



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0074192
(43) 공개일자 2023년05월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/32 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2809 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7013083
- (22) 출원일자(국제) 2021년09월22일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년04월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2021/076052
- (87) 국제공개번호 WO 2022/063819
국제공개일자 2022년03월31일
- (30) 우선권주장
20197975.4 2020년09월24일
유럽특허청(EPO)(EP)

- (71) 출원인
모르포시스 아게
독일 프라네그 디-82152, 제멜바이스스트라쎄 7
- (72) 발명자
벨트만 안드레아스
독일 82152 플라네크 요제프 폰 히르슈스슈트라쎄 46
룬츠 슈테펜
독일 69126 하이델베르크 게오르크-메히테르스하
이메르슈트라쎄 2
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
리엔목특허법인

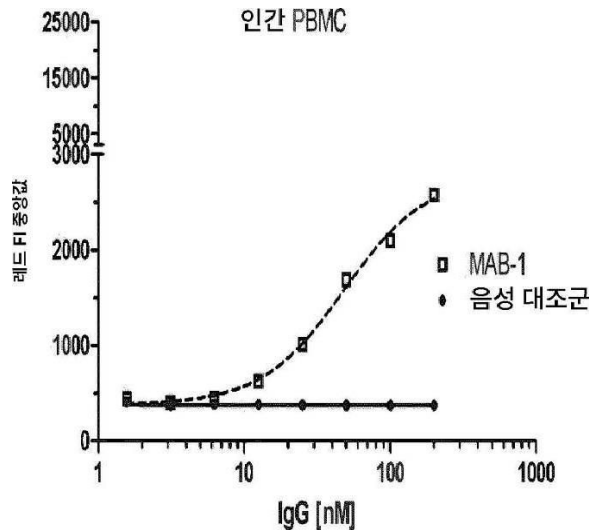
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 인간 CD3 앵실론에 결합하는 신규의 인간 항체

(57) 요약

본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 신규의 완전한 인간 항체 및 항체 단편을 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

C07K 16/32 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/56 (2013.01)
C07K 2317/60 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

바타 치메크마

독일 80798 뮌헨 헤스슈트라쎄 78

무스마이어 마르쿠스

독일 94405 란다우 아. 데. 이자르 / 탈함 누스바
움슈트라쎄 26에이

하우브스트 니콜

독일 81475 뮌헨 리테너슈트라쎄 8체

클라티그 위르겐

독일 82380 파이센베르크 바인하르트슈트라쎄 13씨

슈타크 이본

독일 81379 뮌헨 쥘슈타트슈트라쎄 113

명세서

청구범위

청구항 1

인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편으로서, 상기 항체 또는 항체 단편은

- a) GFTFX₁SX₂X₃MX₄의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역(여기서 X₁은 S, K 또는 R이고; X₂는 Y 또는 H이고; X₃은 W 또는 Y이고; X₄는 S 또는 T임)(SEQ ID NO: 90);
- b) NIX₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇YYX₈X₉SVKG의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역(여기서 X₁은 K 또는 D이고; X₂는 Q 또는 Y이고; X₃은 D, Q 또는 E이고; X₄는 S 또는 G이고; X₅는 S, Q 또는 T이고; X₆은 E, H 또는 R이고; X₇은 K, A 또는 T이고; X₈은 V 또는 A이고; X₉는 D 또는 E임)(SEQ ID NO: 91);
- c) GYSAEFAHRSGLDV의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역(SEQ ID NO: 39);
- d) SGSSSNIGX₁X₂VYV의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역(여기서 X₁은 S, I, A, K 또는 Q이고; X₂는 N 또는 T임)(SEQ ID NO: 92);
- e) RNX₁X₂RPS의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역(여기서 X₁은 N, K, S, H, T 또는 Y이고; X₂는 Q, I 또는 K임)(SEQ ID NO: 93); 및
- f) AX₁WDX₂X₃X₄X₅GAV의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역(여기서 X₁은 A 또는 G이고; X₂는 H 또는 R이고; X₃은 H 또는 R이고; X₄는 R, S 또는 L이고; X₅는 S 또는 H임)(SEQ ID NO: 94)

을 포함하는, 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항체 또는 항체 단편은

- a) GFTFSSYWMS(SEQ ID NO: 40), GFTFKSYMS(SEQ ID NO: 41) 또는 GFTFRSHYMT(SEQ ID NO: 42)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- b) NIKQDGSEKYYVDSVKG(SEQ ID NO: 43), NIDYQSQHAYYAESVKG(SEQ ID NO: 44) 또는 NIDYEGTRTYAESVKG(SEQ ID NO: 45)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- c) GYSAEFAHRSGLDV(SEQ ID NO: 39)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- d) SGSSSNIGSNYVY(SEQ ID NO: 46), SGSSSNIGINYVY(SEQ ID NO: 47), SGSSSNIGANYVY(SEQ ID NO: 48), SGSSSNIGQTYVY(SEQ ID NO: 49), 또는 SGSSSNIGKNYVY(SEQ ID NO: 50)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- e) RNNQRPS(SEQ ID NO: 51), RNNIRPS(SEQ ID NO: 52), RNNKRPS(SEQ ID NO: 53), RNKKRPS(SEQ ID NO: 54), RNKQRPS(SEQ ID NO: 55), RNSQRPS(SEQ ID NO: 56), RNHIRPS(SEQ ID NO: 57), RNTQRPS(SEQ ID NO: 58), 또는 RNYQRPS(SEQ ID NO: 59)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- f) AAWDHHRSGAV(SEQ ID NO: 60), AAWDRHSHGAV(SEQ ID NO: 61) 또는 AGWDRRLHGAV(SEQ ID NO: 62)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역

을 포함하는, 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, 또는 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH)를 포함하는, 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, 및 SEQ ID NO: 38로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함하는, 인간 CD3 엽실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 항체 단편은

- a) SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, 또는 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH); 및
- b) SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, 및 SEQ ID NO: 38로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)

를 포함하는, 인간 CD3 엽실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄는

- a) SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- b) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- c) SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- d) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- e) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- f) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- g) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- h) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- i) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- j) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- k) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- l) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 25의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- m) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- n) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- o) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- p) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- q) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- r) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 31의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- s) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 32의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- t) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 VL,

u) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 v) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 w) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 x) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 37의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 y) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 z) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 aa) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 bb) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 cc) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 dd) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 ee) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 ff) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 gg) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 hh) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 25의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 ii) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 jj) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 kk) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 ll) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 mm) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 nn) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 31의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 oo) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 32의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 pp) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 qq) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 rr) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 ss) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
 tt) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 37의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 및
 uu) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열을 포함하는 VL
 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 항체 단편은 시노몰구스 CD3 엡실론에 교차-반응적으로 결합하는, 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 항체 단편은 제조항 항체 또는 항체 단편인, 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 항체 단편은 단클론 항체 또는 항체 단편인, 인간

CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 단편은 Fab, Fv 및 scFv로 이루어진 군으로부터 선택되는, 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 IgG인, 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 포함하는 다중특이적 항체.

청구항 13

제12항에 있어서, 다중특이적 항체는 또한 암 연관 항원에 특이적으로 결합하는, 다중특이적 항체.

청구항 14

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편, 또는 제12항 또는 제13항에 따른 다중특이적 항체 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 15

약제로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편, 제12항 또는 제13항에 따른 다중특이적 항체 또는 제13항에 따른 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 결합하는 완전한 인간 항체뿐만 아니라 이의 개선된 변이체에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 이러한 인간 CD3 특이적 항체 및 항체 단편을 포함하는 다중특이적 항체 포맷을 제공한다. 본 개시내용은 또한 이러한 항체를 발현할 수 있는 핵산, 벡터 및 숙주 세포, 상기 항체를 포함하는 약제학적 조성물 및 특이적 질환의 치료를 위한 상기 항체 및 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] CD3은 T 세포 수용체 복합체(TCR)와 관련하여 T 세포 상에서 발현되는 동종이량체 또는 이종이량체 항원이며 T 세포 활성화에 필요하다. 상이한 4개 사슬(앵실론, 제타, 델타 및 감마) 중 2개의 이량체 회합에 의해 형성된다. CD3 이량체 배열은 감마/앵실론, 델타/앵실론 및 제타/제타를 포함한다.

[0003] CD3에 결합하는 항체는 T 세포에 CD3을 클러스터링하여, 펩티드가 로딩된 MHC 분자에 의한 T-세포 수용체(TCR)의 관여와 유사한 방식으로 T 세포 활성화를 야기하는 것으로 나타났다. CD3 특이적 항체는 T 세포의 활성화를 수반하는 요법으로 제안되었다. 따라서, CD3 및 하나 이상의 암 연관 항원(CAA)에 공동 관여하는 이중 또는 다중특이적 항체 포맷이 개발되어 T-세포가 암 세포를 공격하고 용해하도록 재유도(redirect)하였다. CD3 표적화 접근법이 상당한 가능성을 보여준 반면, 당업계에 설명되어 있는 이러한 다중특이적 항체 포맷의 치료적 용도는 일부 공통적인 단점을 공유한다. 첫째는, 특이적 종양 항원의 부재이다. 실제로, 대개 표적화되는 암 연관 항원은 종양 및 비악성 세포에 의해 공유되는 경우가 많다. 둘째, CD3 특이적 항체 단편(예를 들어, 단일 사슬 가변 단편(scFv))의 용도에 의존하는 다중특이적 항체 포맷의 주요 문제는 표적 항원(예를 들어, 암 연관 항원)에 대한 결합과 관계없이 T 세포를 활성화시키는 이들 단편의 고유한 능력이다. 실제로, CD3 기반 항체 요법의 맥락에서 관찰되는 많은 부작용은 잘못된 T 세포 기능(예컨대, 독성 사이토카인 방출 증후군으로 이어질 수 있는 사이토카인의 연관된 생산)과 관련이 있는 것으로 보인다.

- [0004] CD3 및 암 연관 항원에 공동 관여하는 항체 기반 치료제에 대한 상술한 단점을 극복하는 다중특이적 항체 포맷에 대한 신규의 접근법은 WO2013/104804[JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG]에 기재되어 있으며 "DUAL ANTIGEN-INDUCED BIPARTITE FUNCTIONAL COMPLEMENTATION"을 참조한다. 이러한 접근법 또는 다중특이적 항체 포맷은 본원에 "CyCAT®"(중앙에서의 세포독성 세포 활성화)로 지칭된다.
- [0005] 상술한 접근법의 일부로서, T 세포-활성화 항-CD3 항체의 가변 경쇄 도메인(VL) 또는 상보적인 가변 중쇄(VH) 도메인에 융합된 표적화 모이어티(예를 들어, 단일 사슬 가변 단편(scFv) 또는 항체 Fab 단편)로 각각 구성된, 2개의 폴리펩티드가 설계된다. 이러한 절제되거나 분할된 Fv 도메인은 본원에서 "분할 이펙터 도메인"으로 지칭되는 반면, 제조된 Fv 도메인은 "이펙터 도메인"을 나타낸다.
- [0006] 쌍을 이루지 않은 VH 또는 VL 도메인(예를 들어, 분할 CD3 VH 도메인 및 분할 CD3 VL 도메인)은 CD3에 단독으로 결합할 수 없다. 그러나 상술한 2개의 폴리펩티드가 이들의 표적화 모이어티를 통해 세포의 표면 상에서 이들의 표적 항원에 결합하면 CD3 특이적 항체의 상보적인 VL 및 VH 도메인이 근접하게 되고 서로 상호작용하여 원래의 CD3 항체(예를 들어, CD3 특이적 항체 Fv 도메인)를 재구성한다. 따라서 표적 세포상 형성된 삼중특이적 이중량체 분자는 암 세포 파괴, 예컨대 통상적인 3가의 이중 또는 삼중특이적 항체 포맷을 위해 T 세포를 관여시키고 자극한다.
- [0007] 상술한 접근법에서 중요한 양태 중 하나는 적합한 CD3 특이적 항체의 식별에 의존한다. 이러한 항체는 종 교차-반응성, 친화성, 효능, 안전성(예를 들어, 치료 창) 및 면역원성 측면에서 통상적인 이중특이적 항체 포맷에 대한 요구사항을 해결할 뿐만 아니라 CyCAT 포맷의 특정 요구사항도 해결해야 한다.
- [0008] 전술한 바와 같이, CyCAT 접근법에서 이용된 CD3 특이적 Fv 도메인은 분할 가능하거나 해부 가능해야 한다. 이 특징은 CD3 항체에 대한 몇 가지 특정 요구사항을 시사한다.
- [0009] 첫째, 분할된 Fv 도메인의 VH 및 VL 도메인은 허용 가능한 순도, 허용 가능한 수율뿐만 아니라 허용 가능한 단량체 함량을 갖는 CyCAT 포맷(예를 들어, 쌍을 이루지 않은 CyCAT 폴리펩티드)으로 생산 가능해야 한다. 이는 쌍을 이루지 않은 VH 또는 VL 도메인이 생산 후 강력한 응집체를 형성하는 경향이 있기 때문에 특히 난해하다. 이러한 응집 경향은 부재중예(i.a.) 특정 항체 서열에 좌우되며 쌍을 이루지 않은 VH 도메인을 운반하는 폴리펩티드에 있어서 더 중요한 것으로 보인다. 실제로, 현재 청구된 새로운 CD3 특이적 항체의 발명자들은 하나의 부모 항체로부터 유래된 항체 변이체의 CDR 서열에서의 단지 약간의 변이라도 CyCAT 포맷에서 생산능의 강력한 차이를 드러냄을 발견하였다.
- [0010] 둘째, CD3 특이적 항체(예를 들어, Fv 도메인)는 CyCAT 폴리펩티드 세트에 존재하는 쌍을 이루지 않은 CD3 특이적 VH 및 VL 도메인이 쌍을 이루면 T 세포를 활성화시키고/시키거나 T 세포 사멸을 암 세포로 재유도하는 측면에서 이의 기능적 활성을 유지해야 한다.
- [0011] 셋째, 쌍을 이루지 않은 CD3 특이적 VH 또는 VL 도메인 또는 이를 포함하는 각각의 쌍을 이루지 않은 CyCAT 폴리펩티드는 CD3에 단독으로 결합하지 않아야 한다.
- [0012] 넷째, 쌍을 이루지 않은 CD3 특이적 VH 또는 VL 도메인 또는 이를 포함하는 각각의 쌍을 이루지 않은 CyCAT 폴리펩티드는 T-세포를 활성화시키지 않아야 하고/하거나 재유도된 T-세포 사멸을 단독으로 매개하지 않아야 한다.
- [0013] 그리고 마지막으로, 쌍을 이루지 않은 CD3 특이적 VH 또는 VL 도메인 또는 이를 포함하는 각각의 쌍을 이루지 않은 CyCAT 폴리펩티드는 2개의 폴리펩티드가 표적 세포 상의 이들의 각각의 암 연관 항원에 결합하기 전에 쌍을 이루어서는 안 된다. 이와 같이 원치 않게 사전에 쌍을 이루는 것(또는 이중-회합)은 2개의 폴리펩티드의 개별 투여 후(예를 들어, 2개의 약제학적 조성물의 일부로서) 또는 두 폴리펩티드 모두가 하나의 약제학적 조성물의 일부일 때 환자 혈청에서 발생할 수 있다. 원치 않게 사전에 쌍을 이루는 것은 부재중예 농도 의존적일 뿐만 아니라 분할된 VH 및 VL 도메인의 서로에 대한 친화성에 의존하는 것으로 생각된다.
- [0014] CD3에 결합하는 수많은 항체가 당업계에 설명되어 있다. 그러나 의도된 치료적 용도의 이들 항체의 대부분은 1980년대 초 및 1990년대에 발견된 소수의 설치류 항-CD3 항체로부터 유래된다(예를 들어, 인간화된다). 이 중에서 SP34(Yoshino N. et al., Exp. Anim 49:97-110, 2000; Conrad ML. et al., Cytometry 71A:925-33, 2007)는 시노몰구스 원숭이 CD3(시노몰구스 CD3 또는 시노 CD3)에 대한 교차-반응성을 갖는 몇 안 되는 CD3 특이적 항체 중 하나이기 때문에 아마도 인간화 접근법에 가장 많이 사용되는 항체이며, 따라서 영장류에서의 안전성, 활성 및/또는 약동학 프로파일의 전임상 평가를 위해 사용될 수도 있고, 동일한 형태로 인간에서의 약물로서 사용

할 수도 있다. SP34는 인간 CD3 엡실론의 세포의 도메인의 N-말단 1 내지 27 아미노산 잔기 폴리펩티드 단편을 인식한다. 그러나 본 개시내용의 발명자들은 적어도 3개의 종래 기술 항체 중 2개가 SP34로부터 유래된 것이, 이들의 바람직하지 않은 생산 특성 및/또는 기능적 활성화에 기반하여 논의된 CyCAT 포맷에 사용되기에 적합하지 않음을 발견하였다.

- [0015] 흥미롭게도, 인간 CD3 엡실론의 N-말단 세포의 영역을 인식하여 시노몰구스 CD3에 교차-반응적인 CD3에 결합하는 완전한 인간 항체의 드 노보(de novo) 시험관내 생성은 난해한 것으로 보이며 적어도 지금까지 본 발명자들이 알기로는 보고된 바 없다.
- [0016] 따라서, 본 개시내용은 당업계에 보고된 CD3 특이적 항체보다 우수한 CD3 엡실론에 특이적인 신규의 항체 및 항체 단편을 제공한다.
- [0017] 특히, 본 개시내용에 따른 CD3 엡실론에 특이적인 항체 또는 항체 단편은 시노몰구스 CD3과도 유리한 친화성으로 교차-반응하고 이전에는 관찰되지 않은 바람직한 생산능, 기능성 및 안전성 특성을 조합하는 완전한 인간 항체이다.
- [0018] 이들 특징은 본 개시내용의 항체 및 항체 단편을 다중특이적 항체 포맷, 특히 본원에 기재된 바와 같은 CyCAT 포맷에서 치료적 사용에 매우 바람직한 것으로 만든다.

발명의 내용

- [0019] 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론 및 이의 각각의 CDR에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편 및 항체 가변 도메인뿐만 아니라 이를 포함하는 CyCAT 폴리펩티드는 본 개시내용의 표 2 내지 표 10 및 표 17 내지 표 18에 요약되어 있다.
- [0020] 본 개시내용에 따른 바람직한 개선된 가변 중쇄(VH) 및 이의 HCDR 1 내지 3은 표 4에 요약되어 있다. 본 개시내용에 따른 바람직한 개선된 가변 경쇄(VL) 및 이의 LCDRS 1 내지 3은 표 5에 요약되어 있다.
- [0021] 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 바람직한 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 표 10에 요약되어 있다. 인간 CD3 엡실론에 특이적인 개선된 가변 중쇄(VH) 및 개선된 가변 경쇄(VL)의 바람직한 조합은 표 10에 요약되어 있다. 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 가장 바람직한 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 표 17에 요약되어 있다. 인간 CD3 엡실론에 특이적인 개선된 가변 중쇄(VH) 및 개선된 가변 경쇄(VL)의 가장 바람직한 조합은 표 17에 요약되어 있다.
- [0022] 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 표 2 및 표 3에 개시된 6개의 CDR을 포함하는 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 표 2 또는 표 3에 개시된 항체의 6개의 CDR을 포함하는 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공한다.
- [0023] 일 구현예에서, 본 개시내용은 표 4에 개시된 가변 중쇄(VH)의 3개의 HCDR 및 본 개시내용의 표 5에 개시된 항체 경쇄(VL)의 3개의 LCDRS를 포함하는 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공한다.
- [0024] 일 구현예에서, 본 개시내용은 표 4에 개시된 항체 또는 가변 도메인 중 임의의 하나의 HCDR 및 본 개시내용의 표 5에 개시된 항체 또는 가변 도메인 중 임의의 하나의 LCDRS를 포함하는 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공한다.
- [0025] 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 표 2 또는 표 3 및 표 8 내지 표 10에 개시된 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL)의 조합을 포함하는 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공한다.
- [0026] 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 표 2, 표 3 및 표 8 내지 표 10에 개시된 항체 중 임의의 하나의 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL)를 포함하는 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 표 4에 개시된 가변 중쇄(VH) 및 표 5에 개시된 가변 경쇄(VL)를 포함하는 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 표 4에 개시된 가변 중쇄(VH) 및 표 5에 개시된 가변 경쇄(VL)의 조합을 포함하는 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 표 10에 개시된 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 표 17에 개시된 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간

항체 또는 항체 단편을 제공한다.

- [0027] 일 구현예에서, 본 개시내용은 개시된 가변 중쇄(VH) 및 본 개시내용의 표 10에 개시된 가변 경쇄(VL)의 조합을 포함하는 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공한다.
- [0028] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0029] a) GFTFX₁SX₂X₃MX₄의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역(여기서 X₁은 S, K 또는 R이고; X₂는 Y 또는 H이고; X₃은 W 또는 Y이고; X₄는 S 또는 T임)(SEQ ID NO: 90);
- [0030] b) NIX₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇YYX₈X₉SVKVG의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역(여기서 X₁은 K 또는 D이고; X₂는 Q 또는 Y이고; X₃은 D, Q 또는 E이고; X₄는 S 또는 G이고; X₅는 S, Q 또는 T이고; X₆은 E, H 또는 R이고; X₇은 K, A 또는 T이고; X₈은 V 또는 A이고; X₉는 D 또는 E임)(SEQ ID NO: 91);
- [0031] c) GYSAEFAHRSGLDV의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역(SEQ ID NO: 39);
- [0032] d) SGSSSNIGX₁X₂VVY의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역(여기서 X₁은 S, I, A, K 또는 Q이고; X₂는 N 또는 T임)(SEQ ID NO: 92);
- [0033] e) RNX₁X₂RPS의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역(여기서 X₁은 N, K, S, H, T 또는 Y이고; X₂는 Q, I 또는 K임)(SEQ ID NO: 93); 및
- [0034] f) AX₁WDX₂X₃X₄X₅GAV의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역(여기서 X₁은 A 또는 G이고; X₂는 H 또는 R이고; X₃은 H 또는 R이고; X₄는 R, S 또는 L이고; X₅는 S 또는 H임)(SEQ ID NO: 94).
- [0035] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0036] a) GFTFSSYWMS(SEQ ID NO: 40), GFTFKSYMS(SEQ ID NO: 41) 또는 GFTFRSHYMT(SEQ ID NO: 42)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0037] b) NIKQDGSEKYYVDSVKG(SEQ ID NO: 43), NIDYQSQHAYYAESVKG(SEQ ID NO: 44) 또는 NIDYEGTRTYAESVKG(SEQ ID NO: 45)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0038] c) GYSAEFAHRSGLDV(SEQ ID NO: 39)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0039] d) SGSSSNIGSNVYVY(SEQ ID NO: 46), SGSSSNIGINYVY(SEQ ID NO: 47), SGSSSNIGANYVY(SEQ ID NO: 48), SGSSSNIGQTYVY(SEQ ID NO: 49), 또는 SGSSSNIGKNVYVY(SEQ ID NO: 50)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0040] e) RNNQRPS(SEQ ID NO: 51), RNNIRPS(SEQ ID NO: 52), RNNKRPS(SEQ ID NO: 53), RNKKRPS(SEQ ID NO: 54), RNKQRPS(SEQ ID NO: 55), RNSQRPS(SEQ ID NO: 56), RNHIRPS(SEQ ID NO: 57), RNTQRPS(SEQ ID NO: 58), 또는 RNYQRPS(SEQ ID NO: 59)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0041] f) AAWDHHRSGAV(SEQ ID NO: 60), AAWDRHSHGAV(SEQ ID NO: 61) 또는 AGWDRRLHGAV(SEQ ID NO: 62)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0042] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, 또는 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH)를 포함한다.
- [0043] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, 및 SEQ ID NO: 38로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함한다.
- [0044] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기

항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:

- [0045] a) SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, 또는 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH); 및
- [0046] b) SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, 및 SEQ ID NO: 38로 이루어진 균으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL).
- [0047] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 하기로 이루어진 균으로부터 선택되는 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VH)를 포함한다:
- [0048] a) SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0049] b) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0050] c) SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0051] d) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0052] e) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0053] f) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0054] g) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0055] h) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0056] i) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0057] j) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0058] k) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0059] l) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 25의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0060] m) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0061] n) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0062] o) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0063] p) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0064] q) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0065] r) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 31의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0066] s) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 32의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0067] t) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0068] u) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0069] v) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0070] w) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0071] x) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 37의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0072] y) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0073] z) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0074] aa) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0075] bb) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL,

- [0076] cc) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0077] dd) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0078] ee) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0079] ff) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0080] gg) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0081] hh) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 25의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0082] ii) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0083] jj) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0084] kk) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0085] ll) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0086] mm) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0087] nn) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 31의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0088] oo) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 32의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0089] pp) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0090] qq) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0091] rr) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0092] ss) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0093] tt) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 37의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 및
- [0094] uu) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0095] 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 시노물구스 CD3 엡실론에 교차-반응적으로 결합한다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 시노물구스 CD3 엡실론에 교차-반응적이다.

[0096] 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 재조합 항체 또는 항체 단편이다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 단클론 항체 또는 항체 단편이다.

[0097] 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 Fab, Fv 및 scFv로 이루어진 군으로부터 선택되는 항체 단편이다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 Fab 단편이다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 단일 사슬 Fv(scFv) 단편이다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 항체 또는 항체 단편은 Fv 도메인이다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 IgG이다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 전장 IgG이다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 상기 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로 이루어진 군으로부터 선택되는 이소형의 전장 IgG이다.

[0098] 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 상기 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 야생형 Fc-수용체에 비해 감소된 이펙터 기능을 갖는 Fc 영역을 포함하는 IgG이다. 본 문맥에서 사용되는 "**이펙터 기능**"은 항체 이소형에 따라 달라지는 항체의 Fc 영역에 기인하는 그러한 생물학적 활성을 지칭한다. 항체 이펙터 기능의 예는 다음을 포함한다: C1q 결합 및 보체 의존 세포독성(CDC); Fc 수용체 결합; 항체 의존 세포 매개 세포독성(ADCC); 식균작용; 세포 표면 수용체(예를 들어, B 세포 수용체)의 하향 조절; 및 B 세포 활성화.

[0099] 일 구현예에서, 인간 CD3 엡실론에 특이적인 상기 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 Fc 영역을 포함하고, 여기서 인간 IgG1 중쇄에서 위치 L234, L235, D237, N330, P331에 상응하는 위치에서의 적어도 5개의 아미노산은

각각 A, E, A, S 및 S로 돌연변이된다. 일 구현예에서, 인간 CD3 엡실론에 특이적인 상기 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 Fc 영역을 포함하고, 여기서 인간 IgG1 중쇄에서 위치 L234, L235, G237, N330, P331에 상응하는 위치에서의 적어도 5개의 아미노산은 각각 A, E, A, S 및 S로 돌연변이된다.

[0100] 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 포함하는 다중특이적 항체를 제공한다. 본 개시내용의 구현예에서, 상기 다중특이적 항체는 또한 암 연관 항원에 특이적으로 결합한다.

[0101] 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 포함하는 다중특이적 항체 및 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 항체 또는 항체 단편과는 상이한 항원에 결합하는 제2 항체 또는 항체 단편을 제공한다. 일 구현예에서, 상기 제2 항체 단편은 세포 표면 표적 항원에 결합한다. 일 구현예에서, 상기 세포 표면 표적 항원은 종양 항원이다. 일 구현예에서, 상기 제2 항체 단편은 암 세포 상의 암 연관 항원에 결합한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 인간 항체 또는 항체 단편의 제1 항체 단편 및 상기 제1 항체 단편과는 상이한 항원에 결합하는 제2 항체 단편을 포함하는 다중특이적 항체를 제공한다. 일 구현예에서, 상기 다중특이적 항체는 상기 제1 및 제2 항체 단편과는 상이한 항원에 결합하는 제3 항체 단편을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 다중특이적 항체는 상기 제2 항체 단편과 동일한 항원에 결합하는 제3 항체 단편을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 제2 및 제3 항체 단편은 세포 표면 표적 항원에 결합한다. 일 구현예에서, 상기 세포 표면 표적 항원은 종양 항원이다. 일 구현예에서, 상기 제2 및 제3 항체 단편은 암 세포 상의 암 연관 항원에 결합한다.

[0102] 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 인간 항체 또는 항체 단편 또는 본 개시내용에 따른 다중특이적 항체를 인코딩하는 핵산 서열 또는 복수의 핵산 서열을 포함하는 핵산 조성물을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 핵산 서열 또는 복수의 핵산 서열을 포함하는 벡터 또는 복수의 벡터를 포함하는 벡터 조성물을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 벡터 조성물을 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 일 구현예에서, 상기 숙주 세포는 포유동물 세포이다. 일 구현예에서, 상기 숙주 세포는 원핵 세포이다. 다른 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 생산하는 방법을 제공한다.

[0103] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약제로서 사용하기 위한 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편 또는 본 개시내용에 따른 다중특이적 항체에 관한 것이다. 추가의 구현예에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체의 치료에 사용하기 위한 본 개시내용에 따른 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공한다.

[0104] 일 구현예에서, 본 개시내용은 또한 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편의 유효량을 환자에게 투여하여, 질환, 예컨대 증식성 질환을 앓고 있는 상기 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 CD3 엡실론에 특이적인 인간 항체 또는 항체 단편 또는 본 개시내용에 따른 다중특이적 항체 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0105] 일 구현예에서, 본 개시내용은 T 세포의 세포독성 활성을 암 세포로 재유도하는 방법으로서, T 세포의 존재 하에 상기 암 세포를 본 개시내용에 따른 다중특이적 항체와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0106] 청구된 항체 또는 항체 단편에는 유용성이 있다. 또한, 그러한 항체 또는 항체 단편을 생성하기 위해 청구된 방법에는 유용성이 있다. 청구된 항체 또는 항체 단편의 이용은, 예를 들어, T 세포 매개 사멸이 유익하거나 바람직한 상황 하에서 CD3을 발현하는 T 세포를 표적화하고, T 세포 활성화를 자극하기 위한 것이다. 특히 청구된 항체 또는 항체 단편은 치료적 용도, 예컨대 암 치료를 위한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0107] **도 1:** 포유동물 생산 CD3 특이적 MAB-1 IgG의 세포 결합. 도 1a는 유세포 분석에 의해 인간 CD3을 발현하는 인간 유래 PBMC에서 결정된 IgG 농도의 함수로서의 결합을 나타낸다. 음성 대조군으로서, 달걀 리소자임(hen egg lysozyme)에 대한 IgG를 포함시켰다. 도 1b는 시노몰구스 CD3을 발현하는 시노몰구스 원숭이 유래 PBMC에 대한 결합을 나타낸다는 차이점을 제외하고는 도 1a와 동일한 것을 도시한다.

도 2: CyCAT 포맷의 개략적 원리: T 세포 활성화 항-CD3 항체의 가변 경쇄 도메인(VL) 또는 상보적인 가변 중쇄(VH) 도메인에 융합된 표적화 모이어티(예를 들어, 항체 Fab 단편)로 각각 구성되는 폴리펩티드 세트가 설계된

다. 쌍을 이루지 않은 VH 또는 VL 도메인은 CD3에 결합할 수 없다. 상술한 2개의 폴리펩티드가 이들의 표적화 모이어티를 통해 세포의 표면 상에서 이들의 항원에 결합하면 상보적인 VL 및 VH 도메인이 근접하게 되고 서로 상호작용하여 원래의 CD3 항체 단편(예를 들어, CD3 특이적 Fv 도메인)을 재구성한다. 따라서 온-타겟(on-target) 세포 형성된 삼중특이적 이중이량체 분자는 종양 세포 파괴, 예컨대 통상적인 3가의 이중 또는 삼중특이적 항체 포맷을 위해 T 세포를 관여시키고 자극한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0108]

정의

[0109]

용어 "CD3"은 다중분자 T 세포 수용체(TCR)의 일부로서 T 세포 상에서 발현되고 4개의 수용체 사슬(CD3-엡실론, CD3-델타, CD3-제타 및 CD3-감마) 중 2개의 회합으로부터 형성된 동중이량체 또는 이중이량체로 이루어진 항원을 지칭한다.

[0110]

신호 서열(밑줄 칩)을 포함하는 인간 CD3 엡실론은 UniProt P07766의 아미노산 서열을 갖는다:

MQSGTHWRV LGLCLLSVGVWGQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSE
ILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYL
YLRARVCENCMEMDMSVATIVIVDICITGLLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAG
GRQRGQNKERPPVPNPDIPIRKGQRDLYSGLNQRRI (SEQ ID NO: 1)

[0111]

[0112]

신호 서열(밑줄 칩)을 포함하는 시노몰구스 CD3 엡실론은 UniProt Q95L15의 아미노산 서열을 갖는다:

MQSGTRWRV LGLCLLSIGVWGQDGNEEMGSITQTPYQVSISGTTVILCSQHLGSE
AQWQHNGKNKEDSGDRFLPEFSEMEQSGYYVCYPRGSPEDASHHLYLKARVC
ENCMEMDVMVATIVIVDICITLGLLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQN
KERPPVPNPDIPIRKGQQDLYSGLNQRRI (SEQ ID NO: 2)

[0113]

[0114]

본원에 사용된 용어 "항원" 또는 "표적 항원"은 본 개시내용에 따른 항원 결합 분자에 존재하는 결합 부위 중 하나에 의해 결합될 수 있는 임의의 관심 분자를 지칭한다. 전형적으로, 항원은 펩티드, 단백질 또는 임의의 다른 단백질성 분자이다. 대안적으로, 항원은 임의의 다른 유기 또는 무기 분자, 예컨대 탄수화물, 지방산, 지질, 염료 또는 플루오로포르(fluorophor)일 수 있다.

[0115]

본원에 사용된 용어 "항원 결합 분자"는 가장 넓은 의미에서 적어도 하나의 항원에 특이적으로 결합하는 단백질성 분자를 지칭한다. 항원 결합 분자는 하나 이상의 폴리펩티드로 구성될 수 있다. 항원 결합 분자의 예는 면역글로불린 및 이의 유도체 및/또는 단편이다. 본 개시내용에 따른 항원 결합 분자는 일반적인 면역글로불린(예를 들어, IgG), 특히 절반의 IgG 분자를 기반으로 할 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 항원 결합 분자는 적어도 표적화 모이어티(예컨대, 항체 Fab 단편) 및 항체 Fv 도메인의 추가 VH 또는 VL 도메인으로 구성되며, 여기서 VH 또는 VL 도메인 중 어느 것도 이의 항원에 단독으로 결합할 수 없다. 따라서, 본 개시내용에 따른 항원 결합 분자는 절반의 Fv 도메인(½ Fv 도메인) 또는 절반의 결합 부위 및 전체 결합 부위를 포함하므로 1 + ½ 또는 1 ½ 항원 결합 분자로도 표시될 수 있다.

[0116]

본원에 사용된 용어 "항체"는 항원과 상호작용하는 이항화 결합에 의해 상호 연결된 적어도 2개의 중(H)쇄 및 2개의 경(L)쇄를 포함하는 단백질을 지칭한다. 각 중쇄는 중쇄 가변 영역 또는 도메인(본원에서 VH로 약칭함) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인(CH1, CH2 및 CH3)으로 구성된다. 각 경쇄는 경쇄 가변 영역 또는 도메인(본원에서 VL로 약칭함) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인(CL)으로 구성된다. VH 및 VL 영역은 상보성 결정 영역(CDR)으로 칭해지는 추가변 영역으로 추가로 세분될 수 있으며, 프레임워크 영역(FR)으로 칭해지는 보다 보존된 영역이 산재되어 있다. 각각의 VH 및 VL은 아미노 말단으로부터 카복시 말단으로 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4의 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포(예를 들어, 이펙터 세포) 및 고전적 보체계의 제1 성분(C1q)을 포함하는 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다. 용어 "항체"는, 예를 들어, 단클론 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 낙타화 항체 및 키메라 항체를 포함한다. 항체는 임의의 이소형(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 클래스(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 서브클래스일 수 있다. 경쇄 및 중쇄 둘 모두는 구조적 및 기능적 상동성 영역으로 나뉜다.

- [0117] 본원에 사용된 용어 "**항체 단편**"은 항원과 (예를 들어, 결합, 입체 장애, 공간 분포 안정화에 의해) 특이적으로 상호작용하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 부분을 지칭한다. **항체 단편**의 예는 VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; 힌지 영역에서 이황화 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab)₂ 단편; VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편(또는 Fv 도메인); VH 도메인으로 이루어진 dAb 단편(Ward et al., (1989) Nature 341:544-546); 및 단리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 또한, Fv 단편(또는 Fv 도메인)의 두 도메인(VL 및 VH)은 별도의 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 재조합 방법을 사용하여 이들을 VL 및 VH 영역이 쌍을 이루어 1가 분자(단일 사슬 Fv(scFv)로 알려짐; 예를 들어, 문헌[Bird et al., (1988) Science 242:423-426; 및 Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883] 참조)를 형성하는 단일 단백질 사슬로서 만들어질 수 있는 합성 링커에 의해 연결될 수 있다. 이러한 단일 사슬 항체는 또한 용어 "**항체 단편**" 내에 포함되는 것으로 의도된다. 이들 항체 단편은 당업자에게 공지된 통상적인 기법을 사용하여 수득되며, 단편은 온전한 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝된다. 항체 단편은 또한 단일 도메인 항체, 맥시바디, 미니바디, 인트라바디, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, v-NAR 및 bis-scFv로 혼입될 수 있다(예를 들어, 문헌[Hollinger and Hudson, (2005) Nature Biotechnology 23:1126-1136] 참조). 항체 단편은 피브로넥틴 유형 III(Fn3)(피브로넥틴 폴리펩티드 모노바디가 기재된 미국 특허 제6,703,199호 참조)와 같은 폴리펩티드에 기초한 스캐폴드에 이식될 수 있다. 항체 단편은 상보적인 경쇄 폴리펩티드와 함께 한 쌍의 항원-결합 부위를 형성하는 한 쌍의 탠덤 Fv 절편(VH-CH1-VH-CH1)을 포함하는 단일 사슬 분자로 혼입될 수 있다(문헌[Zapata et al., (1995) Protein Eng. 8:1057-1062]; 및 미국 특허 제5,641,870호).
- [0118] 본원에 사용된 "**인간 항체**" 또는 "**인간 항체 단편**"은 프레임워크 및 CDR 영역 둘 모두가 인간 기원의 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항체 및 항체 단편을 포함한다. 또한, 항체가 불변 영역을 함유하는 경우, 불변 영역 또한 이러한 서열로부터 유래된다. 인간 기원은, 예를 들어, 인간 생식계열 서열, 또는 인간 생식계열 서열의 돌연변이 버전, 또는 예를 들어 문헌[Knappik et al., (2000) J Mol Biol 296:57-86]에 기재된 바와 같이 인간 프레임워크 서열 분석으로부터 유래된 컨센서스 프레임워크 서열을 함유하는 항체를 포함한다. 이로써 상기 인간 항체는 B-세포로부터 단리된 VHA/L 레퍼토리의 PCR-증폭에 의해 생성되거나 합성으로 생성된 인간 생식계열 유전자로부터 유래된 항체를 포함하는 기술 플랫폼으로부터 얻을 수 있다. 기술 플랫폼에는 파지, 리보솜 또는 효모에 디스플레이된 인간 면역글로불린 유전자를 포함하는 라이브러리 기반 접근법이 포함된다. 각각의 디스플레이 기술은 과학계에서 표준이다. 또한 인간 면역글로불린 레퍼토리를 보유하는 트랜스제닉 마우스의 면역화는 관심 항원에 대한 인간 항체를 생성하는 또 다른 접근법이다. MorphoSys HuCAL® 개념(Knappik et al., (2000) J Mol Biol 296:57-86)에 기반한 항체 라이브러리뿐만 아니라, MorphoSys Ylanthia® 라이브러리(문헌[Tiller et al. mAbs 5:3, 1-26; May/June (2013)] 및 미국 특허 제8,728,981호)로부터 선택된 항체 또는 이의 단편은 완전한 인간으로 간주된다.
- [0119] "**인간화 항체**" 또는 "**인간화 항체 단편**"은 인간 기원의 서열로부터 유래된 불변 항체 영역 및 가변 항체 영역 또는 이의 일부를 갖거나 CDR만이 다른 종으로부터 유래된 항체 또는 항체 단편으로 본원에 정의된다. 예를 들어, 인간화 항체는 CDR-이식될 수 있으며, 여기서 가변 도메인의 CDR은 비-인간 기원으로부터 유래되는 반면, 가변 도메인의 하나 이상의 프레임워크는 인간 기원이고 불변 도메인(존재하는 경우)은 인간 기원이다.
- [0120] 면역글로불린 가변 도메인, 예를 들어, CDR의 구조 및 위치는 잘 알려진 넘버링 체계, 예를 들어, Kabat 넘버링 체계, Chothia 넘버링 체계 또는 Kabat 및 Chothia의 조합을 사용하여 정의될 수 있다(예를 들어, 문헌[Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Health and Human Services (1991), eds. Kabat et al.; Lazikani et al., (1997) J. Mol. Biol. 273:927-948; Kabat et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th edit., NIH Publication no. 91-3242 U.S. Department of Health and Human Services; Chothia et al., (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., (1989) Nature 342:877-883; 및 Al-Lazikani et al., (1997) J. Mol. Biol. 273:927-948] 참조).
- [0121] 용어 "**단리된**"은, 예를 들어, 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체 또는 항체 단편이 실질적으로 없는 항체 또는 항체 단편일 수 있는 화합물을 지칭한다. 따라서, 일부 양태에서, 제공되는 항체는 상이한 특이성을 갖는 항체로부터 분리되었던, 단리된 항체이다. 단리된 항체는 단클론 항체일 수 있다. 단리된 항체는 재조합 단클론 항체일 수 있다. 그러나 표적의 에피토프, 이소형 또는 변이체에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는, 예를 들어, 다른 종(예를 들어, 종 동족체)으로부터의 다른 관련 항원에 교차-반응성을 가질 수 있다.
- [0122] 본원에 사용된 용어 "**재조합 항체**"는 자연에 존재하지 않는 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 분리되는 모든

항체를 포함한다. 예를 들어, 항체를 발현하도록 형질전환된 숙주 세포로부터 단리된 항체, 재조합, 조합 인간 항체 라이브러리로부터 선택 및 단리된 항체 및 인간 면역글로불린 유전자 서열의 전부 또는 일부를 다른 DNA 서열로 스플라이싱하는 것을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 항체 또는 인간 면역글로불린 유전자에 대해 트랜스제닉 또는 트랜스염색체인 동물(예를 들어, 마우스)로부터 단리된 항체 또는 이로부터 제조된 하이브리도마. 바람직하게는, 이러한 재조합 항체는 프레임워크 및 CDR 영역이 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는다. 그러나 특정 구현예에서, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관내 돌연변이 유발(또는 인간 Ig 서열에 대해 트랜스제닉인 동물이 사용되는 경우, 생체내 체세포 돌연변이 유발)을 거칠 수 있으며, 따라서 재조합 항체의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열은 인간 생식계열 VH 및 VL 서열로부터 유래되고 이와 관련되어 있지만 생체내 인간 항체 생식계열 레퍼토리 내에 자연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다. 재조합 항체는 단클론 항체일 수 있다.

[0123] 본원에 사용된 용어 "**단클론 항체**"는 임의의 진핵, 원핵 또는 파지 클론을 포함하는 단일 클론으로부터 유래된 항체를 지칭하며, 이를 생산하는 방법을 지칭하는 것은 아니다. 본원에 개시된 단클론 항체는 문헌[Kohler et al.; Nature, 256:495 (1975)]에 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나, 예를 들어, 본원에 기재된 기법을 사용하여 파지 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 클론 세포주 및 이에 의해 발현되는 단클론 항체의 다른 제조 방법은 당업계에 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Short Protocols in Molecular Biology, (2002) 5th Ed., Ausubel et al., eds., John Wiley and Sons, New York]의 Chapter 11 참조). 다른 단클론 항체를 생산하는 다른 예시적인 방법은 본원의 실시예에서 제공된다.

[0124] 본원에 사용된 바와 같이, 결합 특이성은 절대적 특성이 아닌 상대적 특성이므로, 항체가 항원과 하나 이상의 참조 항원(들)을 구별할 수 있는 경우, 그러한 항체는 항원에 "**특이적으로 결합한다(binds specifically to)**", "**특이적으로 결합하다(specifically binds to)**", "**특이적이다(specific to/for)**" 또는 항원을 "**특이적으로 인식한다(specifically recognizes)**". 예를 들어, 표준 ELISA 검정을 수행할 수 있다. 스코어링은 표준 발색(예를 들어, 서양고추냉이 과산화물을 사용한 2차 항체 및 과산화수소를 사용한 테트라메틸 벤지딘)에 의해 수행할 수 있다. 특정 웰에서의 반응은, 예를 들어, 450 nm에서 광학 밀도에 의해 스코어링된다. 전형적 배경(=음성 반응)은 0.1 OD일 수 있으며; 전형적 양성 반응은 1 OD일 수 있다. 이는 양성/음성의 차이가 10배 초과일 수 있음을 의미한다. 전형적으로, 결합 특이성의 결정은 단일 참조 항원이 아닌, 분유, BSA, 트랜스페린 등과 같은 약 3개 내지 5개의 관련되지 않는 항원의 세트를 사용하여 수행된다.

[0125] 본원에 사용된 바와 같이, "**CD3에 결합하는 항체**" 또는 "**항-CD3 항체**" 또는 "**CD3에 특이적인 항체**"는 하나 이상의 CD3 수용체 사슬(또는 서브유닛)(예를 들어, 엡실론, 델타, 감마 또는 제타)을 특이적으로 인식하는 항체 및 항체 단편, 뿐만 아니라 2개의 CD3 수용체 사슬의 이량체 복합체(예를 들어, 감마/엡실론, 델타/엡실론 및 제타/제타 CD3 이량체)를 특이적으로 인식하는 항체 및 항체 단편을 포함한다. 본 개시내용의 항체 및 항체 단편은 가용성 CD3 및/또는 세포 표면 발현된 CD3에 결합할 수 있다. 가용성 CD3은 천연 CD3 단백질뿐만 아니라 막 투과 도메인이 결여되거나 달리 세포막과 연관되지 않는 재조합 CD3 단백질 변이체, 예컨대, 예를 들어, 단량체 및 이량체 CD3 작제물을 포함한다. 본원에서 용어 "**CD3에 결합하는 항체**" 또는 "**항-CD3 항체**" 또는 "**CD3 특이적 항체**"의 사용은 단일특이적 항체뿐만 아니라 이중특이적 또는 다중특이적 항체 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다.

[0126] "**세포 표면-발현된 CD3**"은 세포의 막 내의 기능적 T 세포 수용체의 맥락 내에서 함유된 CD3 단백질을 포함한다. 표현 "**세포 표면-발현된 CD3**"은 또한 세포의 표면 상에서 동종이량체 또는 이종이량체의 일부로서 발현된 CD3 단백질을 포함한다(예를 들어, 감마/엡실론, 델타/엡실론 및 제타/제타 CD3 수용체 사슬 이량체). 표현 "**세포 표면-발현된 CD3**"은 또한 세포의 표면 상에서 다른 CD3 사슬 유형 없이 자체적으로 발현된 CD3 수용체 사슬(예를 들어, CD3-엡실론, CD3-델타 또는 CD3-감마 또는 CD3-제타)을 포함한다. "**세포 표면-발현된 CD3**"은 정상적으로 CD3 단백질을 발현하는 세포의 표면 상에서 발현된 CD3 단백질을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 대안적으로, "**세포 표면-발현된 CD3**"은 정상적으로는 그 표면 상에서 인간 CD3을 발현하지 않지만 그 표면 상에서 CD3을 발현하도록 인위적으로 조작된 세포의 표면 상에서 발현된 CD3 단백질을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다.

[0127] 용어 "**교차-반응적으로 결합한다**" 또는 용어 "**교차-반응적**"은 본원에서 상호교환적으로 사용되며 하나 초과항원에 특이적으로 결합하는 능력을 갖는 항체를 지칭한다. 예를 들어, 본 개시내용에서 항체는 시노물구스 CD3 또는 시노물구스 CD3 엡실론에 교차-반응적으로 결합한다.

[0128] 본원에 사용된 용어 "**친화성**"은 단일 부위에서 폴리펩티드 및 이의 표적 사이의 상호작용의 강도를 지칭한다. 각 부위 내에서, 폴리펩티드의 결합 영역은 약한 비공유적 힘을 통해 수많은 부위에서 이의 표적과 상호작용하

며; 상호작용이 많을수록 친화성은 강해진다. 본원에 사용된 용어 " K_D "는 K_d 대 K_a 의 비율(즉, K_d/K_a)로부터 얻어지는 해리 상수를 지칭하고 몰 농도(M)로 표현된다. 예를 들어, 단클론 항체와 같은 항원 결합 모이머티에 대한 K_D 값은 당업계에 널리 확립된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 단클론 항체와 같은 항원 결합 모이머티의 K_D 를 결정하는 방법은 SET(가용성 평형 적정) 또는 바이오센서 시스템, 예컨대 Biacore® 시스템을 사용하는 표면 플라즈몬 공명이다. 본 개시내용에서 인간 CD3 앵실론 폴리펩티드에 특이적인 항체는 전형적으로 5×10^{-2} M 미만, 10^{-2} M 미만, 5×10^{-3} M 미만, 10^{-3} M 미만, 5×10^{-4} M 미만, 10^{-4} M 미만, 5×10^{-5} M 미만, 10^{-5} M 미만, 5×10^{-6} M 미만, 10^{-6} M 미만, 5×10^{-7} M 미만, 10^{-7} M 미만, 5×10^{-8} M 미만, 10^{-8} M 미만, 5×10^{-9} M 미만, 10^{-9} M 미만, 5×10^{-10} M 미만, 10^{-10} M 미만, 5×10^{-11} M 미만, 10^{-11} M 미만, 5×10^{-12} M 미만, 10^{-12} M 미만, 5×10^{-13} M 미만, 10^{-13} M 미만, 5×10^{-14} M 미만, 10^{-14} M 미만, 5×10^{-15} M 미만 또는 10^{-15} M 미만 또는 그 미만의 해리 속도 상수 (K_D)(k_{off}/k_{on})를 갖는다.

- [0129] 본 개시내용의 **조성물**은 치료적 또는 예방적 적용을 위해 사용될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 본원에 개시된 바와 같은 항체(또는 기능적 항체 단편) 및 이를 위한 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 함유하는 **약제학적 조성물**을 포함한다. 관련된 양태에서, 본 개시내용은 암을 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 본원에 기재된 항체(또는 기능적 항체 단편)를 함유하는 약제학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 함유한다.
- [0130] 본 개시내용은 본원에 개시된 CD3에 특이적인 인간 항체 또는 항체 단편의 치료적 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 치료적 방법을 제공한다. 본원에 사용된 "**치료적 유효량**" 또는 "**유효량**"은 원하는 생물학적 반응을 유도하는 데 필요한 CD3 특이적 항체의 양을 지칭한다. 본 개시내용에 따르면, 치료적 유효량은 질환을 치료 및/또는 예방하는 데 필요한 CD3 특이적 항체 또는 항체 단편의 양이다.
- [0131] 용어 "**세포 증식성 질환**" 및 "증식성 질환"은 어느 정도의 비정상적 세포 증식과 연관된 질환을 지칭한다. 일 구현예에서, 세포 증식성 질환은 암이다. 일 구현예에서, 세포 증식성 질환은 종양이다.
- [0132] 용어 "**암**" 및 "**암성**"은 전형적으로 조절되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는, 포유동물의 생리학적 질병을 지칭하거나 설명한다.
- [0133] 본원에 사용된 바와 같이, 질환 또는 질환의 "**진행 지연**"은 질환 또는 질환(예를 들어, 세포 증식성 질환, 예를 들어, 암)의 발달을 늦추고/늦추거나, 방해하고/하거나, 둔화시키고/시키거나, 지체시키고/시키거나, 안정화시키고/시키거나 연기하는 것을 의미한다. 이 지연은 질환의 이력 및/또는 치료받는 개체에 따라 기간이 달라질 수 있다. 당업자에게 자명한 바와 같이, 충분하거나 유의한 지연은 개체에서 질환이 발달되지 않는다는 점에서 사실상 예방을 포함할 수 있다. 예를 들어, 전이의 발달과 같은 말기 암이 지연될 수 있다.
- [0134] 본원에 사용된 용어 "**IC₅₀**"은 최대 반응과 기준선 사이의 검정 중간에 반응을 억제하는 억제제(예를 들어, 항체 또는 항체 단편)의 농도를 지칭한다. 이는 주어진 반응을 50% 감소시키는 항체 농도를 나타낸다.
- [0135] 용어 "**억제**" 또는 "**억제하다**" 또는 "**감소**" 또는 "**감소시키다**" 또는 "**중화**" 또는 "**중화시키다**"는 임의의 표현형 특성(예컨대, 결합, 생물학적 활성 또는 기능)의 감소 또는 중단, 또는 그러한 특성의 발생률, 정도, 또는 가용성의 감소 또는 중단을 지칭한다. "억제", "감소" 또는 "중화"는 적절한 검정을 사용하여 검출할 수 있는 한, 완전할 필요는 없다. 일부 구현예에서, "감소시키다" 또는 "억제하다"는 20% 이상의 감소를 야기하는 능력을 의미한다. 다른 구현예에서, "감소시키다" 또는 "억제하다"는 50% 이상의 감소를 야기하는 능력을 의미한다. 또 다른 구현예에서, "감소시키다" 또는 "억제하다"는 75%, 85%, 90%, 95% 이상의 전반적인 감소를 야기하는 능력을 의미한다.
- [0136] "**투여된**" 또는 "**투여**"는, 예를 들어 정맥내, 근육내, 피내 또는 피하 경로, 또는 점막 경로 등을 통해, 예를 들어, 흡입을 위한 비강 스프레이 또는 에어로졸로서 또는 섭취 가능한 용액, 캡슐 또는 정제로서, 약물을 주사 가능한 형태로 전달하는 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 투여는 주사 가능한 형태에 의해 이루어진다.
- [0137] 본원에 사용된 "**치료**", "**치료하다**" 또는 "**치료하는**" 등은 치료받는 대상체에서 질환의 자연적 과정을 변경하려는 시도 시의 임상적 개입을 지칭하며, 예방을 위해 또는 임상 병리학 과정 동안 수행될 수 있다. 치료의 바람직한 효과는 질환의 발생 또는 재발의 예방, 증상의 완화, 질환의 임의의 직접적 또는 간접적인 병리학적 결과

의 축소, 전이 예방, 질환 진행 속도의 감소, 질환 상태의 개선 또는 경감, 및 관해 또는 개선된 예후를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 항체 또는 항체 단편은 질환의 발달을 지연시키거나 질환의 진행을 둔화시키기 위해 사용된다.

[0138] 용어 "**다중특이적**"은 항체가 2개 이상의 상이한 항원에 특이적으로 결합할 수 있음을 의미한다. 전형적으로, 다중특이적 항원-결합 분자는 2개 이상의 항원-결합 부위를 포함하며, 이들 각각은 상이한 항원 또는 에피토프에 특이적이다.

[0139] 용어 "**이중특이적**"은 항체가 2개의 상이한 항원에 특이적으로 결합할 수 있음을 의미한다. 전형적으로, 이중특이적 항원-결합 분자는 2개의 항원-결합 부위를 포함하며, 이들 각각은 상이한 항원 또는 에피토프에 특이적이다.

[0140] 본원에 사용된 바와 같이, Fab 및/또는 Fv 영역 등과 관련한 용어 "**제1**" 및 "**제2**"는 하나 초과와 각 유형의 구성요소가 존재하는 경우를 구별하기 위해 사용된다. 이들 용어의 사용은 명시적으로 그와 같이 언급하지 않는 한 특이적 순서 또는 방향을 부여하기 위한 것이 아니다.

[0141] 본원에 사용된 "**아미노산 잔기**" 또는 "**아미노산**"은 이의 풀 네임으로 또는 표준 세 글자 또는 한 글자 아미노산 코드에 따라 나타낼 것이다. "천연 발생 아미노산"은 다음 아미노산을 의미한다:

[표 1]

[0143] 천연 발생 아미노산

아미노산	세 글자 코드	한 글자 코드
알라닌	Ala	A
아르기닌	Arg	R
아스파라긴	Asn	N
아스파라긴산	Asp	D
시스테인	Cys	C

[0144]

글루탐산	Glu	E
글루타민	Gln	Q
글리신	Gly	G
히스티딘	His	H
이소류신	Ile	I
류신	Leu	L
라이신	Lys	K
메티오닌	Met	M
페닐알라닌	Phe	F
프롤린	Pro	P
세린	Ser	S
트레오닌	Thr	T
트립토판	Trp	W
티로신	Tyr	Y
발린	Val	V

[0145]

[0146] 본원에 사용된 용어 "**폴리펩티드**"는 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하며 생성물의 특이적 길이를 지칭하지 않는다. 이 용어는 천연 발생 아미노산 중합체 및 비천연 발생 아미노산 중합체에 적용된다. 달리 나타내지 않는

한, 폴리펩티드의 특정 아미노산 서열은 또한 이의 보존적으로 변형된 변이체(예를 들어, 아미노산 잔기를 유사한 구조적 및/또는 화학적 특성을 갖는 다른 아미노산 잔기로 대체함으로써)를 절대적으로 포함한다. 폴리펩티드는 천연 생물학적 공급원으로부터 유래되거나 재조합 기술에 의해 생산될 수 있지만, 지정된 핵산 서열로부터 반드시 번역되는 것은 아니다. 이는 화학적 합성을 포함하는 임의의 방식으로 생성될 수 있다. 폴리펩티드는 하나 이상의 이황화 결합을 포함하거나 화학적으로 변형될 수 있다.

- [0147] 본원에 사용된 용어 "**도메인**"은 폴리펩티드 전체 또는 폴리펩티드의 일부의 아미노산 서열을 포함하는 아미노산의 선형 분자 사슬을 지칭한다.
- [0148] 본 개시내용에 따른 CyCAT 분자의 맥락에서 본원에 사용된 "**기능적 도메인**"은 특정 기능, 예컨대 특정 결합 파트너 또는 항원에 대한 특이적 결합, 특정 수용체의 특이적 활성화, 독성 효과의 매개 또는 적절한 파장의 빛으로 여기할 시 형광을 이행할 수 있는 도메인이다.
- [0149] 본 개시내용에 따른 CyCAT 분자의 맥락에서 본원에 사용된 용어 "**도메인의 단편**" 또는 "**기능적 도메인의 단편**"은 도메인의 일부에 해당되지만 도메인 전체 또는 기능적 도메인에는 해당되지 않는 아미노산의 선형 분자 사슬을 지칭한다.
- [0150] 본 개시내용에 따른 CyCAT 분자의 맥락에서 본원에 사용된 용어 "**모이어티**"는 폴리펩티드 전체 또는 폴리펩티드의 일부의 아미노산 서열을 포함하는 아미노산의 선형 분자 사슬을 지칭한다. "**표적화 모이어티**"는 항원에 특이적으로 결합하는 모이어티를 지칭하는 데 사용된다. 표적화 모이어티의 비제한적 예는 항체, 항체 단편, 항원의 천연 리간드, 이러한 리간드인 경우 이러한 리간드의 뮤테인(mutein) 또는 모방체이다.
- [0151] 본 개시내용에 따른 CyCAT 분자의 맥락에서 "**연관되지 않음**"은 기능적 도메인의 기능과 관련하여 기능적으로 연관되지 않음, 즉 상기 기능적 도메인의 제1 단편 및 상기 기능적 도메인의 제2 단편이 상기 기능적 도메인을 형성하는 것을 가능하게 하지 않음; 또는 Fv 도메인의 기능과 관련하여, 즉 VH 및 VL이 기능적 Fv 도메인을 형성하는 것을 가능하게 하지 않음을 의미한다.
- [0152] 본원에 사용된 "**비공유적 회합**"은 원자간 결합을 수반하지 않는 분자 상호작용을 지칭한다. 비공유 상호작용은, 예를 들어, 이온 결합, 수소 결합, 소수성 상호작용 및 반 데르 발스 힘을 수반한다.
- [0153] 본원에 사용된 "**공유 결합**"은 전자의 공유를 특징으로 하는 원자간 결합을 지칭한다.
- [0154] **구현예**
- [0155] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0156] a) GFTFX₁SX₂X₃MX₄의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역(여기서 X₁은 S, K 또는 R이고; X₂는 Y 또는 H이고; X₃은 W 또는 Y이고; X₄는 S 또는 T임)(SEQ ID NO: 90);
- [0157] b) NIX₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇YYX₈X₉SVKVG의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역(여기서 X₁은 K 또는 D이고; X₂는 Q 또는 Y이고; X₃은 D, Q 또는 E이고; X₄는 S 또는 G이고; X₅는 S, Q 또는 T이고; X₆은 E, H 또는 R이고; X₇은 K, A 또는 T이고; X₈은 V 또는 A이고; X₉는 D 또는 E임)(SEQ ID NO: 91);
- [0158] c) GYSAEFAHRGLDV의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역(SEQ ID NO: 39);
- [0159] d) SGSSNIGX₁X₂YVY의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역(여기서 X₁은 S, I, A, K 또는 Q이고; X₂는 N 또는 T임)(SEQ ID NO: 92);
- [0160] e) RNX₁X₂RPS의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역(여기서 X₁은 N, K, S, H, T 또는 Y이고; X₂는 Q, I 또는 K임)(SEQ ID NO: 93); 및
- [0161] f) AX₁WDX₂X₃X₄X₅GAV의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역(여기서 X₁은 A 또는 G이고; X₂는 H 또는 R이고; X₃은 H 또는 R이고; X₄는 R, S 또는 L이고; X₅는 S 또는 H임)(SEQ ID NO: 94).
- [0162] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:

- [0163] a) GFTFSSYWMS(SEQ ID NO: 40), GFTFKSYYSM(SEQ ID NO: 41) 또는 GFTFRSHYMT(SEQ ID NO: 42)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0164] b) NIKQDGSEKYYVDSVKG(SEQ ID NO: 43), NIDYQSQHAYYAESVKG(SEQ ID NO: 44) 또는 NIDYEGTRTYAESVKG(SEQ ID NO: 45)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0165] c) GYSAEFAHRSGLDV(SEQ ID NO: 39)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0166] d) SGSSSNIGSNYVY(SEQ ID NO: 46), SGSSSNIGINYVY(SEQ ID NO: 47), SGSSSNIGANYVY(SEQ ID NO: 48), SGSSSNIGQTYVY(SEQ ID NO: 49), 또는 SGSSSNIGKNYVY(SEQ ID NO: 50)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0167] e) RNNQRPS(SEQ ID NO: 51), RNNIRPS(SEQ ID NO: 52), RNNKRPS(SEQ ID NO: 53), RNKKRPS(SEQ ID NO: 54), RNKQRPS(SEQ ID NO: 55), RNSQRPS(SEQ ID NO: 56), RNHIRPS(SEQ ID NO: 57), RNTQRPS(SEQ ID NO: 58), 또는 RNYQRPS(SEQ ID NO: 59)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0168] f) AAWDHHRSGAV(SEQ ID NO: 60), AAWDRHSHGAV(SEQ ID NO: 61) 또는 AGWDRRLHGAV(SEQ ID NO: 62)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0169] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0170] a) SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0171] b) SEQ ID NO: 43의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0172] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0173] d) SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0174] e) SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0175] f) SEQ ID NO: 60의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0176] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0177] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0178] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0179] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0180] d) SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0181] e) SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0182] f) SEQ ID NO: 60의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0183] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0184] a) SEQ ID NO: 40의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0185] b) SEQ ID NO: 43의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0186] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0187] d) SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0188] e) SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0189] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0190] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0191] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;

- [0192] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0193] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0194] d) SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0195] e) SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0196] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0197] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0198] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0199] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0200] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0201] d) SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0202] e) SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0203] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0204] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0205] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0206] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0207] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0208] d) SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0209] e) SEQ ID NO: 53의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0210] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0211] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0212] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0213] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0214] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0215] d) SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0216] e) SEQ ID NO: 54의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0217] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0218] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0219] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0220] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0221] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0222] d) SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0223] e) SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0224] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.

- [0225] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0226] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0227] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0228] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0229] d) SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0230] e) SEQ ID NO: 56의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0231] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0232] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0233] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0234] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0235] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0236] d) SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0237] e) SEQ ID NO: 57의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0238] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0239] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0240] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0241] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0242] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0243] d) SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0244] e) SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0245] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0246] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0247] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0248] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0249] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0250] d) SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0251] e) SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0252] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0253] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0254] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0255] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0256] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;

- [0257] d) SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0258] e) SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0259] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0260] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0261] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0262] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0263] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0264] d) SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0265] e) SEQ ID NO: 58의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0266] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0267] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0268] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0269] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0270] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0271] d) SEQ ID NO: 50의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0272] e) SEQ ID NO: 59의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0273] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0274] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0275] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0276] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0277] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0278] d) SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0279] e) SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0280] f) SEQ ID NO: 62의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0281] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0282] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0283] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0284] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0285] d) SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0286] e) SEQ ID NO: 58의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0287] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0288] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:

- [0289] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0290] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0291] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0292] d) SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0293] e) SEQ ID NO: 53의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0294] f) SEQ ID NO: 62의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0295] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0296] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0297] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0298] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0299] d) SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0300] e) SEQ ID NO: 57의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0301] f) SEQ ID NO: 62의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0302] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0303] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0304] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0305] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0306] d) SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0307] e) SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0308] f) SEQ ID NO: 62의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0309] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0310] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0311] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0312] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0313] d) SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0314] e) SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0315] f) SEQ ID NO: 62의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0316] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0317] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0318] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0319] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0320] d) SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0321] e) SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및

- [0322] f) SEQ ID NO: 62의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0323] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0324] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0325] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0326] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0327] d) SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0328] e) SEQ ID NO: 58의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0329] f) SEQ ID NO: 62의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0330] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0331] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0332] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0333] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0334] d) SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0335] e) SEQ ID NO: 58의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0336] f) SEQ ID NO: 62의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0337] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0338] a) SEQ ID NO: 41의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0339] b) SEQ ID NO: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0340] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0341] d) SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0342] e) SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0343] f) SEQ ID NO: 62의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0344] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0345] a) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0346] b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0347] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0348] d) SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0349] e) SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0350] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0351] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0352] a) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0353] b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;

- [0354] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0355] d) SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0356] e) SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0357] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0358] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0359] a) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0360] b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0361] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0362] d) SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0363] e) SEQ ID NO: 53의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0364] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0365] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0366] a) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0367] b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0368] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0369] d) SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0370] e) SEQ ID NO: 54의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0371] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0372] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0373] a) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0374] b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0375] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0376] d) SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0377] e) SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0378] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0379] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0380] a) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0381] b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0382] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0383] d) SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0384] e) SEQ ID NO: 56의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0385] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0386] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기

항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:

- [0387] a) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0388] b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0389] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0390] d) SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0391] e) SEQ ID NO: 57의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0392] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.

[0393] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:

- [0394] a) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0395] b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0396] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0397] d) SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0398] e) SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0399] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.

[0400] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:

- [0401] a) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0402] b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0403] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0404] d) SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0405] e) SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0406] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.

[0407] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:

- [0408] a) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0409] b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0410] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0411] d) SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0412] e) SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0413] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.

[0414] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:

- [0415] a) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0416] b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0417] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0418] d) SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;

- [0419] e) SEQ ID NO: 58의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0420] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0421] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0422] a) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0423] b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0424] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0425] d) SEQ ID NO: 50의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0426] e) SEQ ID NO: 59의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0427] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0428] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0429] a) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0430] b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0431] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0432] d) SEQ ID NO: 46의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0433] e) SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0434] f) SEQ ID NO: 62의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0435] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0436] a) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0437] b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0438] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0439] d) SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0440] e) SEQ ID NO: 58의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0441] f) SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0442] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0443] a) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0444] b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0445] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0446] d) SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0447] e) SEQ ID NO: 53의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0448] f) SEQ ID NO: 62의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0449] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0450] a) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;

- [0451] b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0452] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0453] d) SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0454] e) SEQ ID NO: 57의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0455] f) SEQ ID NO: 62의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0456] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0457] a) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0458] b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0459] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0460] d) SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0461] e) SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0462] f) SEQ ID NO: 62의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0463] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0464] a) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0465] b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0466] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0467] d) SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0468] e) SEQ ID NO: 51의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0469] f) SEQ ID NO: 62의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0470] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0471] a) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0472] b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0473] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0474] d) SEQ ID NO: 48의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0475] e) SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0476] f) SEQ ID NO: 62의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0477] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0478] a) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0479] b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0480] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0481] d) SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0482] e) SEQ ID NO: 58의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0483] f) SEQ ID NO: 62의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.

- [0484] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0485] a) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0486] b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0487] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0488] d) SEQ ID NO: 49의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0489] e) SEQ ID NO: 58의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0490] f) SEQ ID NO: 62의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0491] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0492] a) SEQ ID NO: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역;
- [0493] b) SEQ ID NO: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역;
- [0494] c) SEQ ID NO: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역;
- [0495] d) SEQ ID NO: 47의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 영역;
- [0496] e) SEQ ID NO: 52의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 영역; 및
- [0497] f) SEQ ID NO: 62의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 영역.
- [0498] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14 또는 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH)를 포함한다.
- [0499] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 14 또는 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH)를 포함한다.
- [0500] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH)를 포함한다.
- [0501] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH)를 포함한다.
- [0502] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, 및 SEQ ID NO: 38로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함한다.
- [0503] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0504] a) SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14 또는 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH); 및
- [0505] b) SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, 및 SEQ ID NO: 38로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL).
- [0506] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기

항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:

- [0507] a) SEQ ID NO: 14 또는 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH); 및
- [0508] b) SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, 및 SEQ ID NO: 38로 이루어진 균으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL).
- [0509] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0510] a) SEQ ID NO: 14 또는 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH); 및
- [0511] b) SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, 및 SEQ ID NO: 29로 이루어진 균으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL).
- [0512] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 하기로 이루어진 균으로부터 선택되는 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VH)를 포함한다:
- [0513] a) SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0514] b) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0515] c) SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0516] d) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0517] e) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0518] f) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0519] g) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0520] h) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0521] i) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0522] j) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0523] k) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0524] l) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 25의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0525] m) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0526] n) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0527] o) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0528] p) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0529] q) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0530] r) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 31의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0531] s) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 32의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0532] t) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0533] u) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0534] v) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0535] w) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0536] x) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 37의 아미노산 서열을 포함하는 VL,

- [0537] y) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0538] z) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0539] aa) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0540] bb) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0541] cc) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0542] dd) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0543] ee) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0544] ff) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0545] gg) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0546] hh) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 25의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0547] ii) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0548] jj) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0549] kk) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0550] ll) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0551] mm) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0552] nn) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 31의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0553] oo) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 32의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0554] pp) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0555] qq) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0556] rr) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0557] ss) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0558] tt) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 37의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 및
- [0559] uu) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열을 포함하는 VL.
- [0560] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 랩실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VH)를 포함한다:
- [0561] a) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0562] b) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0563] c) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0564] d) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0565] e) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0566] f) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0567] g) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 25의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0568] h) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0569] i) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0570] j) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0571] k) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL,

- [0572] 1) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 및
- [0573] m) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 VL.
- [0574] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL)를 포함한다:
- [0575] a) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0576] b) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0577] c) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0578] d) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0579] e) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 25의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 및
- [0580] f) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 VL.
- [0581] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함한다.
- [0582] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함한다.
- [0583] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함한다.
- [0584] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함한다.
- [0585] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함한다.
- [0586] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함한다.
- [0587] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함한다.
- [0588] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함한다.
- [0589] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함한다.
- [0590] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함한다.
- [0591] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산

- [0621] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO: 32의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함한다.
- [0622] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함한다.
- [0623] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함한다.
- [0624] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함한다.
- [0625] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함한다.
- [0626] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO: 37의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함한다.
- [0627] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL)를 포함한다.
- [0628] **특이성**
- [0629] 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 CD3에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공한다. 일 구현예에서, CD3에 특이적인 상기 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 인간 CD3에 특이적이다. 일 구현예에서, CD3에 특이적인 상기 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 시노물구스 CD3에 특이적이다. 일 구현예에서, CD3에 특이적인 상기 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 인간 및 시노물구스 CD3에 특이적이다.
- [0630] 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 CD3에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 인간 CD3 엡실론에 특이적이다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 CD3에 특이적인 본 개시내용에 따른 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 시노물구스 CD3 엡실론에 특이적이다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 CD3에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 인간 및 시노물구스 CD3 엡실론에 특이적이다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 인간 및 시노물구스 CD3 엡실론에 특이적이다.
- [0631] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 시노물구스 CD3에 교차-반응적으로 결합한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 시노물구스 CD3 엡실론에 교차-반응적으로 결합한다.
- [0632] 일 구현예에서, 본 개시내용은 CD3에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 인간 CD3 엡실론에 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, CD3에 특이적인 상기 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 인간 및 시노물구스 CD3 엡실론에 특이적으로 결합한다.
- [0633] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 인간 CD3 엡실론은 아미노산 서열 SEQ ID NO: 1을 포함한다.
- [0634] 일 구현예에서, 본 개시내용은 시노물구스 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 시노물구스 CD3 엡실론은 아미노산 서열 SEQ ID NO: 2를 포함한다.
- [0635] 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 인간 CD3 엡실론 폴리펩티드에 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 인

간 CD3 엡실론 폴리펩티드에 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함하는 인간 CD3 엡실론 폴리펩티드에 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 7 또는 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함하는 인간 CD3 엡실론 폴리펩티드에 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7 및 8로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의의 아미노산 서열을 포함하는 인간 CD3 엡실론 폴리펩티드에 특이적으로 결합한다.

- [0636] 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 세포외 영역 인간 CD3 엡실론에 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 세포외 영역 인간 및 시노물구스 CD3 엡실론에 특이적으로 결합한다.
- [0637] 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 시노물구스 CD3 엡실론 폴리펩티드에 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 시노물구스 CD3 엡실론 폴리펩티드에 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하는 시노물구스 CD3 엡실론 폴리펩티드에 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 104의 아미노산 서열을 포함하는 시노물구스 CD3 엡실론 폴리펩티드에 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 SEQ ID NO: 2, 4, 6 및 104로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의의 아미노산 서열을 포함하는 시노물구스 CD3 엡실론 폴리펩티드에 특이적으로 결합한다.
- [0638] 일 구현예에서, 본 개시내용은 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 104 또는 SEQ ID NO: 8에 의해 인코딩된 폴리펩티드에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편에 관한 것이다.
- [0639] 일 구현예에서, 본 개시내용은 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 104 및 SEQ ID NO: 8에 의해 인코딩된 폴리펩티드에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편에 관한 것이다.
- [0640] 일 구현예에서, 본 개시내용은 SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7 또는 8에 의해 인코딩된 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 2, 4, 6 또는 104에 의해 인코딩된 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 본 개시내용에 따른 단리된 인간 항체 또는 항체 단편에 관한 것이다.
- [0641] 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 또는 항체 단편은 시노물구스 CD3 엡실론에 교차-반응적이다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 또는 항체 단편은 시노물구스 CD3 엡실론에 교차-반응적으로 결합한다.
- [0642] 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편에 관한 것이며, 상기 항체 또는 항체 단편은 10 nM 이하, 예컨대 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.2 nM, 또는 0.1 nM 미만의 K_D 를 갖는 SEQ ID NO: 7 또는 SEQ ID NO: 8을 포함하는 인간 CD3 엡실론 펩티드에 대해 1가 친화성을 갖는다.
- [0643] 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편에 관한 것이며, 상기 항체 또는 항체 단편은 0.1 nM 내지 10 nM의 K_D 를 갖는 SEQ ID NO: 7 또는 SEQ ID NO: 8을 포함하는 인간 CD3 엡실론 펩티드에 대해 1가 친화성을 갖는다.
- [0644] 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편에 관한 것이며, 상기 항체 또는 항체 단편은 10 nM 이하, 예컨대 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.2 nM, 또는 0.1 nM 미만의 K_D 를 갖는 SEQ ID NO: 104를 포함하는 시노물구스 CD3 엡실론 펩티드에 대해 1가 친화성을 갖는다.
- [0645] 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편에 관한 것이며, 상기 항체 또는 항체 단편은 0.1 nM 내지 10 nM의 K_D 를 갖는 SEQ ID NO: 104를 포함하는 시

노물구스 CD3 엡실론 펩티드에 대해 1가 친화성을 갖는다.

- [0646] 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편에 관한 것이며, 상기 항체 또는 항체 단편은 0.1 nM 내지 10 nM의 K_D 를 갖는 SEQ ID NO: 7 또는 SEQ ID NO: 8을 포함하는 인간 CD3 엡실론 펩티드 및 SEQ ID NO: 104를 포함하는 시노물구스 CD3 엡실론 펩티드에 대해 1가 친화성을 갖는다.
- [0647] 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편에 관한 것이며, 상기 항체 또는 항체 단편은 0.1 nM 내지 5 nM의 K_D 를 갖는 SEQ ID NO: 8을 포함하는 인간 CD3 엡실론 펩티드 및 0.1 nM 내지 1 nM의 K_D 를 갖는 SEQ ID NO: 104를 포함하는 시노물구스 CD3 엡실론 펩티드에 대해 1가 친화성을 갖는다.
- [0648] 특정 구현예에서, 상기 1가 친화성은 항체 Fv 또는 Fab 포맷에서 결정된다. 일 구현예에서, 상기 1가 친화성은 본원의 실시예 10 또는 실시예 13에 기재된 바와 같이 결정된다.
- [0649] 대안적 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편에 관한 것이며, 상기 항체 또는 항체 단편은 본원의 실시예 14에 기재된 FACS 검정에서 결정된 바와 같이 1 nM 내지 10 nM의 EC_{50} 농도로 인간 및/또는 시노물구스 유래 PBMC에 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, 상기 EC_{50} 농도는 Fab 포맷에서 결정된다. 일 구현예에서, 상기 항체 단편은 Fab이다.
- [0650] 일 구현예에서, 인간 CD3 엡실론에 특이적인 상기 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0651] a) SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14 또는 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH); 및
- [0652] b) SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, 및 SEQ ID NO: 38로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL).
- [0653] **치료 방법**
- [0654] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약제로서 사용하기 위한 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공한다.
- [0655] 일 구현예에서, 본 개시내용은 T 세포 활성화를 자극하는 데 사용하기 위한 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 세포 증식성 질환을 갖는 대상체에서 면역 기능을 향상시키는 데 사용하기 위한 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 세포 증식성 질환의 치료 또는 진행의 지연을 필요로 하는 대상체에서 세포 증식성 질환을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법을 제공하며, 방법은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 세포 증식성 질환의 치료 또는 진행의 지연을 필요로 하는 대상체에서 세포 증식성 질환을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 데 사용하기 위한 것일 수 있다. 일 구현예에서, 상기 세포 증식성 질환은 암이다.
- [0656] 일 구현예에서, 암은 식도암, 위암, 소장암, 대장암, 결장직장암, 유방암, 비소세포 폐암, 비호지킨 림프종(NHL), B 세포 림프종, B 세포 백혈병, 다발성 골수종, 신장암, 전립선암, 간암, 두경부암, 흑색종, 난소암, 중피종, 교모세포종, 배종심 B-세포-유사(GCB) DLBCL, 활성화된 B-세포-유사(ABC) DLBCL, 여포성 림프종(FL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프성 백혈병(CLL), 변연부 림프종(MZL), 소림프구성 백혈병(SLL), 림프형질세포성 림프종(LL), 발덴스트롬 마크로글로블린혈증(WM), 중추신경계 림프종(CNSL), 버킷 림프종(BL), B-세포 전립선모구 백혈병, 비장 변연부 림프종, 털세포 백혈병, 비장 림프종/백혈병, 분류 불가 비장 미만성 적색속질 소형 B-세포 림프종, 털세포 백혈병 변종, 발덴스트롬 마크로글로블린혈증, 형질 세포 골수종, 골의 고립성 형질세포종, 골의 형질세포종, 점막-연관된 림프 조직의 결절의 변연부 림프종(MALT 림프종), 결절 변연부 림프종, 소아 결절 변연부 림프종, 소아 여포성 림프종, 원발성 피부 여포 중심 림프종, T-세포 포/조직구 풍부 거대 B-세포 림프종, CNS의 원발성 DLBCL, 원발성 피부 DLBCL, 다리 유형, 노인의 EBV-양성

DLBCL, 만성 염증과 연관된 DLBCL, 림프종양 육아종증, 원발성 증격동(홍선) 거대 B-세포 림프종, 혈관내 거대 B-세포 림프종, ALK-양성 거대 B-세포 림프종, 형질모세포 림프종, HHV8-연관 다발성 캐슬만병에서 발생하는 거대 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종: 미만성 거대 B-세포 림프종과 버킷 림프종 사이의 중간 특징을 갖는 분류할 수 없는 B-세포 림프종, 및 미만성 거대 B-세포 림프종과 고전적 호지킨 림프종 사이의 중간 특징을 갖는 분류할 수 없는 B-세포 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0657] 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 약제로서 사용하기 위한 것일 수 있다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 의약에 사용하기 위한 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 참조한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 약제의 제조에 사용하기 위한 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 참조한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 약제의 제조를 위한 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편의 용도를 제공한다.
- [0658] 일 구현예에서, 본 개시내용은 세포 증식성 질환의 치료 또는 진행의 지연을 위한 약제의 제조를 위한 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편의 용도를 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 세포 증식성 질환을 갖는 대상체에서의 면역 기능의 강화를 위한 약제의 제조를 위한 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편의 용도를 제공한다.
- [0659] 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편으로 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0660] 구현예에서, 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편 또는 상기 항체 또는 항체 단편을 포함하는 약제학적 조성물은 피하, 정맥내, 근육내, 국소적으로, 경구로, 경피로, 복강내, 안와내, 이식에 의해, 흡입에 의해, 척수강내, 심실내 또는 비강내로 투여된다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편 또는 본 개시내용에 따른 약제학적 조성물은 정맥내 투여된다.
- [0661] 일 구현예에서, 인간 CD3 엡실론에 특이적인 상기 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0662] a) SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14 또는 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH); 및
- [0663] b) SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, 및 SEQ ID NO: 38로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL).
- [0664] **안전성**
- [0665] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 T 세포를 활성화시키지 않는 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 CD4 양성 및/또는 CD8 양성 T 세포 상에서 CD69 발현의 상향조절을 유도하지 않는 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공한다.
- [0666] 일 구현예에서, 인간 CD3 엡실론에 특이적인 상기 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0667] a) SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14 또는 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH); 및
- [0668] b) SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, 및 SEQ ID NO: 38로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL).
- [0669] **조성물**
- [0670] 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 이러한 담체는 당업계에 잘 알려져 있으며, 당업자는 본 개시내용에 따른 항체 또는 항체 단편으로 대상체를 치료하는 데 가장 적합한 제형

및 투여 경로를 찾을 것이다.

- [0671] 일 구현예에서, 본 개시내용은 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 포함하는 상기 약제학적 조성물의 용도를 참조한다. 일 구현예에서 본 개시내용은 질환의 치료를 위한 상기 약제학적 조성물의 용도를 참조한다.
- [0672] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 세포 증식성 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0673] 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편 및 제2 치료제의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일 구현예에서, 상기 제2 치료제는 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 상기 인간 항체 또는 항체 단편과 유리하게 조합되는 임의의 제제이다.
- [0674] 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 사용하여 T 세포 활성화를 자극하는 치료적 방법을 제공하며, 치료적 방법은 본 개시내용에 따른 CD3 엡실론에 특이적인 상기 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0675] 본 개시내용은 또한 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 사용하여 T 세포 사멸을 양성 세포로 재유도하는 치료적 방법을 제공하며, 치료적 방법은 본 개시내용에 따른 상기 항체 또는 항체 단편을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0676] 일 구현예에서, 인간 CD3 엡실론에 특이적인 상기 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0677] a) SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14 또는 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH); 및
- [0678] b) SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, 및 SEQ ID NO: 38로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL).
- [0679] **다중특이적 항체**
- [0680] 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론 특이적 인간 항체 또는 항체 단편은 우선적으로, 예를 들어, 종양 세포와 같은 특이적 세포 유형의 T 세포 매개 사멸이 유익하거나 바람직한 상황 하에서 CD3을 발현하는 T 세포를 표적화하고 T 세포 활성화를 자극하기 위해 다중특이적 항체 포맷으로 사용될 것이다.
- [0681] 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 또 다른 기능 분자, 예를 들어, 또 다른 펩티드 또는 단백질에 연결되거나 그와 공동 발현될 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 항체 단편은, 예를 들어, 제2 또는 제3 결합 특이성을 갖는 이중특이적 또는 다중특이적 항체를 생산하기 위해 하나 이상의 다른 분자 독립체(entity), 예컨대 또 다른 항체 또는 항체 단편에 (예를 들어, 화학적 커플링, 유전적 융합, 비공유적 회합 또는 그 외의 것에 의해) 기능적으로 연결될 수 있다. 2개 이상의 항원에 결합할 수 있는 이중특이적 또는 다중특이적 항체는 2개 이상의 표적 항원의 동시 결합 및 불활성화를 가능하게 하고 그와 같이 통상적인 조합 요법에 대한 대안적 접근법을 나타내므로, 치료적 적용에 있어 큰 관심거리이다.
- [0682] 따라서, 특정 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 엡실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항체 단편은 단일특이적, 이중특이적 또는 다중특이적 항체 또는 항체 단편이다.
- [0683] 다중특이적 항체는 동일한 표적 항원 상의 상이한 에피토프에 특이적인 항체 단편을 함유할 수 있거나 하나 초과 표적 항원에 특이적인 항체 단편을 함유할 수 있다. 본 개시내용에 따른 이중특이적 또는 다중특이적 항체의 맥락에서, 세포 표면 표적 항원은 암 연관 항원(CAA)일 수 있다. 암 연관 항원의 비제한적 예는, 예를 들어, 종양 또는 암성 세포의 표면 상에서 발현되는 항원을 포함한다.
- [0684] 본 개시내용의 맥락에서 사용될 수 있는 예시적인 다중특이적 항체 포맷은, 예를 들어, scFv 기반 또는 디아바디 이중특이적 포맷, IgG-scFv 융합, 이중 가변 도메인(DVD)-Ig, 쿼드로마(Quadroma), knob-into-

holes), 일반 경쇄(예를 들어, 홑-인투-홀을 갖는 일반 경쇄 등), 크로스맵(CrossMap), 크로스팜(CrossFab), (씨드(SEED))바디, 류신 지퍼(leucine zipper), 듀오바디(Duobody), IgG1/IgG2, 이중 작용 Fab(DAF)-IgG 및 Mab₂ 이중특이적 포맷을 포함하지만 이에 제한되지 않는다(예를 들어, 문헌[Klein et al. 2012, mAbs 4:6, 1-11] 참조). 바람직하게는, 본 개시내용에 따른 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 WO 2020/115115에 기재된 바와 같은 포맷으로 사용된다. 가장 바람직하게는, 본 개시내용에 따른 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 본원 또는 WO 2013/104804에 기재된 바와 같은 CyCAT 포맷으로 사용된다.

- [0685] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 제1 항체 단편 및 상기 제1 항체 단편과는 상이한 항원에 결합하는 제2 항체 단편을 포함하는 이중특이적 또는 다중특이적 항체를 제공하며, CD3에 특이적인 상기 제1 항체 단편은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 또는 항체 단편 중 임의의 하나를 포함한다. 일 구현예에서, CD3에 특이적인 상기 제1 항체 단편은 표 10에 열거된 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 또는 항체 단편 중 임의의 하나를 포함한다.
- [0686] 일 구현예에서, 본 개시내용은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 제1 항체 단편 및 상기 제1 항체 단편과는 상이한 항원에 결합하는 제2 항체 단편을 포함하는 다중특이적 항체를 제공하며, 인간 CD3 앵실론에 특이적인 상기 제1 항체 단편은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 앵실론에 특이적인 인간 항체 또는 항체 단편 중 임의의 하나를 포함한다. 일 구현예에서, CD3에 특이적인 상기 제1 항체 단편은 표 10에 열거된 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 또는 항체 단편 중 임의의 하나를 포함한다.
- [0687] 일 구현예에서, 상기 제2 항체 단편은 세포 표면 항원에 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, 상기 제1 항체 단편은 면역 이펙터 세포 상에 존재하는 CD3에 결합한다. 일 구현예에서, 세포 표면 표적 항원은 암 연관 항원이다. 일 구현예에서, 상기 면역 이펙터 세포는 T 세포이다. 일 구현예에서, 상기 T 세포는 세포독성 T 림프구이다.
- [0688] 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 앵실론에 특이적인 인간 항체 또는 항체 단편을 포함하는 다중특이적 항체를 제공하며, 다중특이적 항체는 표적 항원 발현 세포의 재유도된 T 세포 사멸을 매개한다. 특정 구현예에서, 상기 표적 세포 사멸은 본원의 실시예 11에 기재된 방법에 의해 결정될 수 있다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 다중특이적 항체는 a) T 세포 상에 발현된 CD3 및 b) T-세포 이외의 표적 세포 상에 존재하는 제2 항원에 특이적으로 결합한다. 특정 구현예에서, 상기 다중특이적 항체는 (a) 및 (b)에 결합한 후 T 세포를 활성화시킨다. 일부 구현예에서, 활성화된 T 세포는 표적 세포에 대한 세포독성 효과 및/또는 아포토시스 효과를 발휘할 수 있다.
- [0689] 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 앵실론에 특이적인 인간 항체 또는 항체 단편을 포함하는 본원에 개시된 바와 같은 다중특이적 항체를 제공하며, 상기 다중특이적 항체는 세포 표면 항원 발현 세포의 부재 하에 CD4 양성 및 CD8 양성 T 세포 상에서 CD69 발현의 상향조절을 유도하지 않는다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 앵실론에 특이적인 인간 항체 또는 항체 단편을 포함하는 다중특이적 항체를 제공하며, 상기 다중특이적 항체는 세포 표면 표적 항원 발현 세포의 존재 하에 인간 T 세포 증식을 유도한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 앵실론에 특이적인 인간 항체 또는 항체 단편을 포함하는 본원에 개시된 바와 같은 다중특이적 항체를 제공하며, 상기 다중특이적 항체는 세포 표면 항원 발현 세포의 부재 하에 T 세포를 활성화시키지 않는다.
- [0690] 일 구현예에서, 인간 CD3 앵실론에 특이적인 상기 인간 항체 또는 항체 단편은 다음을 포함한다:
- [0691] a) SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14 또는 SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH); 및
- [0692] b) SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, 및 SEQ ID NO: 38로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL).
- [0693] **CyCAT®**
- [0694] 본 개시내용에 따른 인간 CD3 앵실론에 특이적인 단리된 인간 항체 또는 항체 단편은 본원에 기재된 바와 같이 또는 WO 2013/104804(그 전체가 본원에 포함됨)에 기재된 바와 같이 CyCAT 접근법에서 사용될 수 있다.

- [0695] 상술한 접근법의 일부로서, T 세포 활성화 항-CD3 항체의 가변 경쇄 도메인(VL) 또는 상보적인 가변 중쇄(VH) 도메인에 융합된 항체 단편(예를 들어, 단일 사슬 가변 단편(scFv) 또는 항체 Fab 단편)으로 각각 구성되는 2개의 폴리펩티드가 설계된다. 쌍을 이루지 않은 VH 또는 VL 도메인은 단독으로 CD3에 결합할 수 없으므로 기능하지 않는다. 그러나 2개의 CyCAT 폴리펩티드가 세포의 표면 상에서 이들의 각각의 항원에 결합하면 상보적인 VL 및 VH 도메인이 근접하게 되고 서로 상호작용하여 원래의 CD3 항체 단편(예를 들어, Fv 도메인)을 재구성하고 기능하게 된다. 그에 따라 온-타겟 세포 형성된 삼중특이적 이종이량체는 통상적인 다중특이적 항체와 같은 종양 세포 파괴를 위해 T-세포를 관여시키고 자극한다.
- [0696] 따라서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 인간 항체 또는 항체 단편을 포함하는 CyCAT 포맷을 제공한다.
- [0697] 따라서, 일 구현예에서, 본 개시내용은
- [0698] a) (i) 제1 항원에 특이적으로 결합하는 제1 표적화 모이어티, 및
- [0699] (ii) 기능적 도메인의 제1 단편
- [0700] 을 포함하는 제1 폴리펩티드로서,
- [0701] 상기 기능적 도메인의 제1 단편 그 자체도, 상기 제1 폴리펩티드 그 자체도, 상기 기능적 도메인의 기능과 관련하여 기능하지 않는, 제1 폴리펩티드, 및
- [0702] b) (i) 제2 항원에 특이적으로 결합하는 제2 표적화 모이어티, 및
- [0703] (ii) 상기 기능적 도메인의 제2 단편
- [0704] 을 포함하는 제2 폴리펩티드로서,
- [0705] 상기 기능적 도메인의 제2 단편 그 자체도, 상기 제2 폴리펩티드 그 자체도, 상기 기능적 도메인의 기능과 관련하여 기능하지 않는, 제2 폴리펩티드
- [0706] 를 포함하는 폴리펩티드 세트를 제공하며,
- [0707] 상기 제1 폴리펩티드 및 상기 제2 폴리펩티드는 세포 표면에 상기 제1 및 제2 항원 둘 모두를 갖는 세포의 부재 하에 각각 회합되지 않고,
- [0708] 상기 제1 폴리펩티드의 상기 제1 단편과 상기 제2 폴리펩티드의 상기 제2 단편의 이량체화 시, 생성된 이량체는 상기 기능적 도메인의 기능과 관련하여 기능하고,
- [0709] 상기 기능적 도메인의 상기 제1 단편은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 인간 항체 또는 항체 단편의 VL을 포함하고 상기 기능적 도메인의 상기 제2 단편은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 동일한 인간 항체 또는 항체 단편의 VH를 포함하거나;
- [0710] 상기 기능적 도메인의 상기 제1 단편은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 인간 항체 또는 항체 단편의 VH를 포함하고 상기 기능적 도메인의 상기 제2 단편은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 동일한 인간 항체 또는 항체 단편의 VL을 포함하고,
- [0711] 상기 기능적 도메인은 Fv 도메인이거나 이를 포함한다.
- [0712] 일 구현예에서, 상기 기능적 도메인은 Fv 도메인이다.
- [0713] 일 구현예에서, 세포 표면에 제1 및 제2 항원 둘 모두를 보유하는 세포는 상기 제1 폴리펩티드의 상기 기능적 도메인의 제1 단편과 상기 제2 폴리펩티드의 상기 기능적 도메인의 제2 단편의 이량체화를 유도하는 반면, 세포 표면에 제1 및 제2 항원 둘 모두를 보유하지 않는 세포는 상기 제1 폴리펩티드의 상기 기능적 도메인의 제1 단편과 상기 제2 폴리펩티드의 상기 기능적 도메인의 제2 단편의 이량체화를 유도하지 않는다.
- [0714] 대안적 구현예에서, 본 개시내용은
- [0715] a) (i) 제1 항원에 특이적으로 결합하는 제1 표적화 모이어티, 및
- [0716] (ii) Fv 도메인의 VH 또는 VL
- [0717] 을 포함하는 제1 폴리펩티드로서,

- [0718] 상기 Fv 도메인의 상기 VH 또는 VL 그 자체도, 상기 제1 폴리펩티드 그 자체도, 상기 Fv 도메인의 기능과 관련하여 기능하지 않는, 제1 폴리펩티드, 및
- [0719] b) (i) 제2 항원에 특이적으로 결합하는 제2 표적화 모이어티, 및
- [0720] (ii) 상기 Fv 도메인의 상보적인 VH 또는 VL
- [0721] 을 포함하는 제2 폴리펩티드로서,
- [0722] 상기 Fv 도메인의 상기 상보적인 VH 또는 VL 그 자체도, 상기 제2 폴리펩티드 그 자체도, 상기 Fv 도메인의 기능과 관련하여 기능하지 않는, 제2 폴리펩티드
- [0723] 를 포함하는 폴리펩티드 세트를 제공하며,
- [0724] 상기 제1 폴리펩티드 및 상기 제2 폴리펩티드는 세포 표면에 상기 제1 항원 및 제2 항원을 갖는 세포의 부재 하에 각각 회합되지 않고,
- [0725] 상기 제1 폴리펩티드의 상기 VH와 상기 제2 폴리펩티드의 상기 VL의 이량체화 시, 생성된 이량체는 상기 Fv 도메인의 기능과 관련하여 기능하거나,
- [0726] 상기 제1 폴리펩티드의 상기 VL과 상기 제2 폴리펩티드의 상기 VH의 이량체화 시, 생성된 이량체는 상기 Fv 도메인의 기능과 관련하여 기능하고,
- [0727] 상기 VL은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 인간 항체 또는 항체 단편의 VL을 포함하고 상기 VH 도메인은 본 개시내용에 따른 인간 CD3 엡실론에 특이적인 동일한 인간 항체 또는 항체 단편의 VH 도메인을 포함한다.
- [0728] 일 구현예에서, 세포 표면에 제1 및 제2 항원 둘 모두를 보유하는 세포는 상기 제1 폴리펩티드의 VH와 상기 제2 폴리펩티드의 VL의 이량체화를 유도하는 반면, 세포 표면에 제1 및 제2 항원 둘 모두를 보유하지 않는 세포는 상기 제1 폴리펩티드의 VH와 상기 제2 폴리펩티드의 VL의 이량체화를 유도하지 않거나,
- [0729] 세포 표면에 제1 및 제2 항원 둘 모두를 보유하는 세포는 상기 제1 폴리펩티드의 VL과 상기 제2 폴리펩티드의 VH의 이량체화를 유도하는 반면, 세포 표면에 제1 및 제2 항원 둘 모두를 보유하지 않는 세포는 상기 제1 폴리펩티드의 VL과 상기 제2 폴리펩티드의 VH의 이량체화를 유도하지 않는다.
- [0730] 일 구현예에서, 상기 Fv는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 VH 및 VL을 포함한다:
- [0731] a) SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0732] b) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 16의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0733] c) SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0734] d) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0735] e) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0736] f) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0737] g) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0738] h) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0739] i) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0740] j) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0741] k) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0742] l) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 25의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0743] m) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0744] n) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0745] o) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 VL,

- [0746] p) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0747] q) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0748] r) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 31의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0749] s) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 32의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0750] t) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0751] u) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0752] v) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0753] w) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0754] x) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 37의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0755] y) SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0756] z) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0757] aa) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0758] bb) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0759] cc) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 20의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0760] dd) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 21의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0761] ee) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 22의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0762] ff) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 23의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0763] gg) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0764] hh) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 25의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0765] ii) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0766] jj) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0767] kk) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0768] ll) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0769] mm) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 30의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0770] nn) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 31의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0771] oo) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 32의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0772] pp) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 33의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0773] qq) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 34의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0774] rr) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 35의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0775] ss) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함하는 VL,
- [0776] tt) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 37의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 및
- [0777] uu) SEQ ID NO: 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0778] 일 구현예에서, 상기 VH는 SEQ ID NO 13, SEQ ID NO 14 및 SEQ ID NO 15로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 VL은 SEQ ID NO 16 내지 SEQ ID NO: SEQ ID NO: 38로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 상기 VH는 SEQ ID NO 13, SEQ ID NO 14 및 SEQ ID NO 15로 이루어진 군으로부터 선택되고 상기 VL은 SEQ ID NO 16 내지 SEQ ID NO: 38로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0779] 일 구현예에서, 상기 VH는 SEQ ID NO: 14 또는 SEQ ID NO: 15로 이루어진 군으로부터 선택되고 상기 VL은 SEQ

ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, 및 SEQ ID NO: 29로 이루어진 균으로부터 선택된다.

- [0780] 일 구현예에서, 상기 제1 항원 및/또는 상기 제2 항원은 종양의 세포의 표면 상에서 또는 종양의 간/전구 세포의 표면 상에서 발현되는 항원이다. 일 구현예에서, 상기 제1 항원 및/또는 상기 제2 항원은 종양의 세포의 표면 상에서 또는 종양의 간/전구 세포의 표면 상에서 발현되는 암 연관 항원이다.
- [0781] 일 구현예에서, 상기 제1 항원 및 상기 제2 항원은 동일한 항원이다. 일 구현예에서, 상기 제1 항원 및 상기 항원은 상이한 항원이다. 일 구현예에서, 제1 항원 및 제2 항원의 조합은 암성 세포에서만 발견되고 암성이 아닌 세포에서는 발견되지 않는다. 일 구현예에서, 제1 항원 및 제2 항원의 조합은 특정 유형의 암의 암성 세포에 특이적이다.
- [0782] 일 구현예에서, 상기 제1 표적화 모이어티 및/또는 상기 제2 표적화 모이어티는 항체 또는 VIII 항체의 scFv, Fab, F(ab')₂ 단편을 포함한다.
- [0783] 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 폴리펩티드 세트는 암을 앓고 있는 환자의 치료에 사용하기 위한 또는 암을 앓고 있는 환자의 진단에 사용하기 위한 것이다.
- [0784] 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 폴리펩티드 세트를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하고, 상기 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 2개의 약제학적 조성물(이들 각각은 본 개시내용에 따른 폴리펩티드 세트의 2개의 폴리펩티드 중 하나를 포함함)을 제공하고, 상기 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함한다.
- [0785] 일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 폴리펩티드 세트를 포함하는 키트를 제공한다. 본 개시내용에 따른 폴리펩티드 세트는 관심 표적 항원이 관여하는 생물학적 경로에 의해 매개되는, 질환의 예방 및 치료에 사용될 수 있다.
- [0786] 일 구현예에서, 본 개시내용은 암 세포의 용해를 유도하는 방법으로서, 세포독성 T 세포의 존재 하에 상기 제1 및 제2 항원을 발현하는 상기 암 표적 세포를 본 개시내용에 따른 폴리펩티드 세트와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0787] 일 구현예에서, 본 개시내용은 암 세포의 증식을 억제하는 방법으로서, 세포독성 T 세포의 존재 하에 상기 제1 및 제2 항원을 발현하는 상기 암 세포를 본 개시내용에 따른 폴리펩티드 세트와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0788] 일 구현예에서, 본 개시내용은 암 세포를 사멸시키는 방법으로서, 세포독성 T 세포의 존재 하에 상기 제1 및 제2 항원을 발현하는 상기 암 세포를 본 개시내용에 따른 폴리펩티드 세트와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0789] 일 구현예에서, 본 개시내용은 세포독성 T 세포에서 세포 반응을 유도하는 방법으로서, 상기 제1 및 제2 항원을 발현하는 암 세포의 존재 하에 상기 세포독성 T 세포를 본 개시내용에 따른 폴리펩티드 세트와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 상기 세포 반응은 증식, 분화, 사이토카인 분비, 세포독성 이펙터 분자 방출, 세포독성 활성화 및 활성화 마커의 발현으로 이루어진 균으로부터 선택된다.
- [0790] 일 구현예에서, 본 개시내용은 암 세포의 존재 하에 T 세포 증식을 유도하는 방법으로서, T-세포의 존재 하에 상기 제1 및 제2 항원을 발현하는 상기 암 세포를 본 개시내용에 따른 폴리펩티드 세트와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 암 세포의 존재 하에 1차 T 세포 반응을 자극하는 방법으로서, 상기 T 세포의 존재 하에 상기 제1 및 제2 항원을 발현하는 상기 암 세포를 본 개시내용에 따른 폴리펩티드 세트와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 T 세포의 세포독성 활성을 암 세포로 재유도하는 방법으로서, 상기 T 세포의 존재 하에 상기 제1 및 제2 항원을 발현하는 상기 암 세포를 본 개시내용에 따른 폴리펩티드 세트와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0791] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 상기 제1 및 제2 암 연관 항원을 발현하는 암 세포를 포함하는, 암의 치료를 위한 본 개시내용에 따른 폴리펩티드 세트의 용도로서,
- [0792] (a) 암에 걸린 대상체를 선택하는 것,
- [0793] (b) 대상체로부터 하나 이상의 생물학적 샘플을 수집하는 것,

- [0794] (c) 하나 이상의 샘플에서 암 세포를 발현하는 상기 제1 및 제2 암 연관 항원을 식별하는 것; 및
- [0795] (d) 본 개시내용에 따른 폴리펩티드 세트의 유효량을 대상체에게 투여하는 것
- [0796] 을 포함하는, 용도를 제공한다.
- [0797] 제1 항원 결합 분자 및 제2 항원 결합 분자의 조합 또는 세트가 본원에 추가로 제공되며, 2개의 항원 결합 분자 각각은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인의 쌍을 이루지 않은 VL 또는 VH 도메인에 융합된, 표적 항원에 특이성을 갖는 표적화 모이어티로 구성되고, 2개의 항원 결합 분자는 공유 결합에 의해 회합되지 않는다.
- [0798] 일 구현예에서, 본 개시내용은 N-말단으로부터 C-말단으로
- [0799] a) 제1 항원에 특이적인 표적화 모이어티,
- [0800] b) 펩티드 링커, 및
- [0801] c) SEQ ID NO 13, SEQ ID NO 14 및 SEQ ID NO 15로 이루어진 군으로부터 선택되는 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인의 VH 도메인 또는 SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, 및 SEQ ID NO: 38로 이루어진 군으로부터 선택되는 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인의 VL 도메인
- [0802] 으로 이루어진 항원 결합 분자에 관한 것이며,
- [0803] 표적화 모이어티는 펩티드 링커를 통해 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인의 VH 또는 VL 도메인의 N-말단에 융합된다.
- [0804] 일 구현예에서, 표적화 모이어티는 펩티드 링커를 통해 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인의 VH 도메인의 N-말단에 융합된다. 일 구현예에서, 표적화 모이어티는 펩티드 링커를 통해 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인의 VL 도메인의 N-말단에 융합된다.
- [0805] 일 구현예에서, 표적화 모이어티는 항체 또는 항체 단편이다. 일 구현예에서, 표적화 모이어티는 Fab, scFab, Fab', scFv, dsFv 및 VIII로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 표적화 모이어티는 Fab이다.
- [0806] 본 개시내용의 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 항원 결합 분자는 2개의 폴리펩티드로 이루어지며,
- [0807] a) 제1 폴리펩티드는 Fab의 경쇄로 이루어지고,
- [0808] b) 제2 폴리펩티드는 그의 N-말단으로부터 C-말단으로 하기로 이루어진다:
- [0809] I. Fab의 중쇄
- [0810] II. 펩티드 링커 및
- [0811] III. SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14 및 SEQ ID NO 15로 이루어진 군으로부터 선택되는 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인의 VH 도메인 또는 SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, 및 SEQ ID NO: 38로 이루어진 군으로부터 선택되는 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인의 VL 도메인.
- [0812] 일 구현예에서, 본 개시내용은 하기로 이루어진 항원 결합 분자 세트에 관한 것이다:
- [0813] a) N-말단으로부터 C-말단으로
- [0814] i. 제1 항원에 특이적인 제1 표적화 모이어티,
- [0815] ii. 제1 펩티드 링커 및
- [0816] iii. SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14 및 SEQ ID NO 15로 이루어진 군으로부터 선택되는 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인의 VH 도메인 또는 SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ

ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, 및 SEQ ID NO: 38로 이루어진 군으로부터 선택되는 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인의 VL 도메인

- [0817] 으로 이루어진 제1 항원 결합 분자(여기서 제1 표적화 모이어티는 제1 펩티드 링커를 통해 제1 항원 결합 분자의 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인의 VH 또는 VL 도메인의 N-말단에 융합됨), 및
- [0818] b) N-말단으로부터 C-말단으로
- [0819] I. 제2 항원에 특이적인 제2 표적화 모이어티,
- [0820] II. 제2 펩티드 링커, 및
- [0821] III. 제1 항원 결합 분자가 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인의 VH 도메인을 포함하는 경우, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, 및 SEQ ID NO: 38로 이루어진 군으로부터 선택되는 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인의 VL 도메인 또는 제1 항원 결합 분자가 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인의 VL 도메인을 포함하는 경우, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14 및 SEQ ID NO 15로 이루어진 군으로부터 선택되는 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인의 VH 도메인
- [0822] 으로 이루어진 제2 항원 결합 분자(여기서 제2 표적화 모이어티는 제2 펩티드 링커를 통해 제2 항원 결합 분자의 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인의 VL 또는 VH 도메인의 N-말단에 융합됨).
- [0823] 일 구현예에서, 제1 표적화 모이어티는 제1 펩티드 링커를 통해 제1 항원 결합 분자의 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인의 VH 도메인의 N-말단에 융합된다. 일 구현예에서, 제1 표적화 모이어티는 제1 펩티드 링커를 통해 제1 항원 결합 분자의 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인의 VL 도메인의 N-말단에 융합된다.
- [0824] 일 구현예에서, 제2 표적화 모이어티는 제2 펩티드 링커를 통해 제2 항원 결합 분자의 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인의 VH 도메인의 N-말단에 융합된다. 일 구현예에서, 제2 표적화 모이어티는 제2 펩티드 링커를 통해 제2 항원 결합 분자의 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인의 VL 도메인의 N-말단에 융합된다.
- [0825] 일 구현예에서, 표적화 모이어티는 항체 또는 항체 단편이다. 일 구현예에서, 표적화 모이어티는 Fab, scFab, Fab', scFv, dsFv 및 VHH로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 표적화 모이어티는 Fab이다.
- [0826] 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 항원 결합 분자에 사용되는 펩티드 링커는 5 내지 20개 아미노산 잔기의 길이를 갖는다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 항원 결합 분자에 사용되는 펩티드 링커는 5개 아미노산 잔기의 길이를 갖는다. 일 구현예에서, 펩티드 링커는 GQPSG(SEQ ID NO: 105)의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 펩티드 링커는 GQPSG(SEQ ID NO: 105)의 아미노산 서열로 이루어진다.
- [0827] 본 개시내용의 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 항원 결합 분자 세트에서, 제1 항원 결합 분자 및 제2 항원 결합 분자는 공유 결합에 의해 연결되지 않는다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 제1 항원 결합 분자 및 제2 항원 결합 분자는 헤테로머 분자를 형성할 수 있다. 일 구현예에서, 제1 항원 및 제2 항원을 발현하는 세포가 존재하는 조건 하에서 형성된 헤테로머 분자의 양은 세포가 존재하지 않거나 제1 또는 제2 항원을 발현하는 세포가 존재하는 조건 하에서의 양보다 더 많다.
- [0828] 본 개시내용의 일 구현예에서, 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인의 VH 및 VL 도메인은 비공유적으로 회합하여 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인을 형성할 수 있다. 일 구현예에서, 상기 VH 및 VL 도메인 특이적 인간 CD3 앵실론의 비공유적 회합은 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인을 형성을 초래한다. 일 구현예에서, VH 및 VL 도메인 특이적 인간 CD3 앵실론의 비공유적 회합은 제1 및 제2 항원 결합 분자를 이량체화한다. 일 구현예에서, 상기 비공유적 회합은 제1 및 제2 항원 결합 분자를 이량체화하여 삼중특이적 헤테로머 항체의 형성을 초래한다. 일 구현예에서, 상기 삼중특이적 헤테로머 항체의 형성은 세포 상에서 발생한다. 일 구현예에서, 상기 삼중특이적 헤테로머 항체의 형성은 생체내에서 발생한다. 일 구현예에서, 삼중특이적 헤테로머 항체 분자의 상기 형성은 시험관내에서 발생한다. 본 개시내용의 일 구현예에서, 제1 항원 결합 분자의 인간 CD3 앵실론에 특이적인 항체 Fv 도메인의 VH 또는 VL 도메인 및 제2 항원 결합 분자의 인간 CD3 앵실론에 특이

적인 상보적인 VH 또는 VL 도메인은 비공유적으로 회합하여 인간 CD3 엡실론에 특이적인 항체 Fv 도메인을 형성할 수 있다. 본 개시내용의 일 구현예에서, VH 및 VL 도메인 특이적 인간 CD3 엡실론의 비공유적 회합은 제1 항원 및 제2 항원을 발현하는 세포가 존재할 때 우선적으로 발생한다. 일 구현예에서, 상기 VH 및 VL 도메인 특이적 인간 CD3 엡실론의 비공유적 회합은 제1 항원 및 제2 항원을 발현하는 세포가 존재할 때 및 두 항원 결합 분자 모두가 세포 상의 그들의 항원에 결합될 때 우선적으로 발생한다.

[0829] 일 구현예에서, 상기 세포상 형성된 삼중특이적 이중이량체 항체는 제1 항원에 대한 1가 결합, 제2 항원에 대한 1가 결합 및 인간 CD3 엡실론에 대한 1가 결합을 갖는다. 본 개시내용의 일 구현예에서, 세포상 형성된 삼중특이적 이중이량체 항체는 표적 세포의 파괴를 위해 세포독성 T-세포를 관여시키고 자극할 수 있다.

[0830] 본 개시내용의 일 구현예에서, 제1 항원 및 제2 항원은 동일한 세포에 존재한다. 일 구현예에서, 상기 세포는 종양 세포이다. 일 구현예에서, 제1 항원 및 제2 항원은 종양 연관 항원이다.

[0831] 본 개시내용에 따른 항원 결합 분자 세트는 관심 표적 항원이 관여하는 생물학적 경로에 의해 매개되는, 질환의 예방 및 치료에 사용될 수 있다. 이는 바람직하게는 T-세포와 같은 세포독성 면역 세포를 표적 항원, 바람직하게는 CAA를 발현하는 세포에 동원함으로써 달성될 수 있다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 종양 세포와 같은 표적 세포의 용해를 유도하는 방법으로서, 세포독성 T-세포의 존재 하에 상기 세포를 본 개시내용에 따른 항원 결합 분자 세트와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0832] 일 구현예에서, 본 개시내용은 종양 세포와 같은 표적 세포에서 신호전달을 억제하는 방법으로서, 세포독성 T-세포의 존재 하에 상기 세포를 본 개시내용에 따른 항원 결합 분자 세트와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 종양 세포와 같은 표적 세포의 증식을 억제하는 방법으로서, 세포독성 T-세포의 존재 하에 상기 세포를 본 개시내용에 따른 항원 결합 분자 세트와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 세포독성 T-세포에서 세포 반응을 유도하는 방법으로서, 종양 세포와 같은 표적 세포의 존재 하에 상기 세포독성 T-세포를 본 개시내용에 따른 항원 결합 분자 세트와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 상기 세포 반응은 증식, 분화, 사이토카인 분비, 세포독성 이펙터 분자 방출, 세포독성 활성화 및 활성화 마커의 발현으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0833] 일 구현예에서, 본 개시내용은 종양 세포와 같은 표적 세포의 존재 하에 인간 T-세포 증식을 유도하는 방법으로서, T-세포의 존재 하에 상기 세포를 본 개시내용에 따른 항원 결합 분자 세트와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 종양 세포와 같은 표적 세포의 존재 하에 1차 T-세포 반응을 자극하는 방법으로서, 상기 T-세포의 존재 하에 상기 세포를 본 개시내용에 따른 항원 결합 분자 세트와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 T-세포의 세포독성 활성을 종양 세포와 같은 표적 세포에 재유도하는 방법으로서, 상기 T-세포의 존재 하에 상기 암 세포를 본 개시내용에 따른 항원 결합 분자 세트와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0834] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 적어도 2개의 암 연관 항원(CAA)에 대해 양성인 암의 치료를 위한 본 개시내용에 따른 항원 결합 분자 세트의 용도로서,

[0835] (a) 암에 걸린 대상체를 선택하는 것,

[0836] (b) 대상체로부터 하나 이상의 생물학적 샘플을 수집하는 것,

[0837] (c) 하나 이상의 샘플에서 암 세포를 발현하는 적어도 2개의 종양 연관 항원을 식별하는 것, 및

[0838] (d) 본 개시내용에 따른 항원 결합 분자 세트의 유효량을 대상체에게 투여하는 것

[0839] 을 포함하는, 용도를 제공한다.

[0840] 일 구현예에서, 상기 암 세포는 제1 및 제2 CAA를 발현한다. 바람직한 구현예에서, 상기 제1 및 제2 CAA는 상이하다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 항원 결합 분자의 세트에서, 제1 항원 결합 분자는 제1 CAA에 결합하고 제2 항원 결합 분자는 제2 CAA에 결합한다.

[0841] **서열**

[0842] [표 2]

[0843] 부모 CD3 특이적 항체 MAB-1의 항체 가변 도메인 및 CDR 서열(CDR은 Kabat + Chothia 주석의 조합으로 제공됨)

항체	VH/VL/ CDR	SEQ ID NO:	[aa]
MAB-1 (부모)	VH	13	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKG LEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGLVTVSS
	VL	16	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYYVYQQLPGTAPK LLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAW DHHRSGAVFGGGTKLTVLGQ
	HCDR1	40	GFTFSSYWMS
	HCDR2	43	NIKQDGSEKYYVDSVKG
	HCDR3	39	GYSAEFAHRSGLDV
	LCDR1	46	SGSSSNIGSNYYVY
	LCDR2	51	RNNQRPS
	LCDR3	60	AAWDHHRSGAV

[0844]

[0845] [표 3]

[0846] MAB-1의 개선된 가변 도메인을 갖는 친화성 성숙된 변이체(CDR은 Kabat + Chothia 주석의 조합으로 제공됨)

항체	VH/VL/ CDR	SEQ ID NO:	[aa]
MAB-1_25	VH	14	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSYMSWVRQAPG KGLEWVANIDYQSQHAYYAESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGLVTVSS
	VL	16	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYYVYQQLPGTA PKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYY CAAWDHHRSGAVFGGGTKLTVLGQ
	HCDR1	41	GFTFKSYMS
	HCDR2	44	NIDYQSQHAYYAESVKG

[0847]

항체	VH/VL/ CDR	SEQ ID NO:	[aa]
	HCDR3	39	GYSAEFAHRSGLDV
	LCDR1	46	SGSSSNIGSNYYVY
	LCDR2	51	RNNQRPS
	LCDR3	60	AAWDHHRSGAV
MAB-1_2	VH	13	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPG KGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGLVTVSS
	VL	17	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYYVYQQLPGTA PKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYY CAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	HCDR1	40	GFTFSSYWMS
	HCDR2	43	NIKQDGSEKYYVDSVKG
	HCDR3	39	GYSAEFAHRSGLDV
	LCDR1	46	SGSSSNIGSNYYVY
	LCDR2	51	RNNQRPS
LCDR3	61	AAWDRHSHGAV	

[0848]

[0849] [표 4]

[0850] MAB-1의 개선된 VH 도메인 및 CDR 서열(CDR은 Kabat + Chothia 주석의 조합으로 제공됨)

항체	VH/ CDR	SEQ ID NO:	[aa]
MAB-1_1_VH (부모)	VH	13	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAP GKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGTLLTVSS
	HCDR1	40	GFTFSSYWMS
	HCDR2	43	NIKQDGSEKYYVDSVKG
	HCDR3	39	GYSAEFAHRSGLDV
MAB-1_25_VH	VH	14	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSYMSWVRQAP GKGLEWVANIDYQSQHAYYAESVKGRFTISRDNKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGTLLTVSS
	HCDR1	41	GFTFKSYMS
	HCDR2	44	NIDYQSQHAYYAESVKG
	HCDR3	39	GYSAEFAHRSGLDV
MAB-1_24_VH	VH	15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHYMTWVRQAP GKGLEWVANIDYEGTRTYAESVKGRFTISRDNKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGTLLTVSS
	HCDR1	42	GFTFRSHYMT
	HCDR2	45	NIDYEGTRTYAESVKG
	HCDR3	39	GYSAEFAHRSGLDV

[0851]

[0852]

[표 5]

[0853] MAB-1의 개선된 VL 도메인 및 CDR 서열(CDR은 Kabat + Chothia 주석의 조합으로 제공됨)

형태	VL/ CDR	SEQ ID NO:	[aa]
MAB-1_1_VL 부모	VL	16	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYYVYQQLPGT APKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDHHRSGAVFGGGTKLTVLGQ
	LCDR1	46	SGSSSNIGSNYYVY
	LCDR2	51	RNNQRPS
	LCDR3	60	AAWDHHRSGAV
MAB-1_2_VL	VL	17	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYYVYQQLPGT APKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	LCDR1	46	SGSSSNIGSNYYVY
	LCDR2	51	RNNQRPS
	LCDR3	61	AAWDRHSHGAV
MAB-1_3_VL	VL	18	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGINYYVYQQLPGT APKLLIYRNNIRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	LCDR1	47	SGSSSNIGINYYVY
	LCDR2	52	RNNIRPS
	LCDR3	61	AAWDRHSHGAV
MAB-1_4_VL	VL	19	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGINYYVYQQLPGT APKLLIYRNNKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	LCDR1	47	SGSSSNIGINYYVY
	LCDR2	53	RNNKRPS
	LCDR3	61	AAWDRHSHGAV
MAB-1_5_VL	VL	20	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGANYVYVYQQLPGT APKLLIYRNKKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	LCDR1	48	SGSSSNIGANYVYVY
	LCDR2	54	RNKKRPS
	LCDR3	61	AAWDRHSHGAV
MAB-1_6_VL	VL	21	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGINYYVYQQLPGT APKLLIYRNKQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	LCDR1	47	SGSSSNIGINYYVY
	LCDR2	55	RNKQRPS
	LCDR3	61	AAWDRHSHGAV
MAB-1_7_VL	VL	22	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGQTYVYVYQQLPGT APKLLIYRNSQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	LCDR1	49	SGSSSNIGQTYVYVY
	LCDR2	56	RNSQRPS
	LCDR3	61	AAWDRHSHGAV

[0854]

항목	VL/ CDR	SEQ ID NO.	[aa]
MAB-1_8_VL	VL	23	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGINYVYVYQQLPGT APKLLIYRNHIRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	LCDR1	47	SGSSSNIGINYVY
	LCDR2	57	RNHIRPS
	LCDR3	61	AAWDRHSHGAV
MAB-1_9_VL	VL	24	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGANYVYVYQQLPGT APKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	LCDR1	48	SGSSSNIGANYVY
	LCDR2	51	RNNQRPS
	LCDR3	61	AAWDRHSHGAV
MAB-1_10_VL	VL	25	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGINYVYVYQQLPGT APKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	LCDR1	47	SGSSSNIGINYVY
	LCDR2	51	RNNQRPS
	LCDR3	61	AAWDRHSHGAV
MAB-1_11_VL	VL	26	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGANYVYVYQQLPGT APKLLIYRNKQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	LCDR1	48	SGSSSNIGANYVY
	LCDR2	55	RNKQRPS
	LCDR3	61	AAWDRHSHGAV
MAB-1_12_VL	VL	27	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGINYVYVYQQLPGT APKLLIYRNTQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	LCDR1	47	SGSSSNIGINYVY
	LCDR2	58	RNTQRPS
	LCDR3	61	AAWDRHSHGAV
MAB-1_13_VL	VL	28	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGKNYVYVYQQLPGT APKLLIYRNYQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	LCDR1	50	SGSSSNIGKNYVY
	LCDR2	59	RNYQRPS
	LCDR3	61	AAWDRHSHGAV
MAB-1_14_VL	VL	29	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGSNYVYVYQQLPGT APKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVLGQ
	LCDR1	48	SGSSSNIGSNYVY
	LCDR2	51	RNNQRPS
	LCDR3	62	AGWDRRLHGAV
MAB-1_15_VL	VL	30	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGQTYVYVYQQLPGT APKLLIYRNTQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ

[0855]

항제	VL/ CDR	SEQ ID NO:	[aa]
	LCDR1	49	SGSSSNIGQTYVY
	LCDR2	58	RNTQRPS
	LCDR3	61	AAWDRHSHGAV
MAB-1_16_VL	VL	31	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGINYVYQQLPGT APKLLIYRNNKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVLGQ
	LCDR1	47	SGSSSNIGINYVY
	LCDR2	53	RNNKRPS
	LCDR3	62	AGWDRRLHGAV
MAB-1_17_VL	VL	32	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGINYVYQQLPGT APKLLIYRNHIRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVLGQ
	LCDR1	47	SGSSSNIGINYVY
	LCDR2	57	RNHIRPS
	LCDR3	62	AGWDRRLHGAV
MAB-1_18_VL	VL	33	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGANYVYQQLPGT APKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVLGQ
	LCDR1	48	SGSSSNIGANYVY
	LCDR2	51	RNNQRPS
	LCDR3	62	AGWDRRLHGAV
MAB-1_19_VL	VL	34	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGINYVYQQLPGT APKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVLGQ
	LCDR1	47	SGSSSNIGINYVY
	LCDR2	51	RNNQRPS
	LCDR3	62	AGWDRRLHGAV
MAB-1_20_VL	VL	35	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGANYVYQQLPGT APKLLIYRNKQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVLGQ
	LCDR1	48	SGSSSNIGANYVY
	LCDR2	55	RNKQRPS
	LCDR3	62	AGWDRRLHGAV
MAB-1_21_VL	VL	36	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGINYVYQQLPGT APKLLIYRNTQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVLGQ
	LCDR1	47	SGSSSNIGINYVY
	LCDR2	58	RNTQRPS
	LCDR3	62	AGWDRRLHGAV
MAB-1_22_VL	VL	37	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGQTYVYQQLPGT APKLLIYRNTQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVLGQ

[0856]

항제	VL/ CDR	SEQ ID NO:	[aa]
	LCDR1	49	SGSSSNIGQTYVY
	LCDR2	58	RNTQRPS
	LCDR3	62	AGWDRRLHGAV
MAB-1_23_VL	VL	38	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGINYVYQQLPGT APKLLIYRNNIRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVLGQ
	LCDR1	47	SGSSSNIGINYVY
	LCDR2	52	RNNIRPS
	LCDR3	62	AGWDRRLHGAV

[0857]

[0858]

[표 6]

[0859] MAB-1의 개선된 VL 도메인을 보유하는 CyCAT 폴리펩티드의 서열(표 5에 따름)

CyCAT 폴리펩티드 [Fab트라스투주암-HC]- 항-CD3-VL]	SEQ ID NO:	[aa]
CyCAT_MAB-1_1_VL	63	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGS SSNIGSNYYVYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTV LGQ
CyCAT_MAB-1_2_VL	64	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGS SSNIGSNYYVYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTV LGQ
CyCAT_MAB-1_3_VL	65	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGS SSNIGINYYVYQQLPGTAPKLLIYRNNIRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVL GQ
CyCAT_MAB-1_4_VL	66	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGS SSNIGINYYVYQQLPGTAPKLLIYRNNKRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVL GQ
CyCAT_MAB-1_5_VL	67	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS

[0860]

CyCAT 폴리펩티드 [Fab드라스투주입-HC]- 항-CD3-VL]	SEQ ID NO:	[aa]
		LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPASAGTPGQRTVISCSSGS SSNIGANYVYVYQQLPGTAPKLLIYRNKKRPSGVPDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTV LGQ
CyCAT_MAB-1_6_VL	68	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPASAGTPGQRTVISCSSGS SSNIGINYVYVYQQLPGTAPKLLIYRNKQRPSPGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVL GQ
CyCAT_MAB-1_7_VL	69	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPASAGTPGQRTVISCSSGS SSNIGQTYVYVYQQLPGTAPKLLIYRNSQRPSGVPDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTV LGQ
CyCAT_MAB-1_8_VL	70	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPASAGTPGQRTVISCSSGS SSNIGINYVYVYQQLPGTAPKLLIYRNHIRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVL GQ
CyCAT_MAB-1_9_VL	71	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPASAGTPGQRTVISCSSGS SSNIGANYVYVYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTV LGQ
CyCAT_MAB-1_10_VL	72	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPASAGTPGQRTVISCSSGS SSNIGINYVYVYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVL GQ
CyCAT_MAB-1_11_VL	73	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPASAGTPGQRTVISCSSGS

[0861]

CyCAT 플리펩티드 [Fab트라스투주입-HC]- 항-CD3-VL]	SEQ ID NO:	[aa]
		SSNIGANYVYVYQQLPGTAPKLLIYRNKQRP SGV PDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTV LGQ
CyCAT_MAB-1_12_VL	74	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGS SSNIGINYVYVYQQLPGTAPKLLIYRNTQRP SGV PDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVL GQ
CyCAT_MAB-1_13_VL	75	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGS SSNIGKNYVYVYQQLPGTAPKLLIYRNYQRP SGV PDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTV LGQ
CyCAT_MAB-1_14_VL	76	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGS SSNIGSNYVYVYQQLPGTAPKLLIYRNNQRP SGV PDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTV LGQ
CyCAT_MAB-1_15_VL	77	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGS SSNIGQTYVYVYQQLPGTAPKLLIYRNTQRP SGV PDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTV LGQ
CyCAT_MAB-1_16_VL	78	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGS SSNIGINYVYVYQQLPGTAPKLLIYRNNKRP SGV PDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVL GQ
CyCAT_MAB-1_17_VL	79	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGS SSNIGINYVYVYQQLPGTAPKLLIYRNHIRP SGV PDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVL GQ

[0862]

CyCAT 플리펩티드 [Fab트라스투주입-HC]- 항-CD3-VL]	SEQ ID NO:	[aa]
CyCAT_MAB-1_18_VL	80	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGS SSNIGANYVYVYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTV LGQ
CyCAT_MAB-1_19_VL	81	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGS SSNIGINYVYVYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVL GQ
CyCAT_MAB-1_20_VL	82	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGS SSNIGANYVYVYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTV LGQ
CyCAT_MAB-1_21_VL	83	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGS SSNIGINYVYVYQQLPGTAPKLLIYRNTQRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVL GQ
CyCAT_MAB-1_22_VL	84	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGS SSNIGQTYVYVYQQLPGTAPKLLIYRNTQRPSGVPDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTV LGQ
CyCAT_MAB-1_23_VL	85	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPG KGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCGQPSGQSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGS SSNIGINYVYVYQQLPGTAPKLLIYRNNIRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVL GQ
트라스투주입의 Fab-경쇄(VL-CL)	86	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQDVNTAVAWFQQKPKG APKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSIVFIPPSDEQLKSGT ASVVCLLNMFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD

CyCAT 플리펩티드 [Fab트라스투주입-HC]- 항-CD3-VL]	SEQ ID NO:	[aa]
		STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0863]

[0864]

[0865]

[표 7]

[0866] MAB-1의 개선된 VH 도메인을 보유하는 CyCAT 폴리펩티드의 서열(표 4에 따름)

CyCAT 폴리펩티드 [Fab-트라스투주맵- HC]-항-CD3-VL]	SEQ ID NO:	[aa]
CyCAT_MAB-1_1_VH	87	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQ APGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGQPSGEVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMWVRQAP GKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGT LTVSS
CyCAT_MAB-1_24_VH	88	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQ APGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGQPSGEVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHYMTWVRQAPG KGLEWVANIDYEGTRTYAESVKGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGT LTVSS
CyCAT_MAB-1_25_VH	89	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQ APGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGQPSGEVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSYMSWVRQAPG KGLEWVANIDYQSQHAYYAESVKGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGT LTVSS
트라스투주맵의 Fab-경쇄(VL-CL)	86	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVNTAVAWFQQK PGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFLTISLQ EDFATYYCQHYHTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGN SQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQLGLSSPVTKSFNRGEC

[0867]

[0868] [표 8]

[0869] CyCAT 폴리펩티드에 혼입된 개선된 CD3 특이적 VH 및 VL 도메인의 조합(트라스투주맵의 Fab 경쇄는 CyCAT 폴리펩티드에 대해 표시되지 않음)

CyCAT	쌍을 이룬 CyCAT 폴리펩티드 [Fab_트라스투주맙_HC]- 링커-[CD3-VL] x [Fab_트라스투주맙_HC]- 링커-[CD3-VH]	SEQ ID NO:	새로운 항-CD3 항체		
			CD3 VL	SEQ ID NO:	항-CD3
			CD3 VH		
CYCAT-7	CyCAT_MAB-1_2_VL	64	MAB-1_2_VL	17	MAB-7
	CyCAT_MAB-1_25_VH	89	MAB-1_25_VH	14	
CYCAT-8	CyCAT_MAB-1_2_VL	64	MAB-1_2_VL	17	MAB-8
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15	
CYCAT-9	CyCAT_MAB-1_3_VL	65	MAB-1_3_VL	18	MAB-9
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15	
CYCAT-10	CyCAT_MAB-1_4_VL	66	MAB-1_4_VL	19	MAB-10
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15	
CYCAT-11	CyCAT_MAB-1_8_VL	70	MAB-1_8_VL	23	MAB-11
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15	
CYCAT-12	CyCAT_MAB-1_9_VL	71	MAB-1_9_VL	24	MAB-12
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15	
CYCAT-13	CyCAT_MAB-1_10_VL	72	MAB-1_10_VL	25	MAB-13
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15	
CYCAT-14	CyCAT_MAB-1_11_VL	73	MAB-1_11_VL	26	MAB-14
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15	
CYCAT-15	CyCAT_MAB-1_12_VL	74	MAB-1_12_VL	27	MAB-15
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15	
CYCAT-16	CyCAT_MAB-1_14_VL	76	MAB-1_14_VL	29	MAB-16
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15	
CYCAT-17	CyCAT_MAB-1_3_VL	65	MAB-1_3_VL	18	MAB-17
	CyCAT_MAB-1_25_VH	89	MAB-1_25_VH	14	
CYCAT-18	CyCAT_MAB-1_12_VL	74	MAB-1_12_VL	27	MAB-18
	CyCAT_MAB-1_25_VH	89	MAB-1_25_VH	14	
CYCAT-19	CyCAT_MAB-1_14_VL	76	MAB-1_14_VL	29	MAB-19
	CyCAT_MAB-1_25_VH	89	MAB-1_25_VH	14	

[0870]

[0871]

[0872]

[표 9]

CyCAT 폴리펩티드에 혼입된 추가로 개선된 CD3 특이적 VH 및 VL 도메인 도메인의 추가적 조합

CyCAT	쌍을 이룬 CyCAT 폴리펩티드 [Fab_트라스투주맙_HC]- 링커-[CD3-VL] x [Fab_트라스투주맙_HC]- 링커-[CD3-VH]	SEQ ID NO:	새로운 항-CD3 항체		
			CD3_VL	SEQ ID NO:	항-CD3
			CD3_VH		
CYCAT-20	CyCAT_MAB-1_16_VL	78	MAB-1_16_VL	31	MAB-20
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15	
CYCAT-21	CyCAT_MAB-1_17_VL	79	MAB-1_17_VL	32	MAB-21
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15	

[0873]

CyCAT	쌍을 이룬 CyCAT 폴리펩티드 [Fab_트라스투주맙_HC]- 링커-[CD3-VL] x [Fab_트라스투주맙_HC]- 링커-[CD3-VH]	SEQ ID NO:	새로운 항-CD3 항체		
			CD3_VL	SEQ ID NO:	항-CD3
			CD3_VH		
CYCAT-22	CyCAT_MAB-1_18_VL	80	MAB-1_18_VL	33	MAB-22
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15	
CYCAT-23	CyCAT_MAB-1_19_VL	81	MAB-1_19_VL	34	MAB-23
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15	
CYCAT-24	CyCAT_MAB-1_20_VL	82	MAB-1_20_VL	35	MAB-24
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15	
CYCAT-25	CyCAT_MAB-1_21_VL	83	MAB-1_21_VL	36	MAB-25
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15	
CYCAT-26	CyCAT_MAB-1_22_VL	84	MAB-1_22_VL	37	MAB-26
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15	
CYCAT-27	CyCAT_MAB-1_23_VL	85	MAB-1_23_VL	38	MAB-27
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15	

[0874]

[0875]

[0876]

[표 10]

본 발명에 따른 새로운 개선된 인간 CD3 특이적 인간 항체

항-CD3 항체	VH / VL 도메인	SEQ ID NO:	[aa]
MAB-7	MAB-1_2_VL	17	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIGSNVYVYQQL PGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRS EDEADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	MAB1_25_VH	14	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSYMSWVRQ APGKGLEWVANIDYQSQHAYYAESVKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGT LVTVSS
MAB-8	MAB-1_2_VL	17	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIGSNVYVYQQL PGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRS EDEADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	MAB-1_24_VH	15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHYMTWVRQ APGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGT LVTVSS
MAB-9	MAB-1_3_VL	18	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIGINVYVYQQLP GTAPKLLIYRNNIRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSE EADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	MAB-1_24_VH	15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHYMTWVRQ APGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGT LVTVSS
MAB-10	MAB-1_4_VL	19	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIGINVYVYQQLP GTAPKLLIYRNNKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSE DEADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	MAB-1_24_VH	15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHYMTWVRQ APGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGT LVTVSS

[0877]

항-CD3 항체	VH / VL 도메인	SEQ ID NO:	[aa]
MAB-11	MAB-1_8_VL	23	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSSNIGINYVYVYQQLP GTAPKLLIYRNHIRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSED EADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	MAB-1_24_VH	15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHYMTWVRQ APGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGLTV TVSS
MAB-12	MAB-1_8_VL	24	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSSNIGANYVYVYQQLP PGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRS EADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	MAB-1_24_VH	15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHYMTWVRQ APGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGLTV TVSS
MAB-13	MAB-1_10_VL	25	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSSNIGINYVYVYQQLP GTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSE DEADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	MAB-1_24_VH	15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHYMTWVRQ APGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGLTV TVSS
MAB-14	MAB-1_11_VL	26	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSSNIGANYVYVYQQLP PGTAPKLLIYRNKQRPSPGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRS EADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	MAB-1_24_VH	15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHYMTWVRQ APGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGLTV TVSS
MAB-15	MAB-1_12_VL	27	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSSNIGINYVYVYQQLP GTAPKLLIYRNTQRPSPGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSE DEADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	MAB-1_24_VH	15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHYMTWVRQ APGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGLTV TVSS
MAB-16	MAB-1_14_VL	29	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSSNIGINSYVYVYQQLP GTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRS EADYYCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVLGQ
	MAB-1_24_VH	15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHYMTWVRQ APGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGLTV TVSS
MAB-17	MAB-1_3_VL	18	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSSNIGINYVYVYQQLP GTAPKLLIYRNNIRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSED EADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	MAB-1_25_VH	14	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSYMSWVRQ APGKGLEWVANIDYQSQHAYYAESVKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGLT VTVSS
MAB-18	MAB-1_12_VL	27	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSSNIGINYVYVYQQLP GTAPKLLIYRNTQRPSPGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSE DEADYYCAAWDRHSHGAVFGGGTKLTVLGQ
	MAB-1_25_VH	14	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSYMSWVRQ APGKGLEWVANIDYQSQHAYYAESVKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGLT VTVSS

[0878]

항-CD3 형체	VH / VL 도메인	SEQ ID NO:	[aa]
MAB-19	MAB-1_14_VL	29	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGSNYVYVYQQQL PGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRS EDEADYYCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVLGQ
	MAB-1_25_VH	14	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSYMSWVRQ APGKGLEWVANIDYQSQHAYYAESVKGRFTISRDNKNSL YMQMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGLT TVSS
MAB-20	MAB-1_16_VL	31	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGINIVYVYVYQQLP GTAPKLLIYRNNKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSE DEADYYCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVLGQ
	MAB-1_24_VH	15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHYMTWVRQ APGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGLTV TVSS
MAB-21	MAB-1_17_VL	32	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGINIVYVYVYQQLP GTAPKLLIYRNHIRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSED EADYYCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVLGQ
	MAB-1_24_VH	15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHYMTWVRQ APGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGLTV TVSS
MAB-22	MAB-1_18_VL	33	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGANIVYVYVYQQQL PGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRS EDEADYYCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVLGQ
	MAB-1_24_VH	15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHYMTWVRQ APGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGLTV TVSS
MAB-23	MAB-1_19_VL	34	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGINIVYVYVYQQLP GTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSE DEADYYCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVLGQ
	MAB-1_24_VH	15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHYMTWVRQ APGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGLTV TVSS
MAB-24	MAB-1_20_VL	35	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGANIVYVYVYQQQL PGTAPKLLIYRNKQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRS EDEADYYCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVLGQ
	MAB-1_24_VH	15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHYMTWVRQ APGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGLTV TVSS
MAB-25	MAB-1_21_VL	36	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGINIVYVYVYQQLP GTAPKLLIYRNTQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSE DEADYYCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVLGQ
	MAB-1_24_VH	15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHYMTWVRQ APGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGLTV TVSS
MAB-26	MAB-1_22_VL	37	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGQTYVYVYVYQQQL PGTAPKLLIYRNTQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRS EDEADYYCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVLGQ
	MAB-1_24_VH	15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHYMTWVRQ APGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGLTV TVSS

[0879]

항-CD3 형체	VH / VL 도메인	SEQ ID NO:	[aa]
MAB-27	MAB-1_23_VL	38	QSVLTQPPSASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGINIVYVYVYQQLP GTAPKLLIYRNNIRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSED EADYYCAGWDRRLHGAVFGGGTKLTVLGQ
	MAB-1_24_VH	15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHYMTWVRQ APGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARGYSAEFAHRSGLDVWGQGLTV TVSS

[0880]

[0881]

작업예

[0882]

실시예 1: 항원 생성 및 품질 관리

[0883]

인간 CD3 앵글론 및 시노물구스 원숭이 CD3 앵글론의 아미노산 서열은 사내에서(in-house) 또는 외부 서비스 공
급자에 의해 공개적으로 이용 가능한 출처(예를 들어, Uniprot)로부터 검색되었고, 검증되었고, 생산되었다.

[0884]

항원

[0885]

초기의 패닝(panning) 및 스크리닝 및 이후의 결합 연구를 위한 항원으로서, 인간 및 시노몰구스 CD3 엡실론의 N-말단 세포외 영역을 커버하는 선형 펩티드뿐만 아니라 인간 CD3 엡실론 및 인간 CD3 델타의 융합 단백질을 사용하였다. 펩티드는 화학적으로 합성하거나 재조합적으로 생산하였다. 화학적으로 합성된 펩티드는 비오틴 태그로 합성하고, RP-HPLC 정제하고, 동결건조된 물질로서 전달하였다. 동결건조된 펩티드는 -80°C에서 보관하였다.

[0886]

재조합 항원

[0887]

세포주

[0888]

HEK293-6E 세포주는 캐나다 국립 연구 위원회(NRC)에 의해 개발되었다. HEK293-6E 세포를 37°C 및 6% CO2에서 가슴 CO2 인큐베이터 내 Freestyle F17 배지(Thermo Scientific)에서 유지하였다. HKB11(부모 클론: 미국 특허 제6,136,599호. J. Biomed. Sci. 2002; 9:631-638)은 HEK293 인간 배아 신장 및 2B8 Burkitt 림프종 세포의 융합으로 생성된 인간 하이브리드 세포주이다. HKB11 #52 세포를 37°C 및 6% CO2에서 가슴 CO2 인큐베이터 내 1% FCS를 함유하는 MAC1.0 배지에서 유지하였다.

[0889]

재조합 항원 생산

[0890]

HKB11#52 또는 HEK293-6E 세포를 제조업자의 지침에 따라 상업적으로 입수 가능한 형질감염 시약으로 접종한 후 1일째에 일시적으로 형질감염시켰다. 세포를 3일 동안 배양하였고, 컨디셔닝된 세포 배양 상청액을 원심분리에 이어 멸균 여과(0.22 µm 필터)하여 수확하였다. 안정적으로 형질감염된 HKB11#52 풀(pool)은 세포를 형질감염 시킨 후 800 µg/mL G418(Thermo Scientific)을 이용하여 선별함으로써 생성하였다. 안정한 풀로부터의 항원 발현은 접종 후 4일 동안 수행하였다.

[0891]

CD3 FLAG-chLys-Avi 태그 항원

[0892]

인간 또는 시노몰구스 원숭이 CD3 엡실론의 N-말단 세포외 영역(ECD) 또는 친연 리더 서열을 포함하는 CD3 델타 ECD와 CD3 엡실론 ECD의 융합 단백질을 인코딩하는 DNA를 C-말단 FLAG-chLys-Avi-태그와 함께 인프레임으로 pcDNA3.1(Thermo Fisher) 기반의 변형된 발현 벡터인 pMAX 발현 벡터에 클로닝하였다. 자체 제작한 MOR003207 컬럼을 사용하여 항체 친화성 크로마토그래피에 의해 항원을 정제하였다. 결합 및 세척 후 단백질을 0.1 M 글리신(pH 3.0)으로 용출시켰다. 모든 친화성 크로마토그래피 단계는 **ÄKTA** Express(GE Healthcare) 크로마토그래피 시스템을 사용하여 수행하였다. 이어서 샘플을 중화(3 M Tris pH 8 사용)하였고, PD10 컬럼(GE Healthcare)을 사용하여 PBS로 완충액 교환하고 멸균 여과(0.2 µm 공극 크기)하였다.

[0893]

CD3 Fc-태그 항원

[0894]

친연 리더 서열을 포함하는 인간 또는 시노몰구스 원숭이 CD3 엡실론의 N-말단 서열을 인코딩하는 DNA를 C-말단 인간 IgG Fc-태그와 함께 인프레임으로 pcDNA3.1(Thermo Fisher) 기반의 변형된 발현 벡터인 pMAX 발현 벡터에 클로닝하였다. HiTrap MabSelect SuRe 컬럼(GE Healthcare)을 사용하여 단백질을 A 크로마토그래피에 의해 항원을 정제하였다. 결합 및 세척 후 단백질을 100 mM 글리신 pH 3.0으로 용출시켰다. 모든 친화성 크로마토그래피 단계는 **ÄKTA** Express(GE Healthcare) 크로마토그래피 시스템을 사용하여 수행하였다. 이어서 샘플을 중화(3 M Tris pH 8 사용)하였고, PD10 컬럼(GE Healthcare)을 사용하여 PBS로 완충액 교환하고 멸균 여과(0.2 µm 공극 크기)하였다. CD3 항원의 비오틴화는 BirA 키트(Avidity)를 사용한 비오틴화에 이어 Superdex 200 컬럼(GE Healthcare)을 사용한 분취 SEC에 의해 수행하였다. 단백질 농도는 UV-분광광도계에 의해 결정하였다. 샘플의 품질은 변성, 환원 또는 비환원 SDS-PAGE, 스트렙타비딘-이동 검정(Streptavidin-Shift Assay), HP-SEC 및 DLS에 의해 분석하였다.

[0895]

[표 11]

[0896] 생산 또는 합성된 CD3 항원의 서열(신호 서열 없음).

CD3 항원	SEQ ID NO:	[aa]
성숙 인간 CD3e (22-41)-bio(합성 펩티드)	3	Pyr-DGNEEMGGITQTPYKVSIS-비오틴
성숙 시노물구스 CD3e(22-41)-bio(합성 펩티드)	4	Pyr-DGNEEMGSITQTPYQVSIS-비오틴
성숙 인간 CD3e(1-49)_Fc2(K105-K330)	5	QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCDIKHTCPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV

[0897]

CD3 항원	SEQ ID NO:	[aa]
		LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
성숙 시노 CD3e(1-49)_Fc2(K105-K330)	6	QDGNEEMGSITQTPYQVSISGTTVILTCDIKHTCPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
성숙 인간 CD3e(1-118)_FLAG-chLys_Avi	7	QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILW QHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYV CYPRGSKPEDANFYLYLRARVDIDYKDDDDKIEGRMDK VFGRCELAAAMKRHGLDNYRGYSLGNWVCAAKFESN FNTQATNRNTDGS TDY GILQINSRWWCNDGRTPGSRN LCNIPCSALLSSDITASVNC AKKIVSDGNGMNAWVAWR NRCKGTDVQAWIRGCR LVNSRGLNDIFEAKIEWHE
성숙 인간 CD3e(1-118)_FLAG-chLys_Avi-bio	8	QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILW QHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYV CYPRGSKPEDANFYLYLRARVDIDYKDDDDKIEGRMDK VFGRCELAAAMKRHGLDNYRGYSLGNWVCAAKFESN FNTQATNRNTDGS TDY GILQINSRWWCNDGRTPGSRN LCNIPCSALLSSDITASVNC AKKIVSDGNGMNAWVAWR NRCKGTDVQAWIRGCR LVNSRGLNDIFEAKIEWHE- 비오틴
성숙 인간 CD3e(1-118)-GS-PAS-CD3d(22-92)_FLAG-chLys_Avi-bio	9	QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILW QHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYV CYPRGSKPEDANFYLYLRARVGGGGSGGGSGGGGS ASPAAFKIPIELED R V F V N C N T S I T W V E G T V G T L L S D I T R L D L G K R I L D P R G I Y R C N G T D I Y K D K E S T V Q V H Y R M D I D Y K D D D D K I E G R M D K V F G R C E L A A A M K R H G L D N Y R G Y S L G N W V C A A K F E S N F N T Q A T N R N T D G S T D Y G I L Q I N S R W W C N D G R T P G S R N L C N I P C S A L L S S D I T A S V N C A K K I V S D G N G M N A W V A W R N R C K G T D V Q A W I R G C R L V N S R G L N D I F E A Q K I E W H E - 비오틴
성숙 시노 CD3e(1-109)-GS-PAS-CD3d(22-92)_FLAG_chLys_Avi	10	QDGNEEMGSITQTPYQVSISGTTVILTCSQLGSEAQW QHNGKNKEDSGDRLFLPEFSEMEQSGYYVCYPRGSN PEDASHHLYLKARVIDYKGGGGSGGGSGGGGSASP AAFKIPVEELED R V F V K C N T S V T W V E G T V G T L L T N N T R L D L G K R I L D P R G I Y R C N G T D I Y K D K E S A V Q V H Y R M D I D Y K D D D D K I E G R M D K V F G R C E L A A A M K R H G L D N Y R G Y S L G N W V C A A K F E S N F N T Q A T N R N T D G S T D Y G I L Q I N S R W W C N D G R T P G S R N L C N I P C S A L L S S D I T A S V N C A K K I V S D G N G M N A W V A W R N R C K G T D V Q A W I R G C R L V N S R G L N D I F E A Q K I E W H E
성숙 시노 CD3e(1-109)-GS-PAS-CD3d(22-92)_FLAG_chLys_Avi-bio	11	QDGNEEMGSITQTPYQVSISGTTVILTCSQLGSEAQW QHNGKNKEDSGDRLFLPEFSEMEQSGYYVCYPRGSN PEDASHHLYLKARVIDYKGGGGSGGGSGGGGSASP AAFKIPVEELED R V F V K C N T S V T W V E G T V G T L L T N N T R L D L G K R I L D P R G I Y R C N G T D I Y K D K E S A V Q V H Y R M D I D Y K D D D D K I E G R M D K V F G R C E L A A A M K R H G L D N Y R G Y S L G N W V C A A K F E S N F N T Q A T N R N T D G S T D Y G I L Q I N S R W W C N D G R T P G S R N L C N I P C S A L L S S D I T A S V N C A K K I V S D G N G M N A W V A W R N R C K G T D V Q A W I R G C R L V N S R G L N D I F E A Q K I E W H E - 비오틴

[0898]

CD3 항원	SEQ ID NO:	[aa]
성숙 시노 CD3e(1-108)_FLAG-chLys_Avi	104	QDGNEEMGSITQTPYQVSISGTTVILTCSQLGSEAQW QHNGKNKEDSGDRLFLPEFSEMEQSGYYVCYPRGSN PEDASHHLYLKARVIDYKDDDDKIEGRMDKVFGRCEL AAAMKRHGLDNYRGYSLGNWVCAAKFESNFNTQATN RNTDGS TDY GILQINSRWWCNDGRTPGSRNLCNIPCS ALLSSDITASVNC AKKIVSDGNGMNAWVAWRNRCKGT DVQAWIRGCR LVNSRGLNDIFEAKIEWHE

[0899]

- [0900] **실시예 2: MorphoSys Ylanthia[®] 라이브러리로부터 인간 및 시노물구스 CD3 엡실론에 결합하는 완전한 인간 항체의 생성**
- [0901] 항체 생성을 위해, MorphoSys Ylanthia[®] 라이브러리를 사용하여 인간 및 시노물구스 CD3에 대한 Fab 단편을 선택하였다. MorphoSys Ylanthia[®] 라이브러리(문헌[Tiller et al. mAbs 5:3, 1-26; May/June (2013)] 및 미국 특허 제8,728,981호)는 상업적으로 입수 가능한 파지미드 라이브러리이며 파지 표면 상에서 Fab를 디스플레이하기 위해 CysDisplay[®] 기술을 이용한다(Lohning et al., WO2001/05950).
- [0902] 인간/시노물구스 CD3 교차-반응성 항체를 식별하기 위해 다양한 패닝 전략을 수행하였다. 이로써 CD3 엡실론의 N-말단 세포의 영역을 나타내는 상이한 합성 및 재조합 인간 및 시노물구스 CD3 엡실론 항원을 사용하였다. 이 영역은 인간/시노물구스 CD3 엡실론 교차-반응성의 종래 기술 항체인 SP34에 의해 인식되는 결합 영역에 정렬된다. CD3 특이적 항체를 식별하기 위해, 중 교차-반응성 항체를 선택하기 위해 상술한 바와 같이 인간 및 시노물구스 CD3 항원 물질을 사용하여 용액 및 반-용액 기반 패닝 전략을 수행하였다. 각각의 수행된 패닝은 적어도 3회의 개별 선택으로 구성되었다.
- [0903] 인간/시노물구스 CD3 교차-반응성 항체의 식별은 매우 난해한 것으로 판명되었으며, 부모 항체 MAB-1이 재조합 인간 및 시노물구스 CD3 엡실론에 대한 특이적 결합뿐만 아니라 인간 및 시노물구스 PBMC에 대한 세포 결합을 드러내는 유일한 클론이었다(도 2 참조). 놀랍게도, MAB-1은 본원에 기재된 다중특이적 CyCAT 포맷에 사용되기 위해 적합한 것으로 밝혀졌다.
- [0904] MAB-1은, 인간 및 시노물구스 CD3에 대한 친화성 및 특이성을 추가로 증가시키고 기능적 활성을 개선하기 위해 상기 기재된 가용성 CD3 엡실론 항원 및/또는 인간 CD3의 내인성 발현이 있는 Jurkat 세포를 사용하여, 가변 중쇄(VH)의 HCDR1+2 친화성 성숙 및 가변 경쇄(VL)의 LCDR3 친화성 성숙을 거쳤다.
- [0905] 따라서 수백 개의 클론을 친화성에 대해 스크리닝하였다. 기능성은, 예를 들어, 다음을 포함하는 시험관내 검정에서 엄격하게 테스트되었다.
- [0906] ● HER2 x CD3 이중특이적 항체 작제물에서 CD3의 내인성 발현이 있는 인간 T-세포 및 Jurkat 세포 및 CD3 발현이 없는 J.RT-T3.5 세포에 대한 결합.
- [0907] ● HER2 x CD3 이중특이적 항체 작제물에서 기능적 NFAT 리포터 유전자 검정
- [0908] ● HER2 x CD3 이중특이적 작제물로서의 기능적 세포독성 검정
- [0909] 이들 연구 중에서, MAB-1의 7개의 가장 유망한 친화성 성숙된 변이체를 CyCAT 포맷에서 적절하게 추가로 특성화하였다.
- [0910] **실시예 3: CyCAT 포맷에 적합한 개선된 완전한 인간 CD3 특이적 항체의 식별**
- [0911] CyCAT 포맷에 사용될 새롭게 식별된 친화성 성숙 CD3 특이적 인간 항체의 적합성을 결정하기 위해 부모 MAB-1 또는 이의 친화성 성숙된 변이체의 VH 및 VL 도메인뿐만 아니라 특정의 CD3 특이적 참조 종래 기술 항체를 CyCAT 포맷의 폴리펩티드 세트에 클로닝하였다.
- [0912] 본원에 예시된 바와 같이, CyCAT 포맷의 2개의 폴리펩티드 세트 내의 각각의 폴리펩티드는 암 표적 HER2에 대해 특이성을 갖는 항체 Fab 단편 및 관심 항-CD3 항체의 VL 또는 VH 도메인으로 구성된다. Fab 부분 및 VL 또는 VH 도메인 사이의 융합은 각각 Fab 중쇄의 C-말단과 CD3 특이적 VH 또는 VL 도메인의 N-말단 사이의 짧은 펩티드 링커에 의해 달성된다.
- [0913] HER2 결합의 경우, 문헌[Baselga et al. 1998, Cancer Res 58(13): 2825-2831]에 기재된 "트라스투주맵"(HERCEPTIN[®])으로부터의 VH 및 VL 도메인을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 사용하였다. 트라스투주맵 및 이의 제조 방법은 US 5,821,337에 기재되어 있다.
- [0914] 본원에 기재된 실시예에 따라 제조된 개선된 CD3 특이적 VH 또는 VL 도메인을 보유하는 생산된 CyCAT 폴리펩티드의 단백질 서열에 대한 요약은 표 6 및 표 7에 제시되어 있다.
- [0915] 유전자 합성
- [0916] 모든 핵산 서열 또는 원하는 유전자 절편은 적절한 주형을 사용하여 PCR에 의해 생성하거나 사내에서 또는 외부 공급자에 의해 적절한 플랭킹 영역(예를 들어, 적합한 제한 효소 인식 부위, 링커 서열)이 있는 선형 DNA 단편

으로서 유전자 합성하였다. 단일 제한 엔도뉴클레아제 절단 부위에 의해 플랭킹된 핵산 서열 또는 유전자 절편을 표준 분자 생물학 방법을 사용하여 각각의 포유동물 발현 벡터에 클로닝하였다. 포유동물 발현 벡터에 사용하기 위한 경우, 모든 작제물은 진핵 세포에서 분비를 위해 단백질을 표적화하는 리더 펩티드를 코딩하는 5'-단부 DNA 서열로 설계하였다. 서브클로닝된 유전자 단편의 DNA 서열은 이중 가닥 시퀀싱에 의해 DNA로 확인하였다.

[0917] **실시예 4: CyCAT 폴리펩티드의 재조합 생산**

[0918] CyCAT 폴리펩티드의 발현을 위해, 기하급수적으로 성장하는 진핵 HEK293-6E 세포를 CyCAT 폴리펩티드의 모든 성분을 인코딩하는 포유동물 발현 벡터로 형질감염시켜 관심 CD3 항체의 VH 또는 VL 도메인에 융합된 트라스투주맙의 Fab 중쇄 및 트라스투주맙의 Fab 경쇄를 각각 포함하는 폴리펩티드의 1:1 이중이량체를 생성하였다.

[0919] 세포 배양 상청액은 형질감염 후 6일차에 수확하였고 항-CH1 친화성 크로마토그래피(Capture Select IgG-CH1 또는 CH1-XL | ThermoFisher scientific)를 거꼴다. 1x 둘베코 PBS(pH 7.2 | Invitrogen)로 완충액 교환을 수행하고 샘플을 멸균 여과(0.2 µm 공극 크기)하였다. 단백질 농도는 UV-분광광도계에 의해 결정하고 작제물의 순도는 CE-SDS(LabChip GX Touch | Perkin Elmer | USA)를 사용하여 변성, 환원 및 비환원 조건 하에 분석하였다. UHP-SEC를 수행하여 천연 상태의 쌍을 이루지 않은 개별 CyCAT 폴리펩티드 제제를 분석하였다.

[0920] **결과:**

[0921] 3개의 CD3 특이적 종래 기술 항체(Ref-MAB-1, Ref-MAB-2, Ref-MAB-3)의 VH 및 VL 도메인을 CyCAT 폴리펩티드로서 생산하였다. Ref-MAB-2, Ref-MAB-3은 SP34 기반의 종래 기술 항체이며 시노물구스 CD3에 교차-반응적이다. Ref-MAB-2는 W02008/119567에서 최초 기재되었으며, Ref-MAB-3은 W02019/034580에서 최초 기재되었다. Ref-MAB-1은 CD3에서 별개의 에피토프에 결합하고 시노물구스 CD3에 교차-반응성적이지 않다.

[0922] 또한 새롭게 식별된 부모 완전한 인간 항체 MAB-1의 VH 및 VL 도메인뿐만 아니라 MAB-1의 7개의 친화성 성숙 가변 도메인을 CyCAT 폴리펩티드로서 생산하였다.

[0923] 포유동물 생산 CyCAT 폴리펩티드의 품질 관리 결과는 표 12에 요약되어 있다. 이 데이터는 CyCAT 폴리펩티드의 강력한 CD3 특이적 항체 가변 도메인 의존적 생산능을 드러낸다. 일반적으로, 쌍을 이루지 않은 CD3 특이적 VH 도메인을 보유하는 폴리펩티드는 (쌍을 이루지 않은) CD3 특이적 VL 도메인을 보유하는 폴리펩티드와 비교할 때 응집되기 쉬운 것으로 나타났다.

[0924] 전반적으로, 종래 기술 참조 항체(Ref-MAB-1, Ref-MAB-2, Ref-MAB-3)의 CD3 특이적 VH 도메인을 보유하는 CyCAT 폴리펩티드는 단량체 함량 및 순도 측면에서 불량한 생산능을 드러냈다. 놀랍게도, 새롭게 식별된 부모 CD3 특이적 인간 항체 MAB-1의 두 가변 도메인 모두를 허용 가능한 수율(데이터는 표시되지 않음), 단량체 함량 및 순도(표 12 참조)의 쌍을 이루지 않은 CyCAT 폴리펩티드로서 생산할 수 있었다. 그러나 MAB-1의 친화성 성숙된 VH 도메인(MAB-2의 VH 및 MAB-3의 VH)을 각각 보유하는 2개의 생산된 폴리펩티드는 생산에 실패하였으나, MAB-1의 다른 친화성 성숙된 VH 도메인(MAB-4, MAB-5, MAB-6 및 MAB-1_25의 VH) 또는 MAB-1의 친화성 성숙된 VL 도메인(MAB-1_2의 VL)을 보유하는 5개의 폴리펩티드를 허용 가능한 방식으로 생산할 수 있었다.

[0925] 이러한 결과는 실제로 CyCAT 포맷으로 생산될 수 있는 적합한 CD3 특이적 가변 도메인 쌍을 찾을 시의 어려움을 나타낸다.

[0926] [표 12]

[0927] 생산 후 품질 관리 요약: 생산된 CyCAT 폴리펩티드의 단량체 함량 및 불순물

항체	출처	CyCAT 폴리펩티드 [Fab_트라스투주맵- CD3-VL] 또는 [Fab_트라스투주맵- CD3-VH]	쌍을 이루지 않은 CD3 VH 또는 VL	SEC 단량체 함량 [%]	SEC 고분자량 불순물 [%]	SEC 저분자량 불순물 [%]
Ref-MAB-1	종래 기술	CyCAT_Ref-MAB-1_VL	VL	89,3	10,6	0,2
		CyCAT_Ref-MAB-1_VH	VH	78,9	10,4	10,7
Ref-MAB-2	종래 기술	CyCAT_Ref-MAB-2_VL	VL	87,9	12,1	0,0
		CyCAT_Ref-MAB-2_VH	VH	81,9	11,2	7,0
Ref-MAB-3	종래 기술	CyCAT_Ref-MAB-3_VL	VL	92,4	4,7	3,1
		CyCAT_Ref-MAB-3_VH	VH	88,0	11,4	0,6
MAB-1	부모	CyCAT_MAB-1_VL	VL	95,1	4,4	0,4
		CyCAT_MAB-1_VH	VH	82,9	16,4	0,7
MAB-2	LCDR3 성숙	CyCAT_MAB-2_VL	VL	81,6	10,7	10,7
	HCDR1/2 성숙	CyCAT_MAB-2_VH	VH	<i>nep</i>	<i>nep</i>	<i>nep</i>
MAB-3*	HCDR1/2 성숙	CyCAT_MAB-3_VH	VH	<i>nep</i>	<i>nep</i>	<i>nep</i>
MAB-4*	HCDR1/2 성숙	CyCAT_MAB-4_VH	VH	85,9	9,1	5,1
MAB-5*	HCDR1/2 성숙	CyCAT_MAB-5_VH	VH	80,7	10,3	9,1
MAB-1_25*	HCDR1/2 성숙	CyCAT_MAB-1_25_VH	VH	78,6	19,1	2,3
MAB-6*	HCDR1/2 성숙	CyCAT_MAB-6_VH	VH	78,1	15,2	6,8
MAB-1_2**	LCDR3 성숙	CyCAT_MAB-1_2_VL	VL	96,3	3,3	0,4

[0928] * VH 친화성 성숙된 자손은 부모 항체 MAB-1과 동일한 VL을 공유한다

[0929] ** VL 친화성 성숙된 자손은 부모 항체 MAB-1과 동일한 VH를 공유한다

[0930] *nep* = 평가할 수 없음.

[0931] 이어서 MAB-1로부터 유래된 최적화된 CD3 특이적 가변 도메인을 보유하는 생산된 CyCAT 폴리펩티드를 CD3 특이적 항체의 VH를 보유하는 CyCAT 폴리펩티드와, CD3 특이적 항체의 VL을 보유하는 CyCAT 폴리펩티드를 조합하여 본원의 실시예 10 및 실시예 11에 기재된 세포독성 검정에서 친화성 및 기능적 활성에 대해 추가로 특성화하였다.

[0932] 이들 연구 중에서, MAB-1_25의 친화성 성숙된 VH 도메인(MAB-1_25_VH(SEQ ID NO: 14)) 및 MAB-1_2의 친화성 성숙된 VL 도메인(MAB-1_2_VL(SEQ ID NO: 17))을 포함하는 MAB-7로 명명된 새로운 개선된 인간 CD3 특이적 항체를 식별하였다.

[0933] MAB-7 항체(CyCAT-7)에 대한 기능적 특성의 개요는 표 15(제1행)에 나타나 있으며 MAB-7은 K_D 가 5 nM인 인간 CD3 엡실론에 결합하고 한 자릿수 nM 범위의 IC50 값을 갖는 이중특이적 CyCAT 포맷으로 테스트할 때 SW-480 결합 세포를 발현하는 HER-2의 효율적인 T-세포 사멸을 매개함을 드러낸다.

[0934] **실시예 5: CD3에 특이적인 추가로 개선된 인간 항체의 식별.**

[0935] CyCAT 포맷에서의 친화성, 효능 및 생산능 측면에서 MAB-1 및 MAB-7의 추가로 개선된 인간 CD3 특이적 가변 도메인을 식별하기 위해 다양한 전략을 추구하였다:

[0936] 1. 인간 및 시노몰구스 CD3 항원뿐만 아니라 천연 CD3을 발현하는 Jurkat 세포를 사용한 MAB-7의 가변 경쇄(MAB-1_2_VL)의 추가 LCDR1+2 친화성 성숙.

[0937] 2. 실시예 2에 기재된 제1 친화성 성숙 캠페인으로부터의 완전한 LCDR3 친화성 성숙 아웃풋의 분석을 통한 차세대 시퀀싱(NGS)에 기반하여 부모 항체 MAB-1의 새로운 LCDR3 변이체의 식별.

[0938] 3. 실시예 2에 기재된 제1 친화성 성숙 캠페인으로부터의 완전한 친화성 성숙 아웃풋의 NGS 분석에 기반하여 부모 MAB-1의 새로운 HCDR1+2 변이체의 식별.

- [0940] 이들 연구 중에서, 예를 들어, 이들의 친화성 측면에서 81개의 가장 유망한 클론을 실시예 4에 기재된 바와 같이 쌍을 이루지 않은 CyCAT 폴리펩티드로서 생산하였다.
- [0941] **실시예 6: 실시예 5의 개선된 CD3 특이적 가변 도메인을 보유하는 쌍을 이루지 않은 CyCAT 폴리펩티드의 생산.**
- [0942] 실시예 5의 81개 클론 중에서, 57개의 친화성 성숙된 항체의 가변 도메인을 적어도 MAB-7의 VH 도메인(MAB-1_25_VH; (SEQ ID NO: 14)) 또는 MAB-7의 VL 도메인(MAB-1_2_VL; (SEQ ID NO: 17))을 보유하는 쌍을 이루지 않은 CyCAT 폴리펩티드만큼 우수한, 쌍을 이루지 않은 CyCAT 폴리펩티드로서 성공적으로 생산할 수 있었다. 여기에는 새롭게 식별된 친화성 성숙된 VH 도메인 8개 중 6개만 포함되었다.
- [0943] **결과:**
- [0944] 전반적으로, 생산 데이터는 CD3 특이적 가변 도메인의 CDR 내 더 많은 수의 산성 아미노산이 CyCAT 폴리펩티드의 더 우수한 생산능과 관련이 있음을 드러냈다. 부모 MAB-1의 13개의 개선된 CD3 특이적 VL 도메인(MAB-1_3_VL 내지 MAB-1_15_VL) 및 1개의 개선된 VH 도메인(MAB-1_24_VH)을 보유하는 생산된 CyCAT 폴리펩티드의 품질 관리에 대한 요약은 표 13에 나타나 있다.
- [0945] 이들 폴리펩티드는 높은 수율로 생산될 수 있었으며(데이터는 표시되지 않음) 우수한 단량체 함량 및 순도를 드러냈다.
- [0946] 특히, MAB-1_24의 친화성 성숙된 VH 도메인(MAB-1_24_VH; SEQ ID NO: 15)을 보유하는 CyCAT 폴리펩티드를 약 90%의 높은 단량체 함량으로 생산할 수 있었으며, 이는 단지 80% 범위 내에 있는 이의 부모 항체 MAB-1의 이전에 결정된 단량체 함량과 비교할 때 상당히 증가된 것이다(표 12 참조).
- [0947] MAB-1_24_VH는 신규의 합리적 설계 접근법에 의해 독립적으로 식별하였으며 H-CDR1+2 성숙 후 100개의 고유한 친화성 스크리닝 히트(screening hit)의 서열에 기반하였다. 친화성 성숙된 HCDR1+2 서열의 각 위치에 대한 아미노산 빈도를 차세대 시퀀싱을 통해 분석하였다. 각 위치에 대해 성숙 모듈 디자인과 비교하여 최상의 농축을 나타내는 아미노산 잔기를 선택하였다. 두 개 이상의 아미노산이 유사하게 농축된 경우 산성 아미노산이 선호되었다.
- [0948] [표 13]
- [0949] 추가로 개선된 CD3 특이적 가변 도메인을 보유하는 생산된 CyCAT 폴리펩티드의 품질 관리 요약. 생산된 CyCAT 폴리펩티드의 단량체 함량 및 불순물이 표시된다.

개선된 항-CD3 가변 도메인	SEQ ID NO: CD3 VH/VL	CyCAT 폴리펩티드	SEQ ID NO: CyCAT 폴리펩티드	SEC 단량체 함량 [%]	SEC 고분자량 불순물 [%]	SEC 저분자량 불순물 [%]
MAB-1_3_VL	18	CyCAT_MAB-1_3_VL	65	94,1	5,4	0,6
MAB-1_4_VL	19	CyCAT_MAB-1_4_VL	66	96,0	3,7	0,3
MAB-1_5_VL	20	CyCAT_MAB-1_5_VL	67	90,0	9,7	0,3
MAB-1_6_VL	21	CyCAT_MAB-1_6_VL	68	90,9	8,4	0,7
MAB-1_7_VL	22	CyCAT_MAB-1_7_VL	69	97,1	2,5	0,4
MAB-1_8_VL	23	CyCAT_MAB-1_8_VL	70	95,3	4,2	0,5
MAB-1_9_VL	24	CyCAT_MAB-1_9_VL	71	97,2	2,8	0,0
MAB-1_10_VL	25	CyCAT_MAB-1_10_VL	72	96,9	3,0	0,1
MAB-1_11_VL	26	CyCAT_MAB-1_11_VL	73	95,3	4,0	0,8
MAB-1_12_VL	27	CyCAT_MAB-1_12_VL	74	94,4	5,6	0,0
MAB-1_13_VL	28	CyCAT_MAB-1_13_VL	75	92,2	7,3	0,5
MAB-1_14_VL	29	CyCAT_MAB-1_14_VL	76	94,1	5,9	0,0
MAB-1_15_VL	30	CyCAT_MAB-1_15_VL	77	96,1	3,1	0,8
MAB-1_24_VH	15	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	90,2	9,5	0,3

[0950]

실시예 7: 실시예 5 및 6의 개선된 CD3 특이적 가변 도메인을 보유하는 쌍을 이룬 CyCAT 폴리펩티드의 특성화.

[0951]

실시예 6의 52개의 성공적으로 생산된 CyCAT 폴리펩티드는 이들을 MAB-7의 VH(MAB-1_25_VH(SEQ ID NO: 14)) 또는 MAB-7의 VL(MAB-1_2_VL(SEQ ID NO: 17))을 보유하는 CyCAT 폴리펩티드와 조합하여, 실시예 10에 기재된 친화성 결정 및 실시예 11에 기재된 기능적 테스트를 거쳤다.

[0952]

이들 연구에 의해, 실시예 6의 MAB-1 또는 MAB-7로부터 유래된 13개의 개선되고 가장 바람직한 CD3 특이적 VL 도메인 및 1개의 CD3 특이적 VH 도메인을 식별하였다(표 13에 요약됨).

[0953]

CD3 특이적 VL 및 VH 도메인의 바람직한 조합의 기능적 특성에 대한 개요는 표 15에 요약되어 있으며, 본 개시 내용에 따른 새롭게 식별된 CD3 특이적 항체가 5 nM 이하의 K_D 를 갖는 인간 CD3 앵클론에 결합하고 대부분 나노몰 이하 범위의 IC_{50} 값을 갖는 CyCAT 포맷의 SW-480 결장암 세포의 효율적인 T 세포 사멸을 매개함을 드러낸다.

[0954]

이들 VH/VL 조합 중에서, MAB-7, MAB-8, MAB-9, MAB-12, MAB-13 및 MAB-16을, T-세포 관여 다중특이적 항체 포맷에 사용하기 위한 CD3 특이적 리드(lead) 항체로서 선택하였다.

[0955]

실시예 8: MAB-1 또는 MAB-7의 추가로 개선된 CD3 특이적 가변 도메인을 보유하는 쌍을 이루지 않은 CyCAT 폴리펩티드의 생산.

[0956]

최적화의 최종 단계로서, MAB-7(표 13 참조)의 최상의 LCDR1+2 친화성 성숙된 변이체의 LCDR1+2 서열을 MAB-1_14_VL(SEQ ID NO: 29)의 LCDR3 서열과 조합하여 8개의 교차-클론을 생성하였다. MAB-1_14_VL을, 사용된 친화성 성숙 모듈의 설계와 비교했을 때 LCDR3에서 특정 위치에 있는 특정 아미노산 잔기의 농축을 기반으로 하는 공통 서열로서 실시예 5(넘버링된 목록의 옵션 2)에 기재된 바와 같이 식별하였다. 이어서 CyCAT 폴리펩티드를 실시예 4에 기재된 바와 같이 생산하였다.

[0957]

결과

[0958]

8개 교차-클론의 추가로 개선된 CD3 특이적 VL 도메인을 보유하는 생산된 CyCAT 폴리펩티드의 품질 관리에 대한 요약은 표 14에 나타나 있다. 이들 생산된 폴리펩티드는 표 15의 개선된 CD3 특이적 가변 도메인을 보유하는 폴

[0959]

리펩티드와 비교할 때 생산 후 전반적으로 덜 바람직한 단량체 함량 및 더 높은 정도의 고분자량 불순물을 드러냈다. 따라서, 폴리펩티드는 분취용 크기 배제 크로마토그래피(Prep-SEC)를 거쳤다. Prep-SEC 체계는 표 14에 나타낸 바와 같이 CyCAT 폴리펩티드에 대해 매우 높은 단량체 함량을 초래하였다.

[표 14]

분취용 크기 배제 크로마토그래피 전후에 추가로 개선된 교차-클로닝된 CD3 특이적 가변 경쇄 도메인을 보유하는 생산된 CyCAT 폴리펩티드의 품질 관리 요약. 생산된 CyCAT 폴리펩티드의 단량체 함량 및 불순물이 표시된다.

추가로 개선된 항-CD3 가변 도메인 (X-클론)	SEQ ID NO:	CyCAT 폴리펩티드	SEQ ID NO:	SEC 단량체 함량 [%]*	SEC 고분자량 불순물 [%]	SEC 저분자량 불순물 [%]	폴리싱된 SEC 단량체 함량 [%]*
MAB-1_16_VL	31	CyCAT_MAB-1_16_VL	78	89,8	10,2	0,0	97,0
MAB-1_17_VL	32	CyCAT_MAB-1_17_VL	79	nep*	nep*	nep*	99,0
MAB-1_18_VL	33	CyCAT_MAB-1_18_VL	80	83,7	14,8	1,5	99,7
MAB-1_19_VL	34	CyCAT_MAB-1_19_VL	81	92,4	7,6	0,0	99,0
MAB-1_20_VL	35	CyCAT_MAB-1_20_VL	82	nep*	nep*	nep*	99,2
MAB-1_21_VL	36	CyCAT_MAB-1_21_VL	83	84,9	13,7	1,4	99,4
MAB-1_22_VL	37	CyCAT_MAB-1_22_VL	84	81,3	17,1	1,5	92,9
MAB-1_23_VL	38	CyCAT_MAB-1_23_VL	85	90,1	9,9	0,0	99,2

nep* = 평가할 수 없음

실시예 9: 실시예 8의 개선된 교차-클로닝된 CD3 특이적 가변 경쇄 도메인을 보유하는 쌍을 이룬 CyCAT 폴리펩티드의 특성화.

실시예 8의 생산된 CyCAT 폴리펩티드는 이들을 MAB-7의 VH 도메인(MAB-1_25_VH(SEQ ID NO: 14)) 또는 MAB-1_24의 새롭게 식별된 최적화된 VH 도메인(MAB-1_24_VH(SEQ ID NO: 15))을 보유하는 CyCAT 폴리펩티드와 조합하여, 실시예 10에 기재된 친화성 결정 및 실시예 11에 기재된 기능적 테스트를 거쳤다.

추가로 개선된 CD3 특이적 VL 및 VH 도메인의 기능적 특성에 대한 개요는 표 16에 요약되어 있다. 이 데이터는 추가로 개선된 CD3 특이적 VL 도메인을 포함하는 쌍을 이룬 CyCAT 폴리펩티드가 1 nM 미만의 K_D 를 갖는 인간 CD3 엡실론에 결합함을 드러낸다. 그러나 CyCAT 포맷의 SW-480 결장암 세포의 추가로 개선된 T-세포 매개 사멸은 관찰되지 않았다(데이터는 표시되지 않음).

실시예 10: 인간 CD3 엡실론 상의 CyCAT 포맷에서 쌍을 이룬 CD3 VH/VL 도메인에 대한 친화성 결정

본 개시내용에 따른 CD3 특이적 항체의 VH 또는 VL 도메인을 보유하는 생산된 쌍을 이루지 않은 CyCAT 폴리펩티드를 조합하여, 쌍을 이루고 기능적인 CD3 특이적 Fv 도메인의 형성을 가능하게 하였다. CD3 특이적 VH 및 VL 도메인의 기능적 보완은 두 개의 CyCAT 폴리펩티드 각각이 Fab 부분을 통해 이의 표적 항원에 결합되고 2개의 폴리펩티드가 근접하게 되면 발생한다.

방법

쌍을 이룬 VH 및 VL 도메인에 대한 K_D 결정을 27°C에서 Octet HTX(FortéBIO, Sartorius AG) 기기에서 수행하였다.

고정화 완충액(DPBS, 0.05%(v/v) Tween 20)에서 정제되고 비오틴화된 인간 HER2_his_Avi_bio(ACROBiosystems, HE2-H82E2)를 스트렙타비딘-코팅된 바이오센서(FortéBIO, Sartorius AG)에 로딩하여 고밀도 인간 HER2 센서 표면을 생성하였다. 그 후, CyCAT 폴리펩티드를 Octet 완충액(DPBS, 0.05%(v/v) Tween-20, 0.1%(w/v) BSA)에 희석하고 CyCAT_VH_CD3 및 CyCAT_VL_CD3에 대해 각각 대략 0.5 nm의 로딩 임계값에 도달할 때까지 순차적으로 주입하였다. 동역학적 측정을 300초의 회합 시간 및 720초의 해리 시간으로 3개의 상이한 인간 CD3 엡실론

(CD3e(1-118)_FLAG_chLys_AVI-bio(MorphoSys AG)(SEQ ID NO: 8) 농도(4배 연속 희석, Octet 완충액에서 120 내지 7.5 nM)를 사용하여 실시하였다. 각 해리 단계 후 센서를 재생하여 결합된 CyCAT 분자를 제거하였다(2x30 s Gly/HCl, pH 1.5).

[0972] 모든 데이터는 완충액을 함유하는 분석물 대신 Octet 완충액에서 인큐베이션된 인간 HER2_his_Avi_bio가 로딩된 스트렙타비딘-코팅된 바이오센서로 참조하였다. kon 및 koff 속도 상수(1:1 결합 모델 사용)를 결정하기 위해 Octet Data Analysis Software 10.0(**FortéBIO**, Sartorius AG)을 사용하여 센서 그래프를 피팅시키고, K_D 를 계산하는 데 사용하였다.

[0973] **결과**

[0974] 바람직한 VH 및 VL 쌍에 대해 인간 CD3 앵실론에 대한 결정된 친화성의 요약은 표 15 및 표 16에서 제공되며, 인간 CD3 앵실론에 대한 본 개시내용에 따른 새롭게 식별된 CD3 특이적 항체에 대한 1가 친화성을 한 자릿수 나노몰 내지 세 자릿수 피코몰 범위로 드러낸다.

[0975] 예상한 바와 같이, CyCAT_MAB-1_24_VH, CyCAT_MAB-1_3_VL, CyCAT_MAB-1_14_VL 및 CyCAT_MAB-1_16_VL 내지 CyCAT_MAB-1_23_VL의 쌍을 이루지 않은 조합되지 않은 CyCAT 폴리펩티드를 최대 500 nM의 농도까지 테스트한 결과, 기능적 CD3 특이적 Fv 결합 단편의 형성이 부족하여 CD3 앵실론에 대한 결합이 드러나지 않았다.

[0976] **실시예 11: 쌍을 이룬 CyCAT 폴리펩티드에 의해 유도된 암 세포의 T 세포 매개 사멸**

[0977] 생산된 쌍을 이루지 않은 CyCAT 폴리펩티드를 조합하여 새롭게 형성된 CD3 특이적 Fv 결합 도메인을 포함하는 CyCAT 분자의 형성을 가능하게 하였다. CD3 특이적 VH 및 VL 도메인의 기능적 보완은 2개의 CyCAT 폴리펩티드 각각이 이의 Fab 부분을 통해 암 세포에 대한 이의 표적 항원에 결합되고 2개의 폴리펩티드가 근접해 있으면 발생한다. 면역 세포를 통한 암 세포의 재유도적 사멸은 새롭게 형성된 CD3 특이적 항체 Fv 도메인이 T 세포에 결합함으로써 매개된다.

[0978] **방법**

[0979] 인간 T-세포의 단리

[0980] 예를 들어, Li-Heparin 함유 S-Monovette 컨테이너(Sarstedt)에 건강한 공여자로부터의 인간 전혈을 수집하였다. 20 mL 혈액을 50 mL 원추형 튜브로 옮기고 1 mL의 RosetteSep 인간 CD8+ 농축 각테일(Human CD8+ Enrichment Cocktail)(Stemcell Technologies, #15063)과 혼합한 후 실온에서 20분 동안 인큐베이션시켰다. RosetteSep 인간 CD8+ 농축 각테일을 함유하는 혈액을 2% 소태아혈청(Sigma, #F7524) 및 2 mM EDTA를 함유하는 동일 체적의 PBS로 희석하였다. 희석된 혈액을 15 mL의 Lymphoprep 밀도 구배 배지(Stemcell Technologies, #07811)를 함유하는 SepMate-50 튜브(Stemcell Technologies, #85450)로 옮기고 실온에서 1200 x g에서 20분 동안 원심분리하였다. 상청액을 50 mL 원추형 튜브로 옮기고, 2% 소태아혈청 및 2 mM EDTA를 함유하는 PBS를 이용하여 45 mL로 희석하고, 800 x g에서 5분 동안 원심분리하였다. 상청액을 폐기하고, 세포 펠릿을 2% 소태아혈청을 함유하는 1 mL PBS에서 재현탁시켰다. 세포 현탁액을 폴딩하고 50 mL 튜브로 옮겼으며 2% 소태아혈청을 함유하는 30 mL PBS로 희석하였다. 세포를 800 x g에서 5분 동안 원심분리에 의해 펠릿화하였다. 세포 펠릿을 2 mL의 1x Pharm Lyse 적혈구 용해 완충액(Red Blood Cell lysing buffer)(BD, #555899)에 재현탁시키고 4°C에서 10분 동안 인큐베이션시켰다. 2% 소태아혈청을 함유하는 PBS를 최종 부피가 15 mL가 되도록 첨가하였다. 세포를 120 x g에서 10분 동안 펠릿화하고 상청액을 따라냈다. 세포를 2% 소태아혈청을 함유하는 PBS로 2회 세척하고 계수하였다(CASY TT 장치, Beckmann Coulter).

[0981] 검정 방법

[0982] 7,5000개의 HER-2 발현 SW-480 결장암 세포(ATCC® CCL-228)를 10% FCS가 보충된 배양 배지에 현탁시키고, 검은색 96웰 검정 플레이트(Corning)에 접종한 후 37°C 및 5% CO₂ 및 습도에서 밤새 인큐베이션시켰다.

[0983] CellToxGreen 염료(Promega, #G8731), 연속 희석된 CyCAT 폴리펩티드(최종 농도: 0.00001 내지 100 nM) 및 정제된 인간 T 세포(E:T 비율 1:10) 또는 인간 PBMC(E:T 비율 1:30)(모두 RPMI 1640 w/o 페놀 레드(Gibco, #32404-014), GlutaMAX(Gibco 35050-038) 및 10% 소태아혈청을 포함하는 검정 배지에 희석시킴)를 세포에 첨가하고 37°C 및 5% CO₂ 및 습도에서 48 또는 72시간 동안 인큐베이션시켰다.

[0984] Tecan Infinite F500 장치를 사용하여 485 nm 여기 및 535 nm 방출에서 통합된 CellToxGreen 형광을 측정함으

로써 세포독성 활성을 평가하였다.

[0985]

결과

[0986]

본 개시내용에 따른 CD3 특이적 항체의 새롭게 식별된 가변 도메인을 보유하는 선택된 CyCAT 폴리펩티드에 대한 실험 결과는 표 15에 요약되어 있다.

[0987]

HER-2 및 CD3에 특이성을 갖는 CyCAT 폴리펩티드의 조합과 T-세포의 공동-배양은 용량 의존적 방식으로 HER-2 양성 SW-480 표적 세포의 사멸을 유도하였다. 예상한 바와 같이, CyCAT 폴리펩티드의 음성 대조군 조합은 사멸 활성을 유도하지 않았다(데이터는 표시되지 않음). HER-2 및 CD3에 특이성을 갖는 쌍을 이루지 않고 조합되지 않은 CyCAT 폴리펩티드와 T-세포의 공동-배양은 HER-2 양성 SW480 표적 세포의 사멸을 유도하지 않았다. HER-2 음성 세포의 존재 하에 CyCAT 폴리펩티드의 테스트된 HER-2 특이적 조합 중 어느 것도 세포독성 활성을 유도하지 않았다(데이터는 표시되지 않음).

[0988]

이들 결과는 두 CyCAT 폴리펩티드 모두가 이들의 Fab 부분을 통해 암 세포 상에서 표적 항원에 결합되고 두 폴리펩티드가 근접하게 되면, 쌍을 이루지 않은 CyCAT 폴리펩티드 각각에 포함된 CD3 특이적 VH 및 VL 도메인이 기능적 CD3 특이적 항체 Fv 도메인에 대해 보완됨을 명확하게 입증한다. 따라서, 본 개시내용에 따른 새롭게 식별된 CD3 특이적 인간 항체는 종양 발현 세포를 사멸시키기 위해 T-세포를 효율적으로 재유도하기 위한 다양한 접근법에 사용될 수 있다.

[0989]

본 개시내용에 따른 새로운 CD3 특이적 항체의 친화성 및 기능적 활성 요약.

[0990]

[표 15]

[0991]

CD3 특이적 항체의 친화성(실시에 5 내지 실시에 7에 따름), 및 HER2 및 CD3에 대해 특이성을 갖는 상응하는 CyCAT 분자에 의한 암 세포의 재유도된 T-세포 사멸 요약.

CyCAT	쌍을 이룬 CyCAT 폴리펩티드	SEQ ID NO:	새로운 항-CD3 항체			천화성 CD3	T 세포 사멸 48시간	T 세포 사멸 72시간			
			CD3_VL	SEQ ID NO:	항-CD3 항체				K _D [nM] hCD3e (1-118)	IC ₅₀ [nM] SW- 480	IC ₅₀ [nM] SW- 480
			CD3_VH								
CYCAT-7	CyCAT_MAB-1_2_VL	64	MAB-1_2_VL	17	MAB-7	5	2,72	0,54			
	CyCAT_MAB-1_25_VH	89	MAB-1_25_VH	14			5,70	0,43			
CYCAT-8	CyCAT_MAB-1_2_VL	64	MAB-1_2_VL	17	MAB-8	1,4	N/A	N/A			
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15			17,46	9,03			
CYCAT-9	CyCAT_MAB-1_3_VL	65	MAB-1_3_VL	18	MAB-9	0,2	0,54	0,32			
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15			0,7	1,70	1,07		
CYCAT-10	CyCAT_MAB-1_4_VL	66	MAB-1_4_VL	19	MAB-10	1,2	0,36	0,28			
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15			3,19	1,37			
CYCAT-11	CyCAT_MAB-1_8_VL	70	MAB-1_8_VL	23	MAB-11	1,1	1,09	0,67			
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15			1,59	0,85			
CYCAT-12	CyCAT_MAB-1_9_VL	71	MAB-1_9_VL	24	MAB-12	0,8	0,30	0,23			
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15			1,40	0,98			
CYCAT-13	CyCAT_MAB-1_10_VL	72	MAB-1_10_VL	25	MAB-13	0,9	0,46	0,28			
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15			1,36	0,84			
CYCAT-14	CyCAT_MAB-1_11_VL	73	MAB-1_11_VL	26	MAB-14	1,2	1,43	0,57			
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15			2,95	1,28			
CYCAT-15	CyCAT_MAB-1_12_VL	74	MAB-1_12_VL	27	MAB-15	0,3	0,58	0,42			
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15			1,29	0,91			

CyCAT	쌍을 이룬 CyCAT 폴리펩티드	SEQ ID NO:	새로운 항-CD3 항체			천화성 CD3	T 세포 사멸 48시간	T 세포 사멸 72시간			
			CD3_VL	SEQ ID NO:	항-CD3 항체				K _D [nM] hCD3e (1-118)	IC ₅₀ [nM] SW- 480	IC ₅₀ [nM] SW- 480
			CD3_VH								
CYCAT-16	CyCAT_MAB-1_14_VL	76	MAB-1_14_VL	29	MAB-16	0,9	0,33	0,22			
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15			0,9	0,35	0,23		
CYCAT-17	CyCAT_MAB-1_3_VL	65	MAB-1_3_VL	18	MAB-17	1,1	1,91	0,59			
	CyCAT_MAB-1_25_VH	89	MAB-1_25_VH	14			20,53	2,40			
CYCAT-18	CyCAT_MAB-1_12_VL	74	MAB-1_12_VL	27	MAB-18	1,6	1,56	0,45			
	CyCAT_MAB-1_25_VH	89	MAB-1_25_VH	14							
CYCAT-19	CyCAT_MAB-1_14_VL	76	MAB-1_14_VL	29	MAB-19	2,6	15,36	0,37			
	CyCAT_MAB-1_25_VH	89	MAB-1_25_VH	14							

[0992]

[0993]

[0994]

[표 16]

[0995] 실시예 8에 따른 교차-클로닝된 가변 경쇄 도메인을 갖는 CD3 특이적 항체의 친화성 요약.

CyCAT	쌍을 이룬 CyCAT 플리펩티드 [Fab_트라스투주맵]- 링커-[CD3-VL] x [Fab_트라스투주맵]- 링커-[CD3-VH]	SEQ ID NO:	새로운 항-CD3 항체			친화성 CD3
			CD3_VL	SEQ ID NO:	CD3 항체	
			CD3_VH			K _D [nM] hCD3e (1-118)
CYCAT-20	CyCAT_MAB-1_16_VL	78	MAB-1_16_VL	31	MAB-20	0,5
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15		
CYCAT-21	CyCAT_MAB-1_17_VL	79	MAB-1_17_VL	32	MAB-21	0,4
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15		
CYCAT-22	CyCAT_MAB-1_18_VL	80	MAB-1_18_VL	33	MAB-22	0,6
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15		
CYCAT-23	CyCAT_MAB-1_19_VL	81	MAB-1_19_VL	34	MAB-23	0,4
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15		
CYCAT-24	CyCAT_MAB-1_20_VL	82	MAB-1_20_VL	35	MAB-24	0,6
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15		
CYCAT-25	CyCAT_MAB-1_21_VL	83	MAB-1_21_VL	36	MAB-25	0,3
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15		
CYCAT-26	CyCAT_MAB-1_22_VL	84	MAB-1_22_VL	37	MAB-26	0,1*
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15		
CYCAT-27	CyCAT_MAB-1_23_VL	85	MAB-1_23_VL	38	MAB-27	0,5
	CyCAT_MAB-1_24_VH	88	MAB-1_24_VH	15		

[0996]

*K_D 제한; 해리가 검정 한계에 도달함

[0997]

[0998]

실시예 12: 새롭게 식별되고 최적화된 CD3 특이적 VH/VL 쌍의, 통상적인 Fab 및 IgG 항체 백본으로의 재전환 및 생산.

[0999]

통상적인 항체 포맷에 사용될 새롭게 식별되고 최적화된 CD3 특이적 VH/VL 쌍의 적합성을 결정하기 위해, 가장 바람직한 VH/VL 쌍(표 17 참조)을 각각 IgG 또는 Fab 생산을 위한 포유동물 IgG1f-AEASS(이펙터-침묵(effector silent)) 또는 FabCys 발현 벡터에 클로닝하였다.

[1000]

모든 핵산 서열 또는 원하는 유전자 절편은 적절한 템플릿을 사용하여 PCR에 의해 생성하거나 깊은 조립을 위한 적절한 플랭킹 영역(예를 들어, 적합한 제한 효소 인식 부위 및 21 bp 중첩 서열)을 갖는 선형 DNA 단편으로서 사내에서 또는 외부 공급자에 의해 유전자 합성하였다. 핵산 서열을 각각의 Ylanthia® FabCys 포유동물 발현 벡터에 클로닝하였다.

[1001]

IgG 발현을 위해, FabCys 벡터를 인코딩하는 항체 가변 도메인을 효소적으로 분해하고, 생성된 삽입물을 Ylanthia® 포유동물 발현 카세트와 결합하고 각각의 포유동물 인간 침묵 IgG 벡터에 추가로 서브클로닝하였다.

[1002]

[표 17]

[1003] CyCAT로부터 Fab-Cys 및 인간 IgG1-AEASS 포맷으로 재전환된 선택된 최적화된 CD3 특이적 인간 항체.

항-CD3 항체	VH / VL 도메인	SEQ ID NO:
MAB-7	MAB-1_2_VL	17
	MAB1_25_VH	14
MAB-8	MAB-1_2_VL	17
	MAB-1_24_VH	15
MAB-9	MAB-1_3_VL	18
	MAB-1_24_VH	15
MAB-12	MAB-1_9_VL	24
	MAB-1_24_VH	15
MAB-13	MAB-1_10_VL	25
	MAB-1_24_VH	15
MAB-16	MAB-1_14_VL	29
	MAB-1_24_VH	15

[1004]

[1005] [표 18]

[1006] 본 개시내용에 따른 생산된 CD3 특이적 항체의 인간 FabCys 및 인간 IgG1f-AEASS 아미노산 서열.

항체#		SEQ ID NO:	[aa]
MAB-7	h_IgG1-AEASS 중쇄	95	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSYY MSWVRQAPGKGLEWVANIDYQSQHAYYAESVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GYSAEFAHRSGLDVWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVWVTPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAEGAPSVFLPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
	h_IgG1f 경쇄 (VL+CL)	96	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSSSNIGSNYV YWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDRHSHGAV FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTH EGSTVEKTVAPTECS
	FabCys 중쇄	97	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSYY MSWVRQAPGKGLEWVANIDYQSQHAYYAESVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GYSAEFAHRSGLDVWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVWVTPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
	FabCys 경쇄 (VL+CL)	96	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSSSNIGSNYV YWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDRHSHGAV FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTH EGSTVEKTVAPTECS
MAB-8	h_IgG1-AEASS 중쇄	98	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHY MTWVRQAPGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GYSAEFAHRSGLDVWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVWVTPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAEGAPSVFLPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
	h_IgG1f 경쇄 (VL+CL)	96	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSSSNIGSNYV YWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDRHSHGAV FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTP

[1007]

항제#		SEQ ID NO:	[aa]
			SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTH EGSTVEKTVAPTECS
	FabCys 중쇄	99	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHY MTWVRQAPGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GYSAEFAHRSGLDVWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC
	FabCys 경쇄 (VL+CL)	96	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSSNIGSNYV YWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSPGVPDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDRHSHGAV FGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTH EGSTVEKTVAPTECS
MAB-9	h_IgG1-AEASS 중쇄	98	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHY MTWVRQAPGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GYSAEFAHRSGLDVWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHT CPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	h_IgG1f 경쇄 (VL+CL)	100	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSSNIGINIV YWYQQLPGTAPKLLIYRNNIRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDRHSHGAVF GGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKAT LVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPS KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTECS
	FabCys 중쇄	99	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHY MTWVRQAPGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GYSAEFAHRSGLDVWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC
	FabCys 경쇄 (VL+CL)	100	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSSNIGINIV YWYQQLPGTAPKLLIYRNNIRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDRHSHGAVF GGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKAT LVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPS KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTECS
MAB-12	h_IgG1-AEASS 중쇄	98	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHY MTWVRQAPGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GYSAEFAHRSGLDVWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS

[1008]

항체#		SEQ ID NO:	[aa]
			LGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	h_IgG1f 경쇄 (VL+CL)	101	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGANYV YWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDRHSHGAV FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTH EGSTVEKTVAPTECS
	FabCys 중쇄	99	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHY MTWVRQAPGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVK GRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GYSAEFAHRSGLDVWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKRVEPKSC
	FabCys 경쇄 (VL+CL)	101	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGANYV YWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDRHSHGAV FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTH EGSTVEKTVAPTECS
MAB-13	h_IgG1-AEASS 중쇄	98	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHY MTWVRQAPGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVK GRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GYSAEFAHRSGLDVWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	h_IgG1f 경쇄 (VL+CL)	102	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGINYV YWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDRHSHGAV FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTH EGSTVEKTVAPTECS
	FabCys 중쇄	99	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHY MTWVRQAPGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVK GRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GYSAEFAHRSGLDVWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKRVEPKSC

[1009]

항체#		SEQ ID NO:	[aa]
	FabCys 경쇄 (VL+CL)	102	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGINYV YWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDRHSHGAV FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTH EGSTVEKTVAPTECS
MAB-16	h_IgG1-AEASS 중쇄	98	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHY MTWVRQAPGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVK GRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GYSAEFAHRSGLDVWGQGTTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSST LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVTS NKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
	h_IgG1f 경쇄 (VL+CL)	103	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYV YWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYCAGWDRRLHGAV FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTH EGSTVEKTVAPTECS
	FabCys 중쇄	99	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHY MTWVRQAPGKGLEWVANIDYEGTRTYAESVK GRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GYSAEFAHRSGLDVWGQGTTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSST LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
	FabCys 경쇄 (VL+CL)	103	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYV YWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYCAGWDRRLHGAV FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTH EGSTVEKTVAPTECS

[1010]

[1011]

IgG의 탐색적 규모 생산

[1012]

진핵 HEK293 세포를 IgG의 중쇄 및 경쇄 둘 모두를 인코딩하는 포유동물 발현 벡터 DNA로 형질감염시켰다. 세포 배양 상청액은 형질감염 후 3일차에 수확하고 표준 단백질 A 친화성 크로마토그래피(MabSelect SURE | Healthcare)를 거쳤다. 달리 명시되지 않는 한, 1x 둘베코 PBS(pH 7.2 | Invitrogen)로 완충액 교환을 수행하고 샘플을 멸균 여과(0.2 μm 공극 크기)하였다.

[1013]

단백질 농도는 UV-분광광도계에 의해 결정하고 IgG의 순도는 CE-SDS(LabChip GXII | Perkin Elmer | USA)를 사용하여 변성, 환원 및 비환원 조건 하에 분석하였다. HP-SEC를 수행하여 천연 상태의 IgG 제제를 분석하였다

[1014]

태그 없는 FabCys의 탐색적 규모 생산

[1015]

진핵 HEK293 세포를 디설파이드-브리징된 FabCys의 중쇄 및 경쇄 둘 모두를 인코딩하는 포유동물 발현 벡터 DNA로 형질감염시켰다. 세포 배양 상청액은 형질감염 후 3일차에 수확하고 CH1 친화성 크로마토그래피(Capture Select CH1-XL | Thermo Scientific)를 거쳤다. 달리 명시되지 않는 한, 1x 둘베코 PBS(pH 7.2 | Invitrogen)로 완충액 교환을 수행하고 샘플을 멸균 여과(0.2 μm 공극 크기)하였다.

[1016]

단백질 농도는 UV-분광광도계에 의해 결정하고 FabCys의 순도는 CE-SDS(LabChip GXII | Elmer | USA)를 사용하여 변성, 환원 및 비환원 조건 하에 분석하였다. HP-SEC를 수행하여 천연 상태의 FabCys 제제를 분석하였다.

[1017]

생산 결과:

[1018]

포유동물 생산 FabCys 및 인간 IgG1의 품질 관리에 대한 요약은 표 19 내지 표 21에 요약되어 있다.

[1019]

이 데이터는 항체가 허용 가능한 수율, 단량체 함량 및 순도로 생산될 수 있음을 드러낸다. 3개의 IgG에 대해, 단량체 함량은 85% 내지 90% 범위로 결정하였다. 생산된 모든 IgG는 분취용 크기 배제 크로마토그래피(Prep-

SEC)를 거쳤다. Prep-SEC 제제는 표 21에 나타난 바와 같이 생산된 모든 IgG에 대해 93% 초과 of 단량체 함량을 초래하였다.

[1020] [표 19]

[1021] 1가 인간 FabCys 포맷으로 생산된 본 개시내용의 선택된 CD3 특이적 항체의 생산 결과.

항체	CE-SDS		UHP-SEC
	순도 환원 [%]	순도 비환원 [%]	단량체 [%]
MAB-7_h_FabCys	>95	>80	99,3
MAB-8_h_FabCys	>95	>80	97,7
MAB-9_h_FabCys	>95	>80	97,8
MAB-12_h_FabCys	>95	>80	98,2
MAB-13_h_FabCys	>95	>80	97,1
MAB-16_h_FabCys	>95	>80	98,3

[1022]

[1023] [표 20]

[1024] 분취용 크기 배제 크로마토그래피 전에 침묵 2가 인간 IgG1_AEASS 포맷으로 생산된 본 개시내용의 선택된 CD3 특이적 항체의 생산 결과.

항체	체적 수율 [mg/L]	CE-SDS		UHP-SEC
		순도 환원 [%]	순도 비환원 [%]	단량체 [%]
MAB-7_h_IgG1f_AEASS	83,8	>95	>80	96,5
MAB-8_h_IgG1f_AEASS	57,4	>95	>80	93,5
MAB-9_h_IgG1f_AEASS	23,9	>95	>80	84,5
MAB-12_h_IgG1f_AEASS	46,0	>95	>80	89,9
MAB-13_h_IgG1f_AEASS	32,0	>95	>80	86,5
MAB-16_h_IgG1f_AEASS	50,0	>95	>80	90,4

[1025]

[1026] [표 21]

[1027] 분취용 크기-배제 크로마토그래피 후 침묵 인간 IgG1-AEASS 포맷으로 생산된 본 개시내용의 선택된 CD3 특이적 항체의 생산 결과

항체	CE-SDS		UHP-SEC
	순도 환원 [%]	순도 비환원 [%]	단량체 [%]
MAB-7_h_IgG1f_AEASS	>95	>80	99,5
MAB-8_h_IgG1f_AEASS	>95	>80	98,2
MAB-9_h_IgG1f_AEASS	>95	>80	93,3
MAB-12_h_IgG1f_AEASS	>95	>80	95,3
MAB-13_h_IgG1f_AEASS	>95	>80	94,3
MAB-16_h_IgG1f_AEASS	>95	>80	95,2

[1028]

[1029] 실시예 13: 생물층 간섭계(BLI)에 의한 인간 및 시노볼구스 CD3 엡실론에 대한 K_D 결정

[1030] K_D 결정을 위해 항체 단백질(Fab-Cys)의 단량체 분획을 사용하였다(분석용 SEC에 의해 분석된 바와 같이 적어도 90%의 단량체 함량). 동역학 속도 상수를 결정하여 하기 기재된 Octet HTX(FortéBIO, Sartorius AG) 기기에서 친화성 결정을 수행하였다.

[1031] 검정 완충액(D-PBS, 0.05%(v/v) PS 20, 0.1%(w/v) BSA)에 희석된 상이한 Fab-Cys 샘플을 대략 0.5 nM의 로딩 수준으로 Fab-특이적 BLI 센서에 포획하였다. 분석을 위해 인간 CD3 엡실론 항원 hCD3e(1-118)_F-

chLys_avi(SEQ ID NO: 7) 및 시노물구스 원숭이 CD3 엡실론 항원 cyCD3e(1-109)_F-chLys_avi(SEQ ID NO: 104)를 검정 완충액을 이용하여 1.56 nM 내지 100 nM 범위의 농도로 희석하였다. 검정 완충액이 있는 블랭크 샘플은 참조, 즉 포획된 항체의 해리를 교정하기 위해 포함시켰다. 회합 단계를 300초 동안 기록한 후 해리 단계를 900초 동안 기록하였다. 각 사이클 후, 포획 표면의 온전성(integrity)을 유지하면서, 결합된 리간드/항체 복합체를 제거하기 위해 바이오센서를 10 mM 글리신 HCl pH 1.7로 2회 재생시켰다. 재생 단계 사이에 바이오센서를 검정 완충액으로 20초 동안 세척하였다.

[1032] 센서그램은 Octet 데이터 분석 소프트웨어(Data Analysis Software) 10.0(FortéBIO, Sartorius AG)을 사용하여 피팅시켜, k_{on} 및 k_{off} 속도 상수(1:1 결합 모델 사용)를 결정하였고 이들을 K_D 를 계산하는 데 사용하였다.

[1033] K_D 결정의 결과는 표 22에 요약되어 있다. 새롭게 식별된 CD3 특이적 항체는 재조합 인간 및 시노물구스 원숭이 CD3 엡실론 항원에 대한 결합에 대해 비슷한 범위의 K_D 값을 나타냈다.

[1034] [표 22]

[1035] 인간 및 시노물구스 CD3 엡실론 항원에 대해 결정된 포유동물 생산 FabCys의 K_D 값

Fab	hCD3e(1-118)_F-chLys_avi			cyCD3e(1-109)_F-chLys_avi		
	k_{on} [1/Ms]	k_{off} [1/s]	K_D [nM]	k_{on} [1/Ms]	k_{off} [1/s]	K_D [nM]
MAB-7	4.99E+05	6.27E-04	1.3	3.70E+05	1.58E-04	0.4
MAB-8	8.02E+05	2.58E-04	0.3	4.64E+05	5.07E-05*	0.1
MAB-9	7.24E+05	1.22E-04	0.2	4.46E+05	5.00E-05*	0.1
MAB-12	6.50E+05	1.88E-04	0.3	4.45E+05	5.00E-05*	0.1
MAB-13	7.05E+05	1.34E-04	0.2	4.13E+05	5.00E-05*	0.1
MAB-16	8.52E+05	2.72E-04	0.3	4.78E+05	7.92E-05	0.2

[1036]

* 해리가 포획 설정의 검정 한계에 다다름. $5E-05$ 1/s 미만의 속도 상수를 이 값으로 설정하였다(즉, 이들 샘플의 경우, 해리 속도는 최대 $5E-05$ 1/s임). 따라서 K_D 값은 서식이 희색 이탤릭체이며 덜 정확한 것으로 간주되어야 하지만 여전히 우수한 추정치로서의 역할을 할 수 있다.

[1038] 실시예 14: 인간 및 시노물구스 유래 PBMC에 대한 CD3 특이적 항체의 세포 결합

[1039] 인간 및 시노물구스 PBMC의 단리

[1040] 건강한 공여자로부터의 인간 전혈(사내) 및 시노물구스 원숭이로부터의 전혈(독일 함부르크 약리학 및 독성학 LPT 연구소로부터 회수함)을 Li-Heparin 함유 S-Monovette 용기(Sarstedt)에 수집하였다. 혈액을 50 ml 원추형 튜브로 옮기고 2% 소태아혈청(Sigma, #F7524) 및 2 mM EDTA를 함유하는 동일 체적의 PBS와 혼합하였다. 희석된 혈액을 15 ml Biocoll 용액(Biochrom, #L6115)을 함유하는 SepMate-50 튜브(StemCell Technologies, #86450)로 옮기고 1200 xg에서 10분 동안 원심분리하였다. 상청액을 50 ml 원추형 튜브로 옮기고, PBS를 이용하여 45 ml로 희석하고 300 xg에서 8분 동안 원심분리하였다. 상청액을 폐기하고, 세포 펠렛을 1 ml PBS에 재현탁시키고, Neubauer 챔버를 사용하여 세포를 계수하였다.

[1041] 세포 결합 검정

[1042] 본 개시내용에 따른 CD3 특이적 FabCys 분자 및 사내에서 제조된 종래 기술 항-CD3 항체 UCHT-1(시노물구스 원숭이 CD3에 교차-반응적이지 않은 것으로 알려짐)의 Fab-Cys를 인간 및 시노물구스 유래 PBMC에 대한 그들의 결합 능력에 대해 FACS에 의해 테스트하였다.

[1043] 200,000개의 정제된 인간 또는 시노물구스 PBMC(각각 사내에서 생산된 재조합 인간 Fc2-H 및 염소 항-인간 IgG(Jackson Immuno Research, #109-005-097) 또는 재조합 시노물구스 원숭이 IgG1(R&D Systems, #9315-HG) 및 마우스 항-원숭이 IgG(Southern Biotech, SB108a)로 사전 차단됨)를 3% 소태아혈청(Sigma, #F7524)을 함유하는 D-PBS(Gibco)에서 연속으로 희석된 항체(최종 농도: 0.012 nM 내지 200 nM)와 혼합하고 얼음 상에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 염소 항 인간 IgG-AF647(Jackson Immuno Research, #109-606-097)을 사용하여 결합된 항체를 검출하였다.

[1044] 항체 염색은 다중 포맷 유세포 분석기(NovoCyte, Agilent Technologies)를 사용하여 측정하고 NovoExpress 소프트웨어(버전 1.5.0)를 사용하여 분석하였다. 림프구를 전방 및 측면 산란의 형태학적 게이팅(gating)에 의해 식별하였다. Prism 소프트웨어(GraphPad Software Inc., 버전 8.4.3)에서 4-파라미터 비선형 회귀 분석을 사용하여 EC₅₀ 값을 계산하였다.

[1045] 실험 결과는 표 23에 나타나 있으며 새롭게 식별된 CD3 특이적 항체가 인간 및 시노물구스 PBMC에 대한 비슷한 결합을 나타냈음을 드러낸다. 예상한 바와 같이, UCHT-1의 대조군 Fab는 200 nM의 농도에서 인간에 대한 결합을 나타냈지만 시노물구스 원숭이 PBMC에 대한 결합은 나타내지 않았다.

[1046] [표 23]

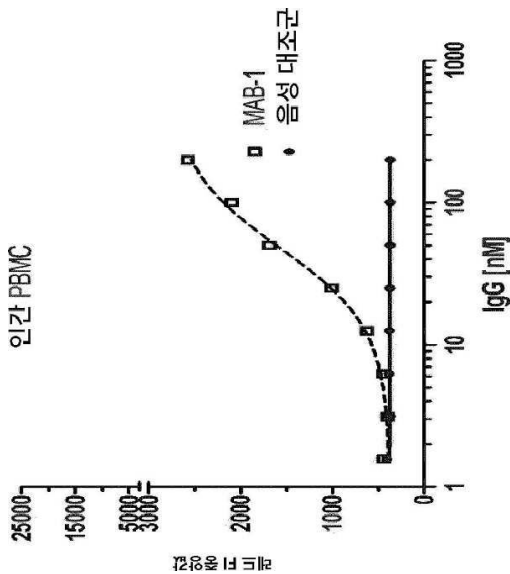
[1047] CD3을 발현하는 인간 및 시노물구스 원숭이 PBMC에 대한 CD3 특이적 FabCys 항체의 세포 결합. EC₅₀ 값을 나타냄. 대조군 FabCys UCHT-1은 200 nM의 단일 농도로 테스트하였다.

	EC ₅₀ [nM]	
	인간 PBMC	시노 PBMC
MAB-7_h_FabCys	6,1	3,7
MAB-8_h_FabCys	5,5	3,2
MAB-9_h_FabCys	7,7	4,7
MAB-12_h_FabCys	5,7	4,1
MAB-13_h_FabCys	8,3	5,2
MAB-16_h_FabCys	3,3	2,0
UCHT-1_FabCys	결합	결합 없음

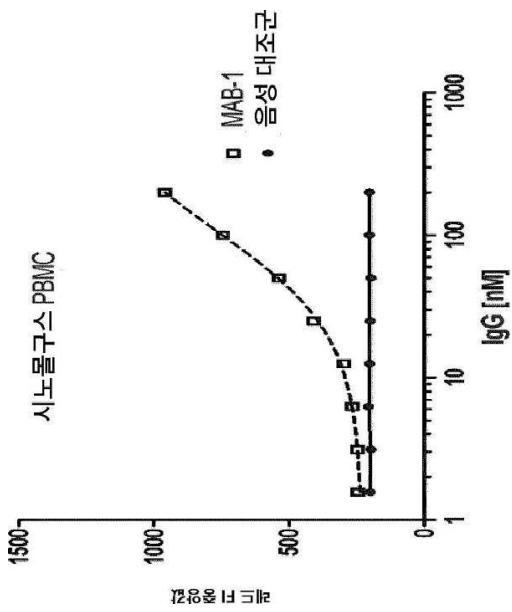
[1048]

도면

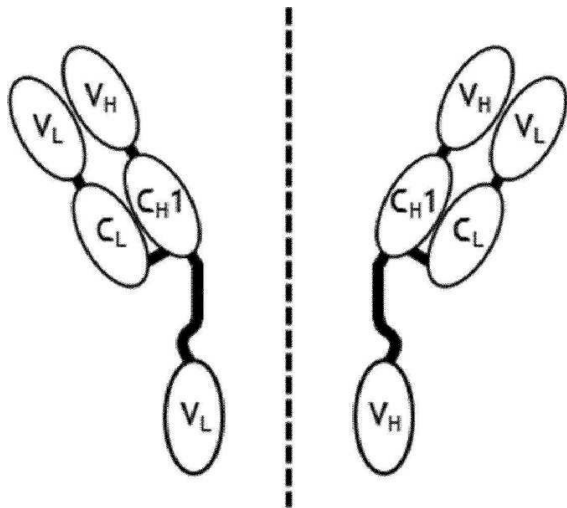
도면1a



도면1b



도면2



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> MORPHOSYS AG

<120> NOVEL HUMAN ANTIBODIES BINDING TO HUMAN CD3 EPSILON

<130> MS319/PCT

<140> EP 20197975.4

<141> 2020-09-24

<160> 105

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 207

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser

1 5 10 15

Val Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr

 20 25 30

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

 35 40 45

Cys Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys

 50 55 60

Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp

65 70 75 80

His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr

 85 90 95

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

 100 105 110

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

 115 120 125

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

 130 135 140

Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys

145 150 155 160

Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn

 165 170 175

Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg

 180 185 190

Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile

 195 200 205

<210> 2

<211> 198

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 2

Met Gln Ser Gly Thr Arg Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser

1 5 10 15

Ile Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Ser Ile Thr

20 25 30

Gln Thr Pro Tyr Gln Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr

35 40 45

Cys Ser Gln His Leu Gly Ser Glu Ala Gln Trp Gln His Asn Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Asn Pro

85 90 95

Glu Asp Ala Ser His His Leu Tyr Leu Lys Ala Arg Val Cys Glu Asn

100 105 110

Cys Met Glu Met Asp Val Met Ala Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp

115 120 125

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

130 135 140

Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly

145 150 155 160

Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn

165 170 175

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

180 185 190

Leu Asn Gln Arg Arg Ile

195

<210> 3

<211> 19

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 3
 Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys Val
 1 5 10 15
 Ser Ile Ser

<210> 4
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 4
 Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Ser Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Gln Val
 1 5 10 15
 Ser Ile Ser

<210> 5
 <211> 256
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 5
 Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
 1 5 10 15
 Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Asp Ile Lys Thr

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 6

Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Ser Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Gln
 1 5 10 15

Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Asp Ile Lys Thr
 20 25 30

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 35 40 45

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 50 55 60

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 65 70 75 80

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 85 90 95

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 100 105 110

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 115 120 125

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 130 135 140

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 145 150 155 160

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 165 170 175

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 180 185 190

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

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

Cys Ser Ala Leu Leu Ser Ser Asp Ile Thr Ala Ser Val Asn Cys Ala
 195 200 205
 Lys Lys Ile Val Ser Asp Gly Asn Gly Met Asn Ala Trp Val Ala Trp
 210 215 220
 Arg Asn Arg Cys Lys Gly Thr Asp Val Gln Ala Trp Ile Arg Gly Cys
 225 230 235 240
 Arg Leu Val Asn Ser Arg Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys
 245 250 255

Ile Glu Trp His Glu
 260

<210> 8

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 8

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

Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys
 50 55 60
 Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg
 65 70 75 80
 Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg
 85 90 95
 Val Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys Ile Glu Gly Arg Met
 100 105 110
 Asp Lys Val Phe Gly Arg Cys Glu Leu Ala Ala Ala Met Lys Arg His
 115 120 125
 Gly Leu Asp Asn Tyr Arg Gly Tyr Ser Leu Gly Asn Trp Val Cys Ala
 130 135 140
 Ala Lys Phe Glu Ser Asn Phe Asn Thr Gln Ala Thr Asn Arg Asn Thr
 145 150 155 160
 Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Gly Ile Leu Gln Ile Asn Ser Arg Trp Trp
 165 170 175
 Cys Asn Asp Gly Arg Thr Pro Gly Ser Arg Asn Leu Cys Asn Ile Pro
 180 185 190
 Cys Ser Ala Leu Leu Ser Ser Asp Ile Thr Ala Ser Val Asn Cys Ala
 195 200 205
 Lys Lys Ile Val Ser Asp Gly Asn Gly Met Asn Ala Trp Val Ala Trp
 210 215 220
 Arg Asn Arg Cys Lys Gly Thr Asp Val Gln Ala Trp Ile Arg Gly Cys
 225 230 235 240
 Arg Leu Val Asn Ser Arg Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys
 245 250 255
 Ile Glu Trp His Glu
 260

<210> 9

<211> 352

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 9

Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
 1 5 10 15

Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro
 20 25 30

Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp
 35 40 45

Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys
 50 55 60

Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg
 65 70 75 80

Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg
 85 90 95

Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110

Ala Ser Pro Ala Ala Phe Lys Ile Pro Ile Glu Glu Leu Glu Asp Arg
 115 120 125

Val Phe Val Asn Cys Asn Thr Ser Ile Thr Trp Val Glu Gly Thr Val
 130 135 140

Gly Thr Leu Leu Ser Asp Ile Thr Arg Leu Asp Leu Gly Lys Arg Ile
 145 150 155 160

Leu Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Arg Cys Asn Gly Thr Asp Ile Tyr Lys
 165 170 175

Asp Lys Glu Ser Thr Val Gln Val His Tyr Arg Met Asp Ile Asp Tyr
 180 185 190

Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ile Glu Gly Arg Met Asp Lys Val Phe Gly
 195 200 205

Arg Cys Glu Leu Ala Ala Ala Met Lys Arg His Gly Leu Asp Asn Tyr

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

Thr Pro Gly Ser Arg Asn Leu Cys Asn Ile Pro Cys Ser Ala Leu Leu
 275 280 285
 Ser Ser Asp Ile Thr Ala Ser Val Asn Cys Ala Lys Lys Ile Val Ser
 290 295 300
 Asp Gly Asn Gly Met Asn Ala Trp Val Ala Trp Arg Asn Arg Cys Lys
 305 310 315 320
 Gly Thr Asp Val Gln Ala Trp Ile Arg Gly Cys Arg Leu Val Asn Ser
 325 330 335

Arg Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
 340 345 350

<210> 10

<211> 347

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 10

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

Gly Ser Glu Ala Gln Trp Gln His Asn Gly Lys Asn Lys Glu Asp Ser
 35 40 45
 Gly Asp Arg Leu Phe Leu Pro Glu Phe Ser Glu Met Glu Gln Ser Gly

Asn Ala Trp Val Ala Trp Arg Asn Arg Cys Lys Gly Thr Asp Val Gln
 305 310 315 320
 Ala Trp Ile Arg Gly Cys Arg Leu Val Asn Ser Arg Gly Leu Asn Asp
 325 330 335
 Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
 340 345

<210> 11

<211> 347

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 11

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

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

Phe Lys Ile Pro Val Glu Glu Leu Glu Asp Arg Val Phe Val Lys Cys
 115 120 125
 Asn Thr Ser Val Thr Trp Val Glu Gly Thr Val Gly Thr Leu Leu Thr
 130 135 140

Asn Asn Thr Arg Leu Asp Leu Gly Lys Arg Ile Leu Asp Pro Arg Gly
 145 150 155 160

Ile Tyr Arg Cys Asn Gly Thr Asp Ile Tyr Lys Asp Lys Glu Ser Ala
 165 170 175

Val Gln Val His Tyr Arg Met Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
 180 185 190

Lys Ile Glu Gly Arg Met Asp Lys Val Phe Gly Arg Cys Glu Leu Ala
 195 200 205

Ala Ala Met Lys Arg His Gly Leu Asp Asn Tyr Arg Gly Tyr Ser Leu
 210 215 220

Gly Asn Trp Val Cys Ala Ala Lys Phe Glu Ser Asn Phe Asn Thr Gln
 225 230 235 240

Ala Thr Asn Arg Asn Thr Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Gly Ile Leu Gln
 245 250 255

Ile Asn Ser Arg Trp Trp Cys Asn Asp Gly Arg Thr Pro Gly Ser Arg
 260 265 270

Asn Leu Cys Asn Ile Pro Cys Ser Ala Leu Leu Ser Ser Asp Ile Thr
 275 280 285

Ala Ser Val Asn Cys Ala Lys Lys Ile Val Ser Asp Gly Asn Gly Met
 290 295 300

Asn Ala Trp Val Ala Trp Arg Asn Arg Cys Lys Gly Thr Asp Val Gln
 305 310 315 320

Ala Trp Ile Arg Gly Cys Arg Leu Val Asn Ser Arg Gly Leu Asn Asp
 325 330 335

Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
 340 345

<210> 12

<400> 12

000

<210> 13

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 13

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 14

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 14

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

1 5 10 15

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

20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Asn Ile Asp Tyr Gln Ser Gln His Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Ser Ala Glu Phe Ala His Arg Ser Gly Leu Asp Val
 100 105 110

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

<210> 15

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 15

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser His
 20 25 30

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

Ala Asn Ile Asp Tyr Glu Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 16

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp His His Arg

85 90 95

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

100 105 110

<210> 17

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 17

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Arg His Ser
 85 90 95

His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 18

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 18

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ile Asn
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

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

50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Arg His Ser
 85 90 95
 His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 19

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 19

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ile Asn
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Arg His Ser
 85 90 95
 His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 20

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 20

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Asn
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Lys Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Arg His Ser
 85 90 95

His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 21

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 21

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ile Asn
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45
 Ile Tyr Arg Asn Lys Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Arg His Ser
 85 90 95
 His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 22

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 22

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gln Thr
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Arg His Ser
 85 90 95

His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 23

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 23

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ile Asn
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Asn His Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Arg His Ser
 85 90 95

His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 24

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 24

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Arg His Ser
 85 90 95
 His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 25

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 25

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Arg His Ser
 85 90 95
 His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

<210> 26

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Lys Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Arg His Ser

85 90 95

His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

<210> 27

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 27

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ile Asn
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Thr Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Arg His Ser
 85 90 95

His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 28

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 28

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Lys Asn
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Tyr Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

<400> 30

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gln Thr
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Thr Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Arg His Ser
 85 90 95

His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 31

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 31

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ile Asn
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 33

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Asn
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Gly Trp Asp Arg Arg Leu
 85 90 95

His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 34

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 34

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ile Asn
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

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

50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Gly Trp Asp Arg Arg Leu
 85 90 95
 His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 35

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 35

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Asn
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Lys Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Gly Trp Asp Arg Arg Leu
 85 90 95

His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 36

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 36

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ile Asn
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Thr Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Gly Trp Asp Arg Arg Leu
 85 90 95

His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 37

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 37

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gln Thr
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45
 Ile Tyr Arg Asn Thr Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Gly Trp Asp Arg Arg Leu
 85 90 95
 His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 38

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 38

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ile Asn
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Gly Trp Asp Arg Arg Leu
 85 90 95

His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 39

<211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 39
 Gly Tyr Ser Ala Glu Phe Ala His Arg Ser Gly Leu Asp Val
 1 5 10

<210> 40
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 40
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser
 1 5 10

<210> 41
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 41
 Gly Phe Thr Phe Lys Ser Tyr Tyr Met Ser
 1 5 10

<
 <210> 42
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 42

Gly Phe Thr Phe Arg Ser His Tyr Met Thr

1 5 10

<210> 43

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 43

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

1 5 10 15

Gly

<210> 44

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 44

Asn Ile Asp Tyr Gln Ser Gln His Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 45

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 45

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

1 5 10 15
Gly

<210> 46

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 46

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 47

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 47

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ile Asn Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 48

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 48

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Asn Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 49

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 49

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

1 5 10

<210> 50

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 50

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Lys Asn Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 51

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 51

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 52

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 52

Arg Asn Asn Ile Arg Pro Ser

1 5

<210> 53

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 53

Arg Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 54

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 54

Arg Asn Lys Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 55

<211> 7

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 55
Arg Asn Lys Gln Arg Pro Ser
1 5
<210> 56
<211> 7

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 56
Arg Asn Ser Gln Arg Pro Ser
1 5
<210> 57
<211> 7

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 57
Arg Asn His Ile Arg Pro Ser
1 5
<210> 58
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 58

Arg Asn Thr Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 59

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 59

Arg Asn Tyr Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 60

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 60

Ala Ala Trp Asp His His Arg Ser Gly Ala Val

1 5 10

<210> 61

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 61

Ala Ala Trp Asp Arg His Ser His Gly Ala Val

1 5 10
 <210> 62
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 62
 Ala Gly Trp Asp Arg Arg Leu His Gly Ala Val

1 5 10

<210> 63
 <211> 340
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 63
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
 20 25 30

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

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

<211> 340

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 64

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

 100 105 110

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

 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

 130 135 140

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

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

 180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
 210 215 220

Gln Pro Ser Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly
 225 230 235 240

Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
 245 250 255

Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
 260 265 270

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro
 275 280 285

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
 290 295 300

Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp
 305 310 315 320

Asp Arg His Ser His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
 325 330 335

Val Leu Gly Gln
 340

<210> 65
 <211> 340
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 65

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
 20 25 30

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

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

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

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

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

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 67

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

 100 105 110

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

 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

 130 135 140

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

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

 180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
 210 215 220

Gln Pro Ser Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly
 225 230 235 240

Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
 245 250 255

Ile Gly Ala Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
 260 265 270

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Lys Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro
 275 280 285

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
 290 295 300

Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp
 305 310 315 320

Asp Arg His Ser His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
 325 330 335

Val Leu Gly Gln
 340

<210> 68
 <211> 340
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 68

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
 20 25 30

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

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
 210 215 220

Gln Pro Ser Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly
 225 230 235 240

Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
 245 250 255

Ile Gly Ile Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
 260 265 270

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Lys Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro
 275 280 285

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

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

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

 Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
 245 250 255
 Ile Gly Gln Thr Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
 260 265 270
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro
 275 280 285
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
 290 295 300

 Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp
 305 310 315 320
 Asp Arg His Ser His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
 325 330 335
 Val Leu Gly Gln
 340

 <210> 70
 <211> 340
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 70

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

 20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

 35 40 45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

 50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

 100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

 115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

 130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

 165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

 180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

 195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

210 215 220

Gln Pro Ser Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly
 225 230 235 240
 Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
 245 250 255
 Ile Gly Ile Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
 260 265 270
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn His Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro
 275 280 285
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
 290 295 300
 Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp
 305 310 315 320
 Asp Arg His Ser His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr

 325 330 335
 Val Leu Gly Gln
 340

<210> 71
 <211> 340
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 71

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

 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

305 310 315 320
 Asp Arg His Ser His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
 325 330 335
 Val Leu Gly Gln
 340
 <210> 72
 <211> 340
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 72
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

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

 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

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

 245 250 255
 Ile Gly Ile Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
 260 265 270
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro
 275 280 285
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
 290 295 300
 Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp

 305 310 315 320
 Asp Arg His Ser His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
 325 330 335
 Val Leu Gly Gln
 340
 <210> 73
 <211> 340
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 73

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
 20 25 30

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

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
 210 215 220

Gln Pro Ser Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly
 225 230 235 240

Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
 245 250 255

Ile Gly Ala Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
 260 265 270

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Lys Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro
 275 280 285

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
 290 295 300

Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp
 305 310 315 320

Asp Arg His Ser His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
 325 330 335

Val Leu Gly Gln
 340

<210> 74

<211> 340

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 74

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
 20 25 30

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

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
 210 215 220

Gln Pro Ser Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly
 225 230 235 240

Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
 245 250 255

Ile Gly Lys Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
 260 265 270

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Tyr Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro
 275 280 285

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
 290 295 300

Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp
 305 310 315 320

Asp Arg His Ser His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
 325 330 335

Val Leu Gly Gln
 340

<210> 76

<211> 340

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 76

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

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

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

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

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

 210 215 220
 Gln Pro Ser Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly
 225 230 235 240
 Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
 245 250 255

Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
 260 265 270

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro
 275 280 285

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
 290 295 300

Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Gly Trp
 305 310 315 320

Asp Arg Arg Leu His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
 325 330 335

Val Leu Gly Gln
 340

<210> 77
 <
 211> 340
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 77

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
 20 25 30

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

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
 210 215 220

Gln Pro Ser Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly
 225 230 235 240

Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
 245 250 255

Ile Gly Gln Thr Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
 260 265 270

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Thr Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro
 275 280 285

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
 290 295 300

Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp
 305 310 315 320

Asp Arg His Ser His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
 325 330 335

Val Leu Gly Gln

340

<210> 78

<211> 340

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 78

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

 20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

 35 40 45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

 50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

 100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

 115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

 130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

 165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

210 215 220
 Gln Pro Ser Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly

225 230 235 240
 Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn

245 250 255
 Ile Gly Ile Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala

260 265 270
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro

275 280 285
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile

290 295 300
 Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Gly Trp

305 310 315 320
 Asp Arg Arg Leu His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr

325 330 335
 Val Leu Gly Gln

340
 <210> 79

<211> 340

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 79

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

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

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

 Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

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

 Gln Pro Ser Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly
 225 230 235 240
 Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
 245 250 255
 Ile Gly Ile Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
 260 265 270

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn His Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro
 275 280 285

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
 290 295 300

Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Gly Trp
 305 310 315 320

Asp Arg Arg Leu His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
 325 330 335

Val Leu Gly Gln
 340

<210> 80

<211> 340

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 80

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
 20 25 30

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

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

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

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn

245 250 255

Ile Gly Ala Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Asp Arg Arg Leu His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr

325 330 335

Val Leu Gly Gln

340

<210> 81

<211> 340

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 81

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Ser Gly Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly
 225 230 235 240
 Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
 245 250 255
 Ile Gly Ala Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
 260 265 270
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Lys Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 84

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

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn

245 250 255

Ile Gly Gln Thr Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala

260 265 270

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Thr Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Asp Arg Arg Leu His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr

325 330 335

Val Leu Gly Gln

340

<210> 85

<

211> 340

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 85

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
 290 295 300

Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Gly Trp
 305 310 315 320

Asp Arg Arg Leu His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
 325 330 335

Val Leu Gly Gln
 340

<210> 86

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 86

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

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
 20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 87

<211> 351

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 87

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 340 345 350

<210> 88

<211> 351

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 88

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

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

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

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

 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

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

245 250 255

Phe Lys Ser Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

260 265 270

Leu Glu Trp Val Ala Asn Ile Asp Tyr Gln Ser Gln His Ala Tyr Tyr

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Ala Glu Phe Ala His Arg Ser

325 330 335

Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

340 345 350

<210> 90

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Lys" or "Arg"

<220><221> VARIANT

<222

> (7)..(7)

<223> /replace="His"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Tyr"

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> /replace="Thr"

<220><221> SITE
 <222> (1)..(10)
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"
 <400> 90
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser
 1 5 10
 <210> 91
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><
 221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <220><221> VARIANT
 <222> (3)..(3)
 <223> /replace="Asp"
 <220><221> VARIANT
 <222> (4)..(4)
 <223> /replace="Tyr"
 <220><221> VARIANT
 <222> (5)..(5)
 <223> /replace="Gln" or "Glu"
 <220><221> VARIANT
 <222> (6)..(6)
 <223> /replace="Gly"
 <220><221> VARIANT
 <222> (7)..(7)
 <223> /replace="Gln" or "Thr"
 <220><221> VARIANT
 <222> (8)..(8)
 <223> /replace="His" or "Arg"
 <220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> /replace="Ala" or "Thr"

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> /replace="Ala"

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> /replace="Glu"

<220><221> SITE

<222> (1)..(17)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 91

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

1 5 10 15

Gly

<210> 92

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> /replace="Ile" or "Ala" or "Lys" or "Gln"

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> /replace="Thr"

<220><221> SITE

<222> (1)..(13)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 92

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 93

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Lys" or "Ser" or "His" or "Thr" or "Tyr"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Ile" or "Lys"

<220><221> SITE

<222> (1)..(7)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 93

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 94

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="Gly"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Ser" or "Leu"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="His"

<220><221> SITE

<222> (1)..(11)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 94

Ala Ala Trp Asp His His Arg Ser Gly Ala Val

1 5 10

<210> 95

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 95

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

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

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

 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
 210 215 220
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
 225 230 235 240
 Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255

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

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 96

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 96

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

<210> 97

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Asn Ile Asp Tyr Gln Ser Gln His Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
 450

<210
 > 99
 <211> 226
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 99

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

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

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

Ser Cys

225

<210> 100

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 100

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

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

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

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
 195 200 205
 Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215

<210> 101

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 101

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Asn
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Arg His Ser
 85 90 95

His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
 115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
 130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
 145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
 165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
 180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
 195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215

<210> 102

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 102

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ile Asn
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Arg His Ser
 85 90 95

His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
 115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
 130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
 145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
 165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
 180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
 195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215

<210> 103

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 103

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Gly Trp Asp Arg Arg Leu
 85 90 95

His Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
 115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
 130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
 145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
 165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
 180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
 195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215

<210> 104

<211> 252

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 104

Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Ser Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Gln
 1 5 10 15

Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Ser Gln His Leu
 20 25 30

Gly Ser Glu Ala Gln Trp Gln His Asn Gly Lys Asn Lys Glu Asp Ser
 35 40 45

Gly Asp Arg Leu Phe Leu Pro Glu Phe Ser Glu Met Glu Gln Ser Gly
 50 55 60

Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Asn Pro Glu Asp Ala Ser His
 65 70 75 80

His Leu Tyr Leu Lys Ala Arg Val Val Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp
 85 90 95

Asp Lys Ile Glu Gly Arg Met Asp Lys Val Phe Gly Arg Cys Glu Leu
 100 105 110

Ala Ala Ala Met Lys Arg His Gly Leu Asp Asn Tyr Arg Gly Tyr Ser
 115 120 125

Leu Gly Asn Trp Val Cys Ala Ala Lys Phe Glu Ser Asn Phe Asn Thr
 130 135 140

Gln Ala Thr Asn Arg Asn Thr Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Gly Ile Leu
 145 150 155 160

Gln Ile Asn Ser Arg Trp Trp Cys Asn Asp Gly Arg Thr Pro Gly Ser
 165 170 175

Arg Asn Leu Cys Asn Ile Pro Cys Ser Ala Leu Leu Ser Ser Asp Ile
 180 185 190

Thr Ala Ser Val Asn Cys Ala Lys Lys Ile Val Ser Asp Gly Asn Gly
 195 200 205

Met Asn Ala Trp Val Ala Trp Arg Asn Arg Cys Lys Gly Thr Asp Val

