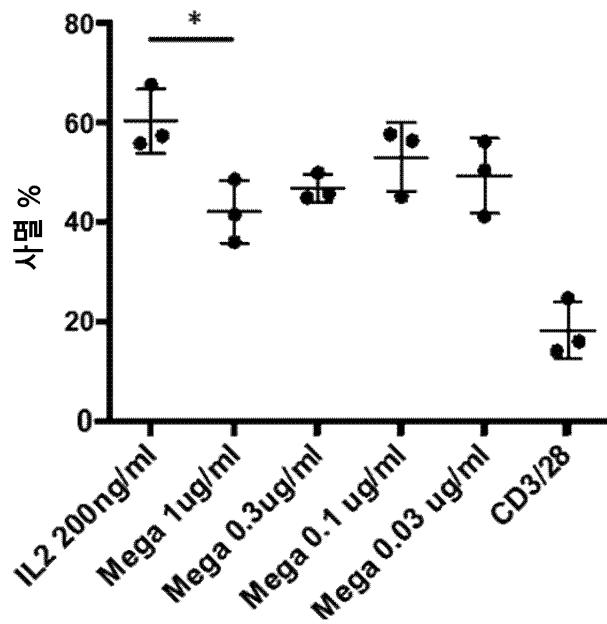
도면31b



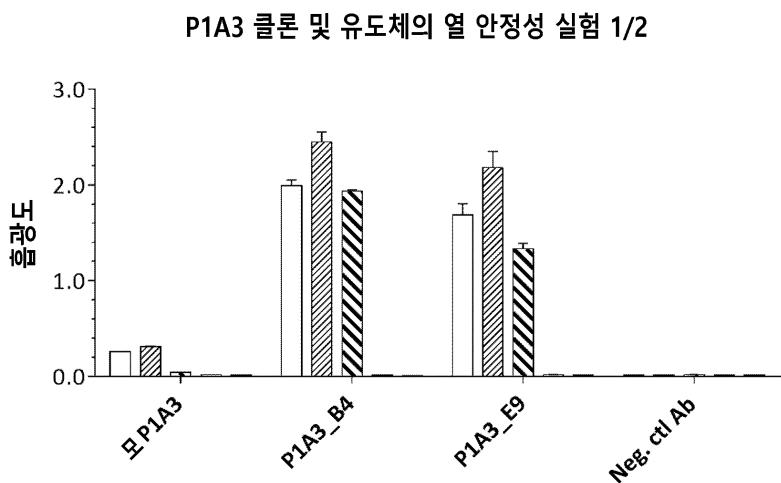
도면31c



도면32



도면33a

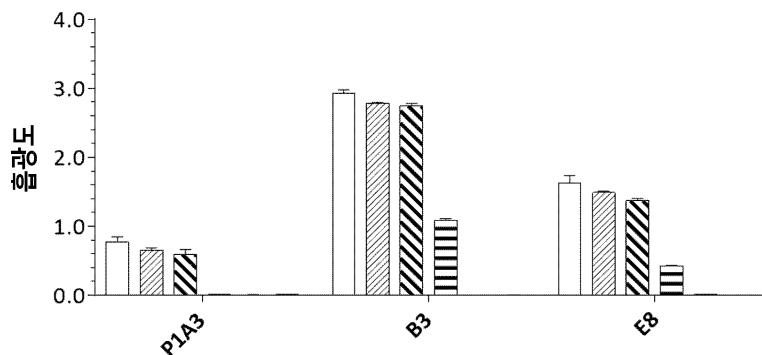


다음 온도에서의 가열 후 IL-2Ryc에 대한 결합:

□ 4°C ▨ 50°C □ 55°C ▨ 60°C ■ 65°C

도면33b

P1A3 클론 및 유도체의 열 안정성 실험 2/2

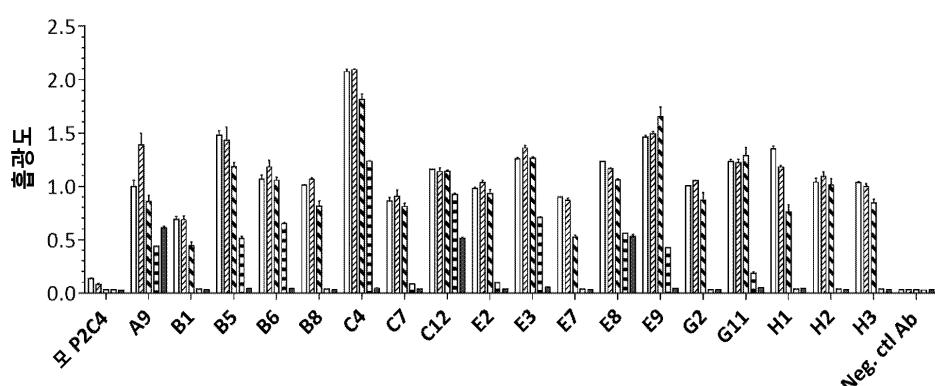


다음 온도에서의 가열 후 IL-2Rγc에 대한 결합:

□ 4°C □ 45°C □ 50°C □ 55°C □ 60°C □ 65°C

도면34a

P2C4 클론 및 유도체의 열 안정성 실험 1/2

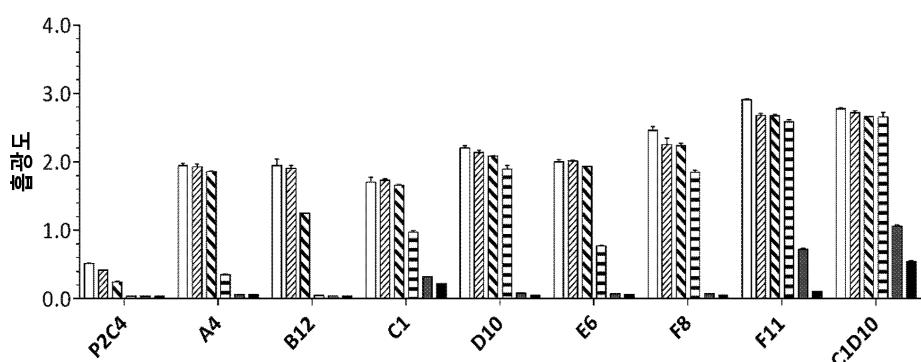


다음 온도에서의 가열 후 IL-2Rβ에 대한 결합:

□ 4°C □ 45°C □ 50°C □ 55°C □ 60°C □ 65°C

도면34b

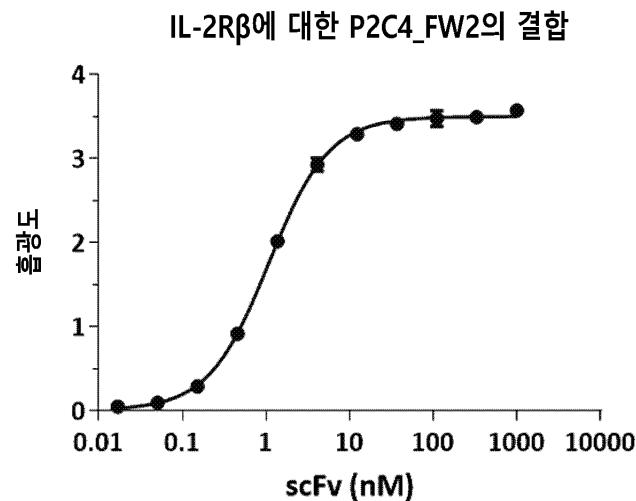
P2C4 클론 및 유도체의 열 안정성 실험 2/2



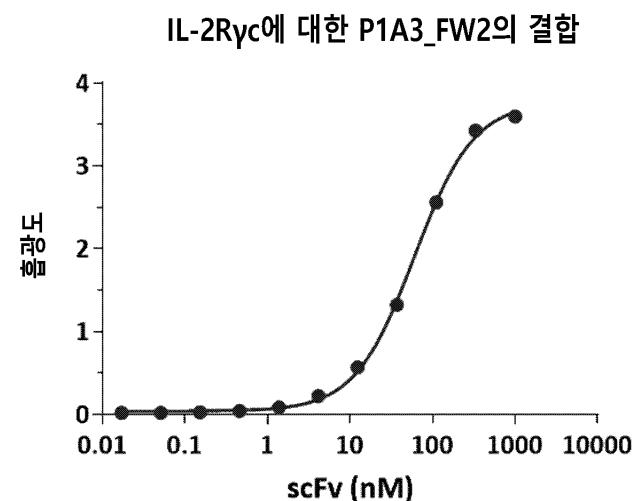
다음 온도에서의 가열 후 IL-2Rβ에 대한 결합:

□ 4°C □ 45°C □ 50°C □ 55°C □ 60°C □ 65°C

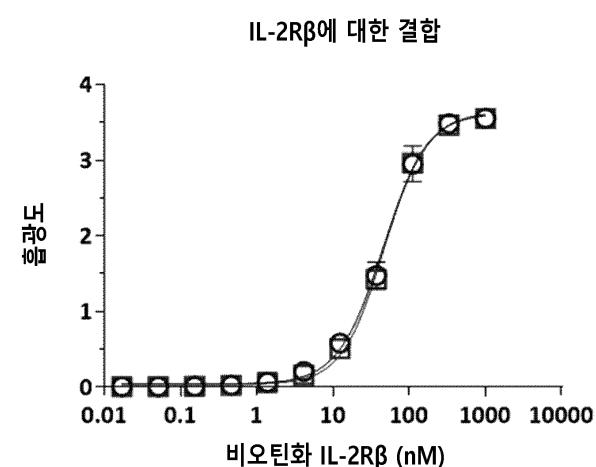
도면35a



도면35b

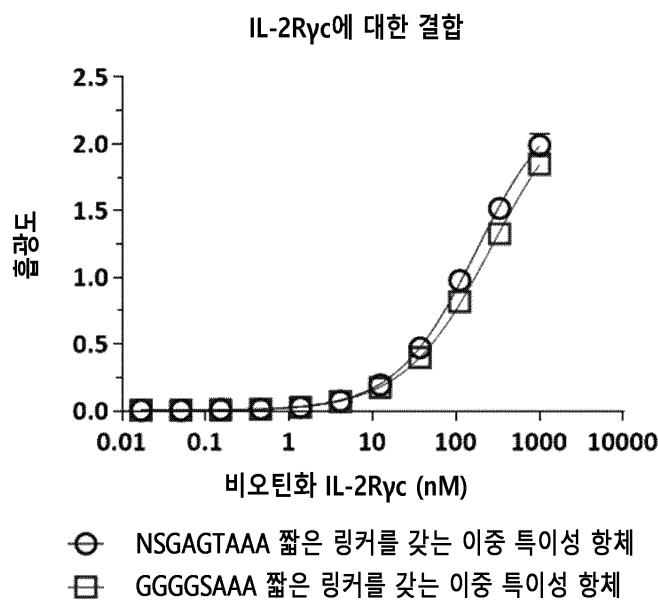


도면36a

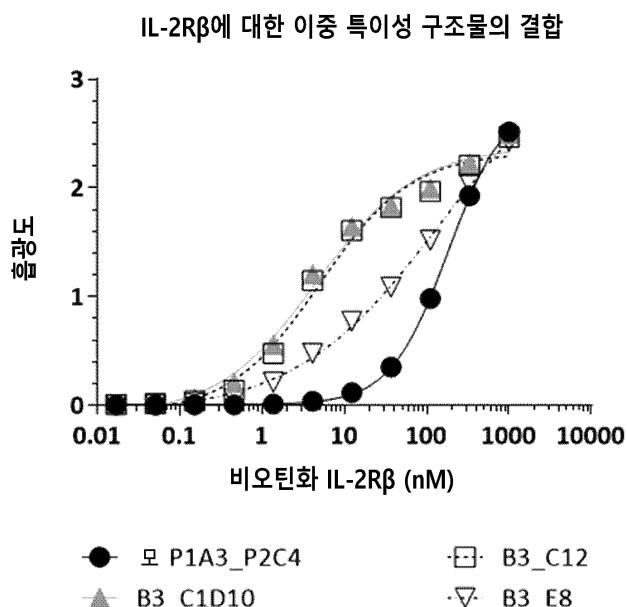


- ⊖ NSGAGTAAA 짧은 링커를 갖는 이중 특이성 항체
- ⊖ GGGGSAAA 짧은 링커를 갖는 이중 특이성 항체

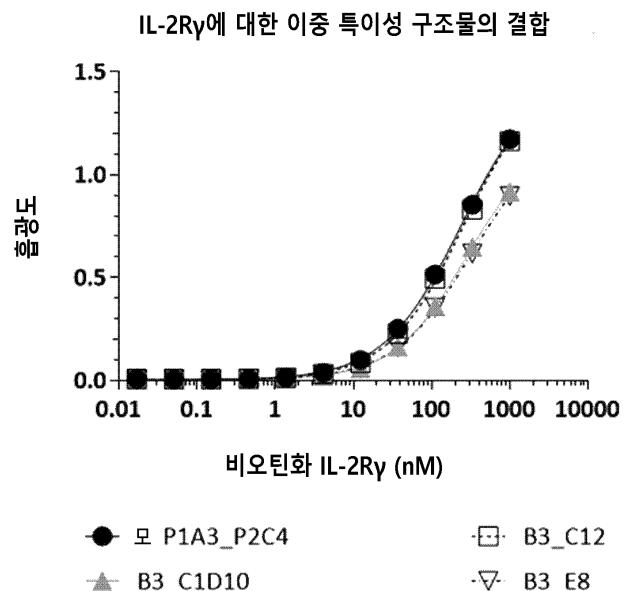
도면36b



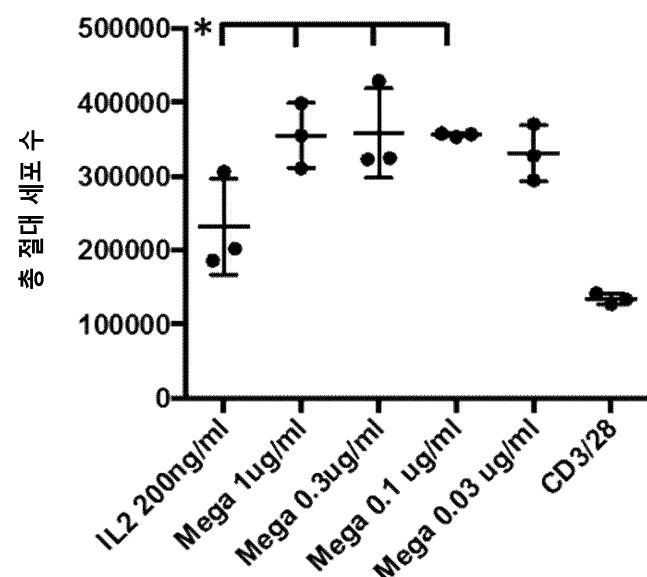
도면37a



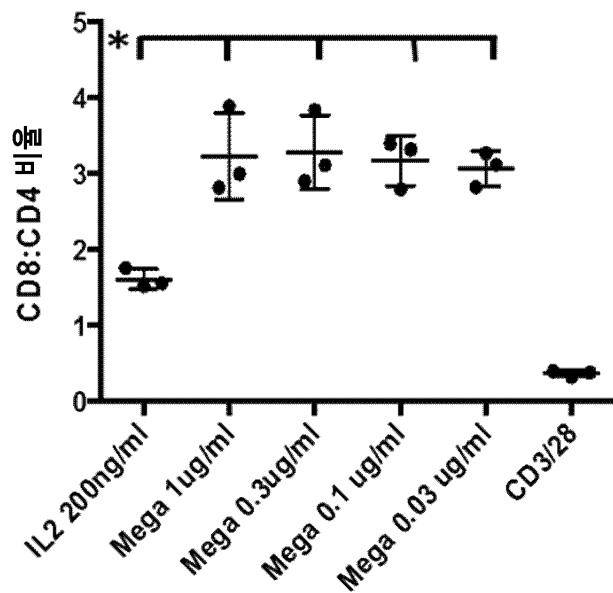
도면37b



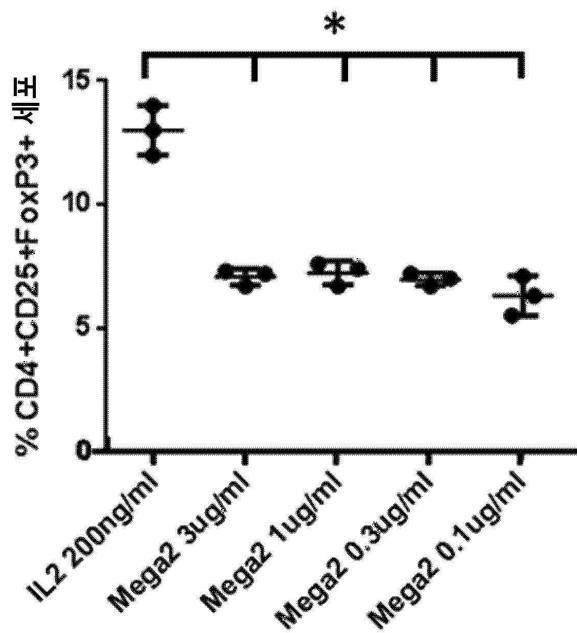
도면38a



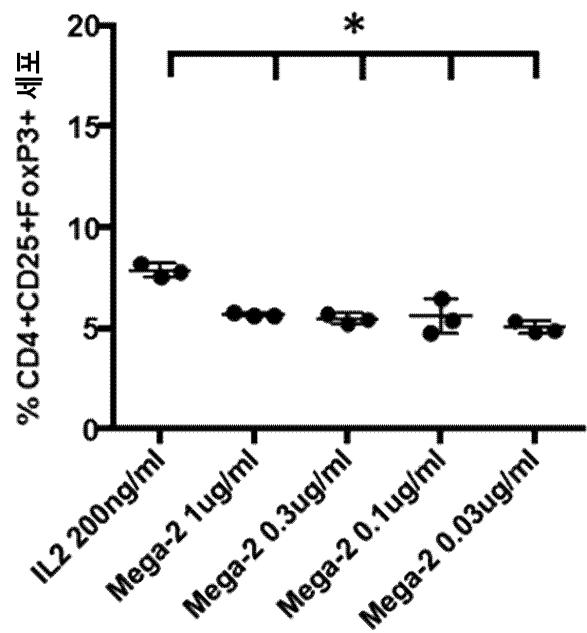
도면38b



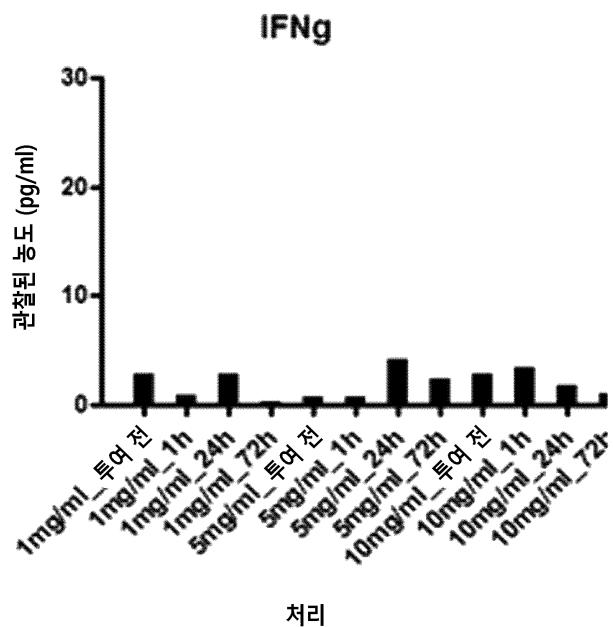
도면39a



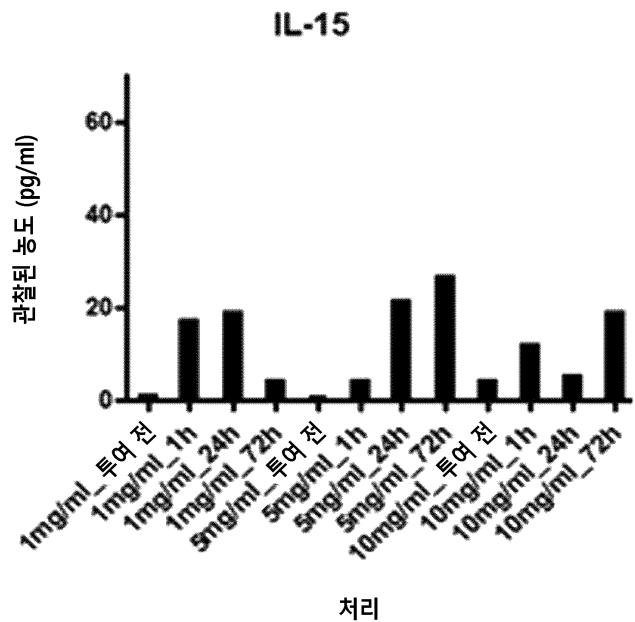
도면39b



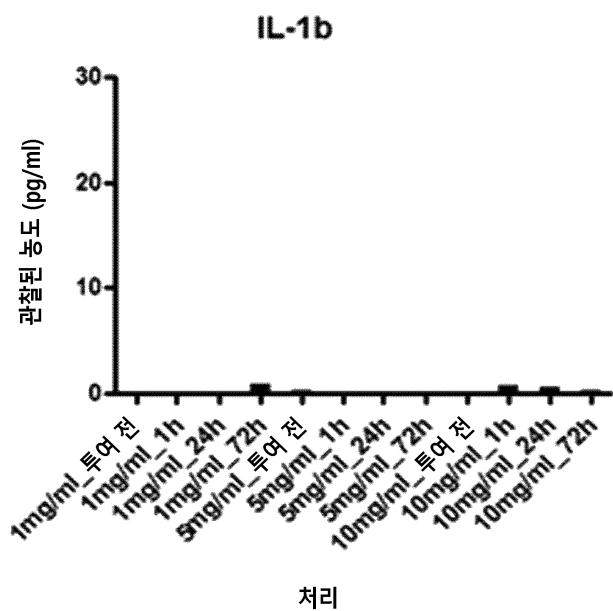
도면40a



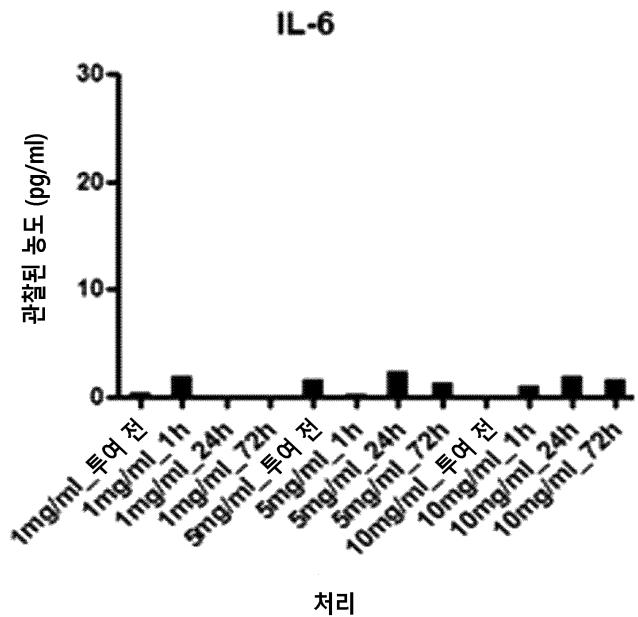
도면40b



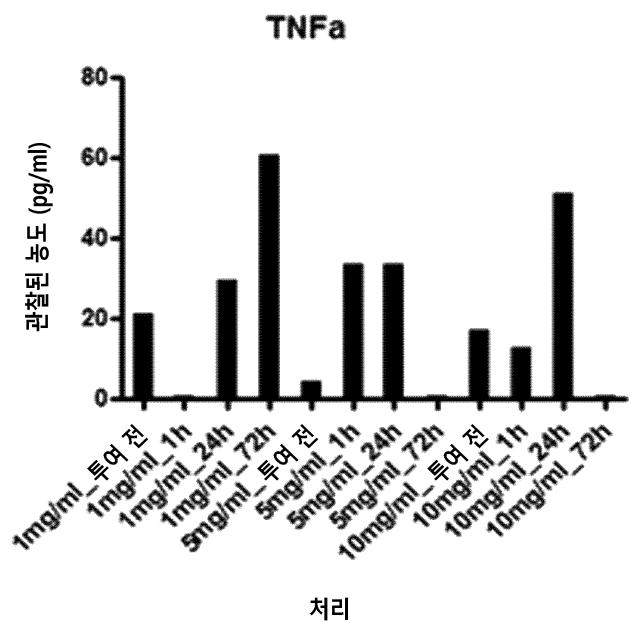
도면40c



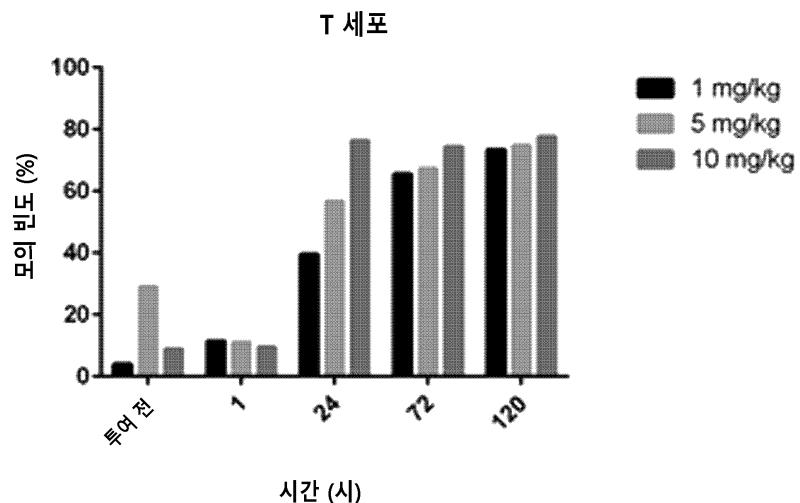
도면40d



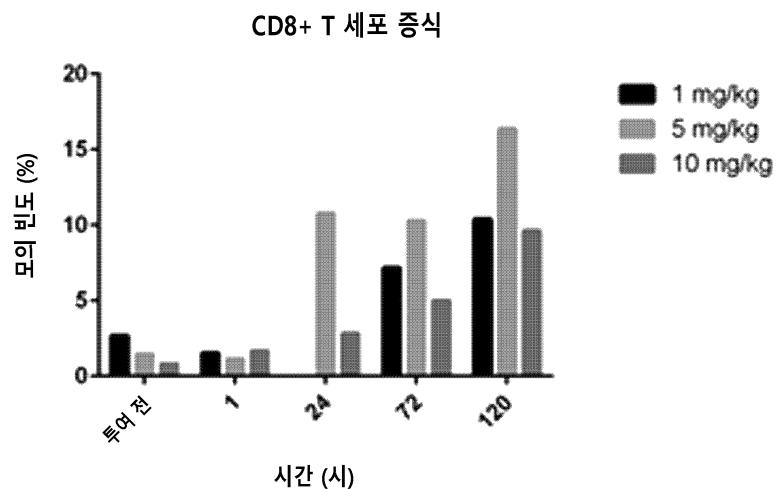
도면40e



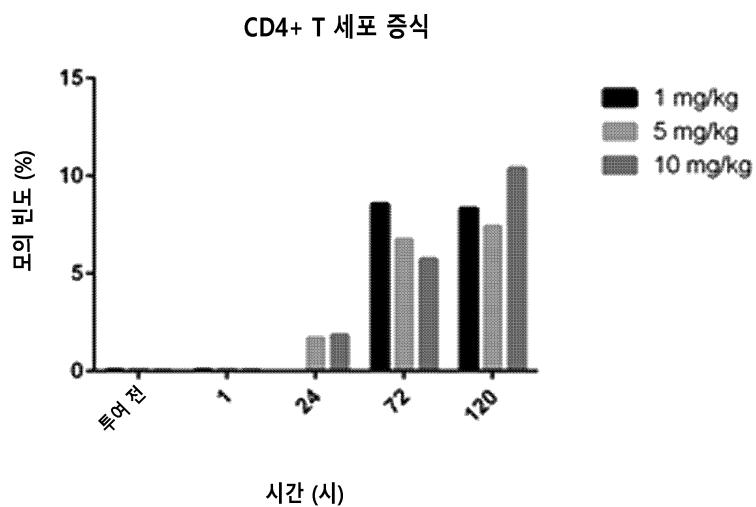
도면41a



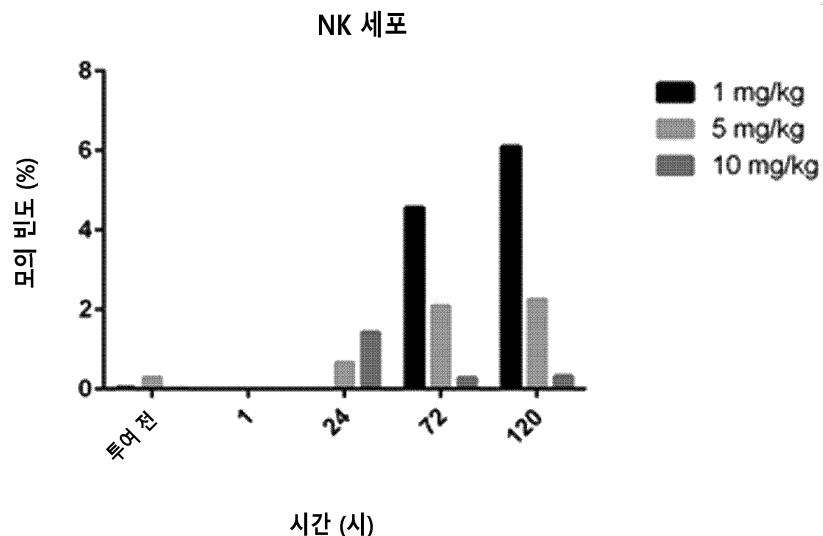
도면41b



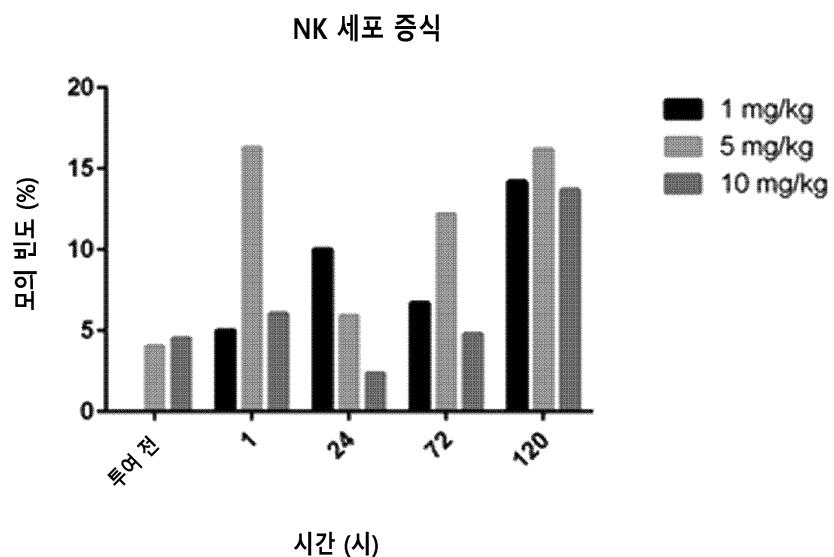
도면41c



도면42a



도면42b

**서 열 목 록**

SEQUENCE LISTING

<110> AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY AND RESEARCH

<120> IL2RBeta/Common Gamma Chain Antibodies

<130> IPA180112-GB

<140> PCT/EP2016/068780

<141> 2016-08-05

<150> SG 10201506227V

<151> 2015-08-06

<160> 156

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 1

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe

50	55	60
----	----	----

Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

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

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

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

Asp Thr Leu Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr

100	105
-----	-----

<210> 2

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR1

<400> 2

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Val Ser

1	5	10
---	---	----

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR2

<400> 3

Asp Ile Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR3

<400> 4

Ser Ala Tyr Thr Ser Ser Asp Thr Leu Val

1 5 10

<210> 5

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 5

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Gly Gln Ala Ile Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg

100 105

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR1

<400> 6

Arg Ala Gly Gln Ala Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR2

<400> 7

Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR3

<400> 8

Gln Gln Tyr Gln Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 9

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR1

<400> 10

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR2

<400> 11

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr

1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR3

<400> 12

Leu Gln Leu Tyr Asp Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 13

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 13

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val

35 40 45

Ile Phe Asp Asp Asn Gln Arg Pro Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Ala Ala Ile Asp Thr Ser Ser Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ala Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 14

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR1

<400> 14

Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn Tyr Val Gln

1 5 10

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR2

<400> 15

Asp Asp Asn Gln Arg Pro Thr

1 5

<210> 16

<211> 9

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR3

<400> 16

Gln Ser Ser His Ser Thr Ala Val Val

1 5

<210> 17

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 17

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

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

Asp Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr

100	105	
-----	-----	--

<210> 18

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR1

<400> 18

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Asp Tyr Asp Phe Val Ser

1	5	10
---	---	----

<210> 19

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 19

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

Ile Ile Tyr Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe

50	55	60
----	----	----

Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

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

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

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

Asp Thr Leu Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr

100	105	
-----	-----	--

<210> 20

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR2

<400> 20

Asp Asn Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 21

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 21

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Thr Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr

100 105

<210> 22

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR3

<400> 22

Ser Ala Tyr Thr Ser Ser Asp Thr Val Val

1 5 10

<210> 23

<211> 108

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 23

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

1 5 10 15

Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Thr Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr

100 105

<210> 24

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 24

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

1 5 10 15

Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ile Ile Tyr Asp Phe Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Thr Leu Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr

100 105

<210> 25

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR1

<400> 25

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Ile Ser

1 5 10

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR2

<400> 26

Asp Phe Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 27

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 27

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

1 5 10 15
 Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr

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

85 90 95
 Asp Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
 100 105

<210> 28
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Antibody sequence
<400> 28

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Val Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr
 20 25 30

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

Asp Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
 100 105
 <210> 29
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Antibody sequence
 <400> 29

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Asp Tyr
 20 25 30

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

 35 40 45
 Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met Ala Ser Leu Ile Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Tyr Thr Ser Ser
 85 90 95

Asp Thr Leu Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr

 100 105

<210> 30
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Antibody sequence
 <400> 30

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr
 20 25 30

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

35 40 45

Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asp Met Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Thr Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr

100 105

<210> 31

<

211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 31

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

1 5 10 15

Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Thr Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr

100 105

<210> 32

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR2

<400> 32

Asp Ile Asn Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 33

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 33

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

1 5 10 15

Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Thr Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr

100 105

<210> 34

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 34

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

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

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

<210> 35

<

211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 35

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

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

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 36

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR1

<400> 36

Asn Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 37

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR2

<400> 37

Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 38

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR3

<400> 38

Gly Glu Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 39

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 39

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Asn Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Leu Gly Gln Leu Glu Arg Leu Tyr Phe Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 40

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR1

<400> 40

Thr Tyr Ala Met His

1 5

<210> 41

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR2

<400> 41

Trp Ile Asn Thr Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Asn Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR3

<400> 42

Asp Leu Gly Gln Leu Glu Arg Leu Tyr Phe Trp

1 5 10

<210> 43

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 43

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

100 105 110

Ser Ser

<210> 44

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR1

<400> 44

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 45

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR2

<400> 45

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

1 5 10 15

Gly

<210> 46

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR3

<400> 46

Asp Leu Gly Asp Tyr

1 5

<210> 47

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 47

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

1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

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

100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 48
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR1
<400> 48

Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 49
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR2
<400> 49

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

1 5 10 15
<210> 50
<211> 8

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR3

<400> 50

Ser Ser Ser Gly Asp Ala Phe Asp

1 5

<210> 51

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 51

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 52

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR3

<400> 52

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

1 5 10

<210> 53

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400

> 53

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 54

<211> 5

<212> PRT

<

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR1

<400> 54

Asn Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 55

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 55

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 56

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 56

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 57

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 57

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Asn

115 120

<210> 58

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 59

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 60

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400>

> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

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

Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115	120
-----	-----

<210> 61

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 61

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

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

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

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

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115	120
-----	-----

<210> 62

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 63

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 63

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Gly Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Asn Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly		
100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115	120	

<210> 64
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Antibody sequence

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

50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Gly Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly		
100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Asn Val Ser Ser		
115	120	

<210> 65

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 65

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 66

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 66

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Gly Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly		
100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115	120	

<210> 67

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 67

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20	25	30
----	----	----

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35	40	45
----	----	----

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro

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

<210> 68

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR1

<400> 68

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR2

<400> 69

Leu Gly Ser Asn Arg Asp Ser

1 5

<210> 70

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR3

<400> 70

Met Gln Gly Thr His Trp Pro Trp Thr

1 5

<210> 71

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 71

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Met Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Lys Gln Phe Ala

20 25 30

Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR1

<400> 72

Ser Gly Asp Ala Leu Pro Lys Gln Phe Ala Phe

1 5 10

<210> 73

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR2

<400> 73

Lys Asp Thr Glu Arg Pro Ser

1 5

<210> 74

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR3

<400> 74

Gln Ser Pro Asp Ser Ser Gly Thr Val Glu Val

1 5 10

<210> 75

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 75

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

1 5 10 15

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly

85 90 95

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

100 105 110

<210> 76

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 76

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ser Pro Gly Gly Tyr Ser Gly Gly Tyr Phe Gln His Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 77

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR3

<400> 77

Ser Pro Gly Gly Tyr Ser Gly Gly Tyr Phe Gln His

1 5 10

<210> 78

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 78

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 79

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR1

<400> 79

Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly

1 5

<210> 80

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR2

<400> 80

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

1 5 10 15

<210> 81

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR3

<400> 81

Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 82

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 82

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Phe Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ser Pro Gly Gly Tyr Ser Gly Gly Tyr Phe Gln His Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 83

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR2

<400> 83

Glu Ile Asn His Phe Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 84

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 84

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

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

<210> 85

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR1

<220><221> VARIANT

<222>

> (9)..(9)

<223> Xaa is either his or asp

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is either val or ile

<400> 85

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Xaa Tyr Asp Phe Xaa Ser

1	5	10
---	---	----

<210> 86
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> LC-CDR2
<220><221> VARIANT
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is either ile, asn or phe
<220><221> VARIANT
<222> (6)..(6)
<223> Xaa is either pro or ala
<400> 86
Asp Xaa Asn Asn Arg Xaa Ser

1 5
<210> 87
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> LC-CDR3
<220><221> VARIANT
<222> (9)..(9)
<223> Xaa is either leu or val
<400> 87

Ser Ala Tyr Thr Ser Ser Asp Thr Xaa Val

1	5	10
---	---	----

<210> 88
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> HC-CDR1
<220><221> VARIANT
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is either met or ile
<400> 88

Asn Tyr Tyr Xaa His

1 5

<210>

89

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR3

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is either tyr or asn

<400> 89

Gly Glu Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Xaa

1 5 10

<210> 90

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR2

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is either ser or phe

<400> 90

Glu Ile Asn His Xaa Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 91

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 91

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Lys

<210> 92

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 92

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp

1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe

20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Pro Gly Lys

100 105

<210> 93

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 93

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Lys

<210> 94

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400

> 94

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

1 5 10 15

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

20	25	30
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu		
35	40	45
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe		
50	55	60
Phe Leu Cys Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln		
65	70	75
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His		
85	90	95
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
100	105	
<210> 95		
<211> 480		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Antibody sequence		
<400> 95		
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
20	25	30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Gly Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly		
100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly		

115

120

125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130

135

140

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

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165

170

175

His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg

180

185

190

Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met

195

200

205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210

215

220

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

225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Asn Ser Gly Ala Gly Thr Ala Ala Ala Thr

245

250

255

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Pro Ser

260

265

270

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

275

280

285

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

290

295

300

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

305 310 315 320

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

325

330

335

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

340

345

350

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

355

360

365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

<210> 96

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 96

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Asn Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

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

Ala Arg Asp Leu Gly Gln Leu Glu Arg Leu Tyr Phe Trp Gly Gln Gly

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

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

Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr

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

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

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

160

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

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

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

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

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

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

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

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

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

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

240

Arg

<210> 97

<211> 236

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 97

His Val Gln Leu Val Glu Thr 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 Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile 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 Asp Leu Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
 130 135 140
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Leu Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 165 170 175
 Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 180 185 190
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 195 200 205
 Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Leu Tyr Asp Tyr Pro
 210 215 220

Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 225 230 235

<210> 98

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 98

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Ser Ser Ser Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu
 130 135 140
 Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser
 145 150 155 160
 Ile Ala Ser Asn Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser
 165 170 175
 Pro Thr Thr Val Ile Phe Asp Asp Asn Gln Arg Pro Thr Gly Val Pro
 180 185 190
 Asp Arg Phe Ser Ala Ala Ile Asp Thr Ser Ser Ser Ala Ser Leu
 195 200 205
 Thr Ile Ser Gly Leu Thr Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
 210 215 220
 Ser Ser His Ser Thr Ala Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr
 225 230 235 240
 Val Leu

<210> 99

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Ile Gly Asp Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met

195

200

205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210

215

220

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

225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala His His His His His

245

250

255

<210> 100

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 100

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

1 5 10 15

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

20

25

30

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

35

40

45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50

55

60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130

135

140

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

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala Ala His His His His His His

245 250 255

<210> 101

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 101

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Asn Asn Asn Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala Ala His His His His His

245 250 255

<210> 102

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 102

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala His His His His His His

245 250 255

<210> 103

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 103

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala His His His His His

245 250 255

<210> 104

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 104

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50	55	60
----	----	----

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

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

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

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

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

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

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

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

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

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

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

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

Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln

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

His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg

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

Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met
 195 200 205
 Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
 210 215 220
 Tyr Cys Ser Ala Tyr Thr Ser Ser Asp Thr Val Val Phe Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala His His His His His His
 245 250 255

<210> 105

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 105

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

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

115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala
 130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly
 145 150 155 160
 Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Ile Ser Trp Tyr Gln Gln
 165 170 175
 His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Phe Asn Asn Arg
 180 185 190
 Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met
 195 200 205
 Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
 210 215 220
 Tyr Cys Ser Ala Tyr Thr Ser Ser Asp Thr Leu Val Phe Gly Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala His His His His His His
 245 250 255
 <210> 106
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Antibody sequence
 <400> 106
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly
 100 105 110

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

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

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala His His His His His
 245 250 255

<210> 107

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 107

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

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

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Asn Asn Asn Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala His His His His His

245 250 255

<210> 108

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 108

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Gly Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala
 130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Val Ile Ser Cys Thr Gly
 145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln
 165 170 175

His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg
 180 185 190

Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met
 195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
 210 215 220

Tyr Cys Ser Ala Tyr Thr Ser Ser Asp Thr Val Val Phe Gly Gly Gly
 225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala Ala His His His His

245 250

<210> 109

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 109

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asn Asn Met

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala His His His His His His

245 250 255

<210> 110

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 110

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130	135	140	
Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly			
145	150	155	160
Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln			
165	170	175	
His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg			
180	185	190	
Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met			
195	200	205	
Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr			
210	215	220	
Tyr Cys Ser Ala Tyr Thr Ser Ser Asp Thr Val Val Phe Gly Gly Gly			
225	230	235	240
Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala Ala His His His His His			
245	250	255	
<210> 111			
<211> 255			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Antibody sequence			
<400> 111			
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Glu Pro Gly Ser			
1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr			
20	25	30	
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe			
50	55	60	
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Gly Asp Ile Ser Thr Ser Thr Val Tyr			
65	70	75	80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

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

 195 200 205
 Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
 210 215 220
 Tyr Cys Ser Ala Tyr Thr Ser Ser Asp Thr Val Val Phe Gly Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala His His His His His His
 245 250 255
 <210> 112
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence
 <400> 112
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala Ala His His His His His

245 250 255

<210> 113

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 113

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Ile Gly Asp Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala Ala His His His His His

245 250 255

<210> 114

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 114

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asp Met

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala Ala His His His His His His

245 250 255

<210> 115

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 115

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala
 130 135 140
 Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly
 145 150 155 160
 Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln
 165 170 175
 His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg
 180 185 190
 Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met
 195 200 205
 Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
 210 215 220
 Tyr Cys Ser Ala Tyr Thr Ser Ser Asp Thr Val Val Phe Gly Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala His His His His His
 245 250 255
 <210> 116
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Antibody sequence
 <400> 116
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Gly Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg

180 185 190

Ala Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala His His His His His

245 250 255

<210> 117

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 117

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

1 5 10 15

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

20	25	30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Gly Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly		
100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
115	120	125
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala		
130	135	140
Ser Val Ser Gly Asn Pro Gly Gln Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly		
145	150	155
Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln		
165	170	175
His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg		
180	185	190
Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met		
195	200	205
Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr		
210	215	220
Tyr Cys Ser Ala Tyr Thr Ser Ser Asp Thr Val Val Phe Gly Gly		
225	230	235
Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala His His His His His		
245	250	255
<210> 118		
<211> 255		
<212> PRT		

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 118

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser Thr Leu Thr Gln Pro Ala

130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

Tyr Cys Ser Ala Tyr Thr Ser Ser Asp Thr Val Val Phe Gly Gly Gly
 225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala Ala His His His His His
 245 250 255

<210> 119

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 119

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

1 5 10 15

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

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

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe
 50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

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

130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly
 145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala Ala His His His His His His

245 250 255

<210> 120

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 120

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala His His His His His

245 250 255

<210> 121

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 121

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

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

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

245 250 255
 <210> 122
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Antibody sequence
 <400> 122

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

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala Ala His His His His His

245 250 255

<210> 123

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 123

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210	215	220	
Tyr Cys Ser Ala Tyr Thr Ser Ser Asp Thr Val Val Phe Gly Gly Gly			
225	230	235	240
Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala Ala His His His His His His			
245	250	255	
<210> 124			
<211> 482			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Antibody sequence			
<400> 124			
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu			
1	5	10	15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr			
20	25	30	
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys			
50	55	60	
Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu			
65	70	75	80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
85	90	95	
Thr Ser Pro Gly Gly Tyr Ser Gly Gly Tyr Phe Gln His Trp Gly Gln			
100	105	110	
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly			
115	120	125	
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu			
130	135	140	
Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser			
145	150	155	160

Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr
 165 170 175
 Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser
 180 185 190
 Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 195 200 205
 Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly
 210 215 220

 Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Thr His Trp Pro Trp Thr Phe Gly Gln
 225 230 235 240
 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Asn Ser Gly Ala Gly Thr Ala Ala Ala
 245 250 255
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Pro
 260 265 270
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 275 280 285

 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 290 295 300
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 305 310 315 320
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 325 330 335
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 340 345 350

 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 355 360 365
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr
 370 375 380
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Gly Lys

<210> 125

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 125

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser
 130 135 140

Met Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp
 145 150 155 160
 Ala Leu Pro Lys Gln Phe Ala Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 165 170 175

Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Lys Asp Thr Glu Arg Pro Ser Gly Ile
 180 185 190

Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr
 195 200 205

Ile Thr Gly Val Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser
 210 215 220
 Pro Asp Ser Ser Gly Thr Val Glu Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240

Thr Val Leu

<210> 126

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 126

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn His Phe Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

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

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

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

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ala Ala Ala His His His His His
 245 250 255

<210> 127

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 127

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn His Phe Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Thr Ser Pro Gly Gly Tyr Ser Gly Gly Tyr Phe Gln His Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu
 130 135 140
 Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser
 145 150 155 160
 Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr
 165 170 175
 Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser
 180 185 190
 Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 195 200 205
 Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly
 210 215 220
 Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Thr His Trp Pro Trp Thr Phe Gly Gln
 225 230 235 240
 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ala Ala Ala His His His His His
 245 250 255
 <210> 128

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 128

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Phe Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ser Pro Gly Gly Tyr Ser Gly Gly Tyr Phe Gln His Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser

145 150 155 160

Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr

165 170 175

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

180 185 190

Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly

195 200 205

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

210	215	220	
Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Thr His Trp Pro Trp Thr Phe Gly Gln			
225	230	235	240
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ala Ala Ala His His His His His His			
245	250	255	
<210> 129			
<211> 255			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Antibody sequence			
<400> 129			
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu			
1	5	10	15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr			
20	25	30	
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Glu Ile Asn His Phe Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys			
50	55	60	
Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu			
65	70	75	80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
85	90	95	
Thr Ser Pro Gly Gly Tyr Ser Gly Gly Tyr Phe Gln His Trp Gly Gln			
100	105	110	
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu Gly			
115	120	125	
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu			
130	135	140	
Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser			
145	150	155	160

Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr

165 170 175

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

180 185 190

Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Thr His Trp Pro Trp Thr Phe Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ala Ala Ala His His His His

245 250 255

<210> 130

<211> 648

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> P2C4 Fab Light Chain ntd (VL, joint, CL)

<400> 130

cagtcgtccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtgc gatcgccatt	60
--	----

tcctgcactg gaaccaggcag tgacatttgtt cattatgact ttgtctccctg gtaccaacag	120
--	-----

caccaggca cagcccccaa actcataatt tatgatatca ataatcgcc ctcaggatt	180
--	-----

tctaatcgct tctctggctc caagtctgac aatatggcct ccctgaccat ctctgggctc	240
---	-----

cagcctgagg acgaggctga ttattactgc agtgcata caagcagcga cactctggtc	300
---	-----

ttcggcggag ggaccaagtt gaccgtcctc agtcagccca aggctgccccc ctctgtcact	360
--	-----

ctgttccac ctcctctga ggagcttcaa gccacaagg ccacactgggt gtgtctcata	420
---	-----

agtgacttct acccgggagc cgtgacagtgc gcctggaagg cagatagcag ccccgtaag	480
---	-----

gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc	540
---	-----

tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaaag tcccacaaaa gctacagctg ccaggtcacg	600
--	-----

catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtgc gcccctacag aatgttca	648
---	-----

<210> 131

<211> 672

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> P2C4 Fab Heavy Chain ntd (VH, joint, CH)

<400> 131

gagggtccagc tggtaacagtc tggggcttag gtaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt	60
tcctgcaagg catctggata cacattcacc aactactata tgcaactgggt gcgcacaggcc	120

cctggacaag ggcttgagtg gatggggca atcatgccta gtcgtggtg cacaagttac	180
ccacagaagt tccagggcag agtaccatg accggggaca cgtccacgag cacagtctac	240
atggagctga gcagccttag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggggag	300
tattactatg atagtagtgtt tattactac tggggccagg gcaccctggt caccgtctca	360
agcgccctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct	420
gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg	480
tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtccacacct tcccgctgt cctacagtcc	540

tcaggactct actcccttag cagcgttagt accgtgccct ccagcagctt gggcacccag	600
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagtttag	660
cccaaatctt gt	672

<210> 132

<211> 1440

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> P2C4 scFv ntd (scFv and Fc with knob modification)

<400> 132

gaagtgcagc tggtgccagag cggggcagaa gtgaaaaagc ctgggtcaag cgtgaaggtc	60
tcctgtaaag caagcgata cacattcaca aactactata tgcaactgggt gcggcaggcc	120

cccgacagg gcctggagtg gatgggcgt atcatgcctt cccgaggcgg gacttcttac	180
ccacagaagt tccagggaaag agtaccatg acaggcgcaca ctgcacccctc cacagtctat	240
atggagctga gcagccttag gagcgaagac actgcgtgtt actattgcgc tcgcggagaa	300
tactattacg attcttagtgg ctattactat tggggccagg gaacactggt gactgtctca	360
agcggaggag gaggaagtgg cggaggaggc tccggaggag gcccgtctca gagtgcactg	420
acccagccag catcagttag cggcagcccc ggccagtctca tcgcaattag ttgtactggg	480
acccctctg acatcgacca ctacgatttc gtctttgggt atcagcagca cccggcacc	540

gctcctaagc tgatcatcta cgacatcaac aatcgccca gcccatttc caacagattt	600
---	-----

tctggagta aatcagataa tatggcctca ctgacaatta gcggcctcca gcctgaggac	660
gaagctgatt actattgctc cgcatcacact agttcagata ccctggtgtt tggaggcggg	720
accaaaactga cagtccctgaa cagcggcgcg ggcaccgcgg ccgcgactca cacatgccca	780
ccgtgcccg cacctgaagc cgccggggga ccgtcagtc tcccttccc cccaaaaccc	840
aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc	900
cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc	960
aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc	1020
gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggctc caacaaagcc	1080
ctcccgcccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagcccg agaaccacag	1140
gtgtacaccc tgccccatg ccggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgtggtgc	1200
ctggtaaag gtttatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tggcagccg	1260
gagaacaact acaagaccac gcctccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac	1320
agcaagctca ccgtggacaa gaggcagggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg	1380
atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccggtaaa	1440
<210> 133	
<211> 642	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> P2H7 Fab Light Chain ntd (VL, joint, CL)	
<400> 133	
gacatccaga tgaccagtc tccttccaca ttgtctgcat ctgttaggaga cagagtccaa	60
ctctcttgcc gggccggtca ggctattagt agttggttgg cctggtatca acagaaacca	120
ggtaaagccc caaagcttct gatctataag gcatctaatt tagaaagtgg agtcccatca	180
aggttcagcg gcggtggtatc tggggcagaa ttcaactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gatgatttg caacttatta ctgccaacag tatcagagct acccttacac ttttggccag	300
gggaccaagc tggagatcag acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttccgc当地	360
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtt gcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtgaaagggtg gataacgc当地 tccaatcggg taactccc当地	480
gagagtgtca cagacgagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgc当地 gcgaagtac当地 ccatcaggc当地	600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642

<210> 134

<211> 666

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> P2H7 Fab Heavy Chain ntd (VH, joint, CH)

<400> 134

gaggtgcagc tgggcagtc tggactgag gtgaagaagc ctggggctc agtgaaggtt	60
tcctgcaagg ctctggata cacttcaact acctatgcta tgcattgggt ggcgcaggcc	120
cccgacaaa gccttgagtg gatggatgg atcaacactg gcaatggtaa cacaatata	180
tcacagaact tccagggcag agtcaccatg accaggaca cgtccatcag cacagctac	240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatctc	300

ggcaactgg aacgactcta ctctgggc cagggcaccc tggtcaccgt ctcaagcgcc	360
tccaccaagg gcccatcggt ctccccctg gcaccctctt ccaagagcac ctctggggc	420
acagcggccc tggctgcct ggtcaaggac tactccccg aaccggtgac ggtgtcgtag	480
aactcaggcg ccctgaccag cggcgtccac acctccccg ctgtccatca gtcctcagga	540
ctctactccc tcagcagcgt agtgaccgtg ccctccagca gcttggcac ccagacctac	600
atctgcaacg tgaatcaaa gcccagcaac accaaggtagg acaagaaagt tgagccaaa	660
tcttgt	666

<210> 135

<211> 1428

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> P2H7 scFv ntd (scFv and Fc with knob modification)

<400> 135

gaggtgcagc tgggcagtc tggactgag gtgaagaagc ctggggctc agtgaaggtt	60
tcctgcaagg ctctggata cacttcaact acctatgcta tgcattgggt ggcgcaggcc	120
cccgacaaa gccttgagtg gatggatgg atcaacactg gcaatggtaa cacaatata	180
tcacagaact tccagggcag agtcaccatg accaggaca cgtccatcag cacagctac	240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatctc	300

ggcaactgg aacgactcta ctctgggc cagggcaccc tggtcaccgt ctcaagcgga	360
ggaggaggat ctggcggagg aggcaagtggaa ggaggagggt cacttgacat ccagatgacc	420
cagtctcctt ccacattgtc tgcattgtta ggagacagag tcacactctc ttgcgggcc	480

ggtcaggcta ttagtagttg gttggcctgg tatcaacaga aaccaggtaa agccccaaag 540
 cttctgatct ataaggcatc taattttagaa agtggagttcc catcaaggtt cagcggcggt 600
 ggatctgggg cagaattcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttcaact 660
 tattactgcc aacagtatca gagctaccct tacacttttgc cccagggac caagctggag 720

atcagaaaaca gcggcgccgg caccgcggcc gcgactcaca catgcccacc gtgcccagca 780
 cctgaagccg cggggggacc gtcagtcttc ctctccccca caaaacccaa ggacaccctc 840
 atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtgggtgg acgtgagcca cgaagaccct 900
 gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatccaa gacaaagccg 960
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggcagcg tcctcaccgt cctgcaccag 1020
 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggctcaca acaaagccct cccagcccc 1080
 atcgagaaaa ccataccaa agccaaaggg cagcccgag aaccacaggt gtacaccctg 1140

cccccatgcc gggatgagct gaccaagaac caggtcagcc tgtggtgcct ggtcaaaggc 1200
 ttctatccca ggcacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1260
 aagaccacgc ctccctgtct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctacc 1320
 gtggacaaga gcaggtggca gcagggAAC gtcttctcat gctccgtat gcatgaggct 1380
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tccctgtctc cgggtaaa 1428

<210> 136

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> P2D12 Fab Light Chain ntd (VL, joint, CL)

<400>

> 136

gacatccagt tgacccagtc tccatccccc ctgtctgtcat ctgttaggaga cagagtccacc 60
 atcaacttgcc aggcgagtc ggcacattggc aactattaa attggatca gcttaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctctt gatctacat gcatccaaatt tggaaacagg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttacttca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagatatttgc caacatatta ctgtctacaa ctttatgatt accccctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
 tctgtatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgttgc tggctgtaa taacttcat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtgaaagggtg gataacgccc tccaaatcggtt taactccag 480
 gagagtgta cagagcagga cagcaaggac agcaccatcaca gcctcagcag caccctgacg 540

ggcgggagtg atgtggtcat gacacagaga ccagctactc tgtctgttag tcccgccaa	480
aggcccacac tgagctgtcg cgcttcacag agcgtcaggtaaaacctggc atggtaccag	540
cagaagccag gacaggcacc ttccctgtcg atctatgagg ctctacacg agcaactggc	600
attcctgcta gattctccgg ctctggagt ggaaccgact ttactctgac catcagctcc	660
ctgcagagcg aagatttgc aatctactat tgtcagcagt ataacgatttgcgtggacc	720
ttcgggcagg ggactaaagt ggagattcgg aacagcggcg cggcaccgc ggccgcgact	780
cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa gccgcgggg gaccgtcagt ctcccttcc	840
cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccgaccc ctgaggtcac atgcgtggtg	900
gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtaaact ggtacgtgga cggcgtggag	960
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgtt ccgtgtggc	1020
agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc	1080
tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc	1140
cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tgccggatg agctgaccaaa gaaccaggtc	1200
agcctgttgt gcctggtaaa aggcttctat cccagcgaca tcgcccgtgaa gtggagagc	1260
aatggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc	1320
ttcttcttct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtttc	1380
tcatgctcg tcatgcatga ggctctgac aaccactaca cgcagaagag cctccctg	1440
tctccggta aa	1452
<210> 139	
<211> 648	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> P1G11 Fab Light Chain ntd (VL, joint, CL)	
<400> 139	
aattttatgc tgactcagcc ccactctgtg tcggagtctc cggggaaagac ggtaaccatc	60
tcctgcaccc gcagcagtgg cagcattgcc agcaactatg tgctggta ccagcagcgc	120
ccggcagtt cccccaccac gtcattttt gacgacaatc aaagacccac tggtgtccct	180
gatcgcttct ctgccccat cgacacccctcc tccagttctg cctccctcac catctctgga	240
ctgacggctg aggacgaggc cgattactat tgtcagtcgt ctcatagcac cgctgtcg	300
tttggcggag ggaccaagct gaccgtccta agtcagccca aggctccccc ctggcact	360
ctgttccgc ctcctctga ggagcttcaa gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata	420

agtgacttct acccgggagc cgtgacagtgcctggaagg cagatagcag ccccgtaag	480
gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa caaagaacaaca acaagtacgc ggccagcagc	540
tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaaag tcccacaaaa gctacagctg ccaggtcagc	600
catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtgc(ccctacag aatgttca	648
<210> 140	
<211> 660	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> P1G11 Fab Heavy Chain ntd (VH, joint, CH)	
<400> 140	
caggtgcagc tacagcagtggcgcagga ctgttgaaagc ttccggagac cctgtccctc	60
acctgcgcctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccggccagccc	120
ccagggaaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaaagcac caactacaac	180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttccctg	240
aagctgagct ctgtgaccgc cgccggacacg gctgtgtatt actgtgcgag aagctgtcc	300
ggggatgctt ttgatatctg gggccaaggg acaatggtca ccgtctcaag cgcctccacc	360
aaggccccat cggcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg	420
gccctggct gcctggtaa ggactacttc cccgaacccgg tgacgggtgc gtggactca	480
ggcgcctgaa ccagcggcgt ccacaccc tcggctgtcc tacagtccctc aggactctac	540
tccctcagca ggtagtgac cgtgcctcc agcagctgg gcacccagac ctacatctgc	600
aacgtgaatc acaagccccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt	660
<210> 141	
<211> 1431	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> P1G11 scFv ntd (scFv and Fc with knob modification)	
<400> 141	
caggtgcagc tacagcagtggcgcagga ctgttgaaagc ttccggagac cctgtccctc	60
acctgcgcctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccggccagccc	120
ccagggaaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaaagcac caactacaac	180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttccctg	240

aagctgagct ctgtgaccgc cgccggacacg gctgtgtatt actgtgcgag aagcttgtcc 300

ggggatgctt ttgatatctg gggccaaggg acaatggtca ccgtctcaag cgaggaggaga	360
ggatctggcg gaggaggcag tggaggagga gggtaactta attttatgct gactcagccc	420
cactctgtgt cggagtcctcc gggaaagacg gtaaccatct cctgcacccg cagcagtggc	480
agcattgccat gcaactatgt gcagtggtac cagcagcgcc cggcagttc cccaccacg	540
gtcatttttg acgacaatca aagaccact ggtgtccctg atcgcttctc tgccgccatc	600
gacacctctt ccagttctgc ctccctcacc atctctggac tgacggctga ggacgaggcc	660
gattactatt gtcagtcgtc tcatacgacc gctgtcgctt ttggccggagg gaccaagctg	720

accgtcctaa acagcggcgc gggcacgcg gccgcgactc acacatgcc accgtgccca	780
gcacctgaag ccgcgggggg accgtcagtc ttccctttcc ccccaaaacc caaggacacc	840
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	900
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	960
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtccgtcac	1020
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcagaaggct ccaacaaagc cttccagcc	1080
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc	1140

ctggccccat gccgggatga gctgaccaag aaccaggta gcctgtggtg cctggtcaaa	1200
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	1260
tacaagacca cgcctccgt gctggactcc gacggctcct ttttcctcta cagcaagctc	1320
accgtggaca agagcaggta gcagcagggg aacgtttct catgctccgt gatgcatgag	1380
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccggtaa a	1431

<210> 142

<211> 657

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> P1A3 Fab Light Chain ntd (VL, joint, CL)

<400>

142

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctggccgtca cccctggaga gccggccctcc 60
atctcctgca ggtcttagtca gagcctcctg catagtaatg gataacaacta ttggatttg 120
tacctgcaga agccaggcga gtctccacag ctccgtatct atttgggttc taaccggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga ttttttttttattactgca tgcaaggatcac acatggccg 300

tggacgttcg gccaaggac caaggtggaa atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgc	360
ttcatcttcc cccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
ctgaataact tctatccag agaggccaaa gtacagtggaa aggtggataa cgccctccaa	480
tcggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagectc	540
agcagcaccc tgacgcttag caaaggagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	600
gtcacccatc agggccttag ctgcggcgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt	657
<210> 143	
<211> 669	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> P1A3 Fab Heavy Chain ntd (VH, joint, CH)	
<400> 143	
cagggtgcagc tacagcagtg gggcgccagga ctgttgaagc ctgcggagac cctgtccctc	60
acctgcgctg tctatgggg gtccttcagt ggtttactact ggagctggat ccgcgcagccc	120
ccagggagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaaagcac caactacaac	180
ccgtccctca agagtcgagc caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gtttcctcg	240
aagctgagct ctgtgaccgc cgccggacacg gctgtgtatt actgtgcgac cagccccggaa	300
ggctattccg ggggatactt ccagcactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcaagc	360
gcctccacca agggccatc ggtttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	420
ggcacagcgg ccctggctg cctggtcaag gactacttcc cggaaaccggc gacgggtcg	480
tggaactcag gcgcctgac cagcggcgac cacacccccc cggctgtctt acagtcctca	540
ggactctact ccctcagcag cgttgtgacc gtgcctcca gcagctggg cacccagacc	600
tacatctgca acgttgtatca caagcccagg aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc	660
aaatcttgt	669
<210> 144	
<211> 1443	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> P1A3 scFv ntd (scFv and Fc with hole modification)	
<400> 144	
cagggtccagc tgacgctgt gggagccggc ctgctgaaac catctgaaac tctgagcctg	60

acttgcgctg tctacgggg gtccttcagt ggctactatt ggtcatggat caggcagccc	120
cctggaaagg gactggagtg gatcgaaaa attaaccact ccggatctac aaactacaat	180
cccaagtctga aatcacgcgc caccattct gtggacacca gtaagaatca gttcagcctg	240
aagctgagca gcgtgacagc cgctgatacc gccgtgtact atgcgcaac cagccctggc	300
ggatactccg gaggctatTT tcagcattgg ggccagggga ccctggtgac agtctctagt	360
gggggaggag ggtctggagg aggaggaagt ggaggaggag gctccgacgt ggtcatgact	420
cagagccac tgtccctgcc agtgaccccc ggcgagccctg ctatgtatctc atgtcgatca	480
agccagtcac tgctgcacag caacgggtac aattatctgg attggtaactt gcagaagcca	540
ggccagtctc cccagctgct gatctatctg ggctccaacc gggactctgg ggtccctgat	600
agattcagcg gcagcggctc tggactgac ttaccctga aaatttccag agtcgaggca	660
gaagatgtgg gagtctacta ttgcatgeag ggcactcatt ggccctggac cttcgagag	720
ggcacaaagg tggagatcaa gaacagcggc gcgggcaccc cgcccgac tcacacatgc	780
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tttcccttt ccccccaaaa	840
cccaaggaca ccctcatgat ctccggacc cctgaggta catgcgttgt ggtggacgtg	900
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtaacgtgg acggcgtgga ggtgcataat	960
gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgtgttgt cagcgtcctc	1020
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaggt ctccaacaaa	1080
gccctccag ccccatcgaa gaaaaccatc tccaaagcca aaggcagcc ccgagaacca	1140
caggtgtgca cccggggat atcccgat gagctgacca agaaccaggt cagcctgtcc	1200
tgcgcgtca aaggcttcta tcccgacatc atgcgttgtt agtggagag caatggcag	1260
ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttttcctc	1320
gtgagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1380
gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctccct gtccgggt	1440
aaa	1443
<210> 145	
<211> 642	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> P2B9 Fab Light Chain ntd (VL, joint, CL)	
<400> 145	
tcctatgagc tgactcagcc accctcgatg tcagtgtccc caggacagac ggccaggatc	60

acctgctctg gagatgcatt gccaaaacaa tttgtttt ggtaccagca gaagccagc	120
caggccccctg tgggtgat ttataaagac actgagagcc ctcaggat ccctgagcga	180
ttctctggct ccagtcagg gacaacagtc acgttgacca tcactggagt ccaggcagaa	240
gatgaggctg actattactg tcaatctcca gacagcagt gtaccgtcg agtggcg	300
ggaggccacca agctgaccgt cctaggtcag cccaggctg cccctcggt cactctgttc	360
ccgcccctct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tggtgtgtct cataagtgc	420
ttctaccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga	480
gtggagacca ccacaccctc caaacaaga aacaacaagt acgcggccag cagctac	540
agcgtgacgc ctgaggcgtg gaagtccac agaagctaca gtcgcaggta cacgcata	600
gggagcacgg tggagaagac agtggccct gcagaatgtt ca	642
<210> 146	
<211> 669	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> P2B9 Fab Heavy Chain ntd (VH, joint, CH)	
<400> 146	
caggtgcagc tgcaaggatc gggcccagga ctggtaagc cttcgagac cctgtccctc	60
acctgcactg tctctgtgg ctccatcagc agtagtagtt actactggg ctggatccgc	120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac	180
tacaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtac acacgtccaa gaaccagt	240
tccctgaagc tgagctctgt gaccggcga gacacggctg tgtattactg tgcggcgat	300
atttgactg gttatgccct tgactactgg ggccaggaa ccctggcac cgtctcaagc	360
gcctccacca agggccatc ggtttcccc ctggcacct cctccaaagag cacctctggg	420
ggcacagcgg ccctggctg cctggtaag gactacttc cggaaacggc gacgggtcg	480
tggacttcag gcccctgac cagcggcgac cacacccctc cggctgtcct acagtctca	540
ggactctact ccctcagcag cgtagtgacc gtgcctcca gcagcttggg cacccagacc	600
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc	660
aaatcttgt	669
<210> 147	
<211> 1431	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> P2B9 scFv ntd (scFv and Fc with hole midification)

<400> 147

cagggtgcagc tgcagggaaag cggacccgga ctggtgaagc caictgaaac actgagcccg	60
acttgtaccg tgagcggcgg aagcatcagc tcctcttagtt actattgggg atggatcagg	120
cagccccctg gcaaggggct ggagtggatc ggcagcatct actatacgcc ctccacatac	180
tataacccta gcctgaaatc ccgcgtgaca atctctgtgg acactagtaa gaatcagttc	240
tctctgaaac tgtcaagcgt gaccgccgt gatacagctg tctactattg cgccaggcgt	300
attctgaccg ggtacgccct ggattatgg ggacagggca ctctggtgac cgtctccct	360
ggaggaggag gctcaggagg aggagggtcc ggaggcgggg gaagttcata cgaactgaca	420
cagccacctt ctatgagtgt gtcaccaggc gagactgcac gaatcacctg tagccggac	480
gccctgcca agcagttcgc ttttggtat cagcagaaac ctggccaggc tccagtgt	540
gtcatctata aggatactga gcccctct ggattcctg aaagattcag tggcagcagc	600
agcggAACCA cagtgactct gaccattaca ggcgtgcagg cagaggacga agccgattac	660
tattgccagt ccccgacag ttcaaggcacc gtggaggctt ttggcggggg aacaaaactg	720
actgtgtga acagcggcgc gggcaccgcg gccgcgactc acacatgccc accgtgcaca	780
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttccctttcc cccaaacc caaggacacc	840
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtgggg tggacgtgag ccacgaagac	900
cctgaggta caattcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	960
ccggggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggta cgcgtccac cgtctgcac	1020
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctt ccaacaaagc cctcccgcc	1080
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc	1140
ctgccccat cccggatga gctgaccaag aaccaggtaa gcctgtccgt cgccgtcaaa	1200
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tggagagca atggcagcc ggagaacaac	1260
tacaagacca cgcctccgt gctggactcc gacggctct tttccctgt gagcaagctc	1320
accgtggaca agagcaggta gcaagcaggaa aacgtttct catgctccgt gatgcata	1380
gctctgcaca accactacac gcagaagac ctctccctgt ctccggtaa a	1431

<210> 148

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 148

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Met Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Thr Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr

100 105

<210> 149

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 149

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr

20 25 30

Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Thr Leu Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr

100 105

<210> 150

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 150

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 151

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400>

> 151

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 152

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 152

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 153

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 153

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ser Pro Gly Gly Tyr Ser Gly Gly Tyr Phe Gln His Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 154

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 154

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

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

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

 Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asn Asn Met
 195 200 205
 Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
 210 215 220
 Tyr Cys Ser Ala Tyr Thr Ser Ser Asp Thr Val Val Phe Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245

<210> 155

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 155

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

Gly Ala Ile Met Pro Ser Arg Gly Gly Thr Ser Tyr Pro Gln Lys Phe

50	55	60
----	----	----

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

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

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

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

Ala Arg Gly Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Gly

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

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

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

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro

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

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

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

Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln

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

Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ile Asn Asn Arg

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

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu

245

<210> 156

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody sequence

<400> 156

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ser Pro Gly Gly Tyr Ser Gly Gly Tyr Phe Gln His Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser

130 135 140

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

145 150 155 160
Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr
165 170 175
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser
180 185 190

Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220
Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Thr His Trp Pro Trp Thr Phe Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245