



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년01월03일

(11) 등록번호 10-2749339

(24) 등록일자 2024년12월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07K 16/2803 (2013.01)  
C07K 2317/21 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7029946
- (22) 출원일자(국제) 2016년03월21일  
심사청구일자 2021년03월12일
- (85) 번역문제출일자 2017년10월18일
- (65) 공개번호 10-2017-0128567
- (43) 공개일자 2017년11월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2016/056104
- (87) 국제공개번호 WO 2016/150899  
국제공개일자 2016년09월29일
- (30) 우선권주장  
15160292.7 2015년03월23일  
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌  
WO2012040824 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자  
바이엘 파마 악티엔게젤샤프트  
독일 베를린 물레르스트라쎄 178 (우편번호 :  
데-13353)
- (72) 발명자  
빌루다, 외르크  
독일 16548 글리니케/노르트반 슈테르크스트라쎄  
47아  
트라우트웨인, 마크  
미국 07981-1544 뉴저지주 웹패니 바이엘 불러바  
드 100 바이엘 유.에스. 엘엘씨 내  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
양영준, 이윤기

전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 김윤선

(54) 발명의 명칭 항-CEACAM6 항체 및 그의 용도

## (57) 요약

본 개시내용은 인간 및 마카카 과시쿨라리스 CEACAM6 (암배아성 항원-관련 세포 부착 분자 6, CD66c, 비-특이적 교차반응 항원, NCA, NCA-50/90)에 특이적이고, 밀접하게 관련된 인간 CEACAM1, 인간 CEACAM3, 및 인간 CEACAM5 와는 유의하게 교차-반응하지 않는, 제조합 항원-결합 영역 및 이러한 항원-결합 영역을 함유하는 항체 및 기능적 단편을 제공한다. 개시내용은 이러한 종류의 항체를 생성하는 방법을 추가로 제공한다. 항체는 따라서 CEACAM6의 발현과 연관된 암 및 다른 장애 및 상태를 치료하는데 사용될 수 있다. 개시내용은 또한 상기 항체를 코딩하는 핵산 서열, 그를 함유하는 벡터, 제약 조성물, 및 사용에 대한 지침서가 있는 키트를 제공한다.

## 대표도

번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1586
번호	CEACAM6	QLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1587
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1588
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1589
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1590
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1591
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1592
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1593
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1594
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1595
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1596
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1597
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1598
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1599
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1600
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1601
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1602
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1603
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1604
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1605
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1606
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1607
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1608
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1609
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1610
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1611
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1612
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1613
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1614
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1615
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1616
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1617
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1618
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1619
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1620
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1621
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1622
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1623
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1624
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1625
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1626
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1627
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1628
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1629
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1630
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1631
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1632
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1633
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1634
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1635
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1636
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1637
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1638
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1639
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1640
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1641
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1642
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1643
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1644
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1645
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1646
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1647
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1648
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1649
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1650
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1651
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1652
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1653
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1654
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1655
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1656
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1657
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1658
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1659
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1660
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1661
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1662
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1663
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1664
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1665
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1666
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1667
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1668
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1669
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1670
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1671
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1672
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1673
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1674
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1675
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1676
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1677
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1678
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1679
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1680
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1681
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1682
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1683
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1684
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1685
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1686
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1687
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1688
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1689
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1690
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1691
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1692
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1693
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1694
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1695
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1696
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1697
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1698
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1699
번호	CEACAM6	KLTIESPPFNAEGKEVLLAHNLPQNLIDYRWYKGERVDNSLIVGVIGTGQATPQPAYSGRETIYV	1700

(52) CPC특허분류

C07K 2317/24 (2013.01)  
C07K 2317/33 (2013.01)  
C07K 2317/34 (2013.01)  
C07K 2317/565 (2013.01)  
C07K 2317/76 (2013.01)  
C07K 2317/92 (2013.01)  
C07K 2317/94 (2013.01)

(72) 발명자

**그리찬, 우베**

독일 50823 쾰른 쉬르머스트라쎄 20

**프라이베르크, 크리스토프**

독일 42113 부페르탈 리프켄슈코텐 10

**디트머, 프랑크**

독일 40627 뒤셀도르프 잔트스트라쎄 4

**원펠트, 도리안**

독일 50679 쾰른 콘슈탄틴스트라쎄 82

**글뤼크, 올리안, 마리우스**

독일 40667 메르부슈 크라나흐스트라쎄 22

**핑케르트, 예시카**

독일 42105 부페르탈 브릴러 스트라쎄 97

**구티레즈, 에바-마리아**

독일 89257 일레르티센 구텐베르크스트라쎄 3

**골피어, 스벤**

독일 14109 베를린 슈틸프헨베크 12에

**홀튼, 지몬**

독일 14163 베를린 니클라스트라쎄 14아

**베코페, 필리프**

독일 69120 하이델베르크 임 베케르펠트 7

**게, 위잉치**

독일 69168 비슬로흐 램펜자이테 14

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

인간 CEACAM6 및 마카카 파시쿨라리스(*Macaca fascicularis*) CEACAM6에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며,

- i. 서열식별번호: 48을 포함하는 H-CDR1,  
서열식별번호: 49를 포함하는 H-CDR2, 및  
서열식별번호: 50을 포함하는 H-CDR3  
을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및  
서열식별번호: 52를 포함하는 L-CDR1,  
서열식별번호: 53을 포함하는 L-CDR2, 및  
서열식별번호: 54를 포함하는 L-CDR3  
을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역, 또는
- ii. 서열식별번호: 106을 포함하는 H-CDR1,  
서열식별번호: 107을 포함하는 H-CDR2, 및  
서열식별번호: 108을 포함하는 H-CDR3  
을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및  
서열식별번호: 110을 포함하는 L-CDR1,  
서열식별번호: 111을 포함하는 L-CDR2, 및  
서열식별번호: 112를 포함하는 L-CDR3  
을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역, 또는
- iii. 서열식별번호: 4를 포함하는 H-CDR1,  
서열식별번호: 5를 포함하는 H-CDR2, 및  
서열식별번호: 6을 포함하는 H-CDR3  
을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및  
서열식별번호: 8을 포함하는 L-CDR1,  
서열식별번호: 9를 포함하는 L-CDR2, 및  
서열식별번호: 10을 포함하는 L-CDR3  
을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역, 또는
- iv. 서열식별번호: 34를 포함하는 H-CDR1,  
서열식별번호: 35를 포함하는 H-CDR2, 및  
서열식별번호: 36을 포함하는 H-CDR3  
을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및  
서열식별번호: 38을 포함하는 L-CDR1,

- 서열식별번호: 39를 포함하는 L-CDR2, 및  
서열식별번호: 40을 포함하는 L-CDR3  
을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역, 또는
- v. 서열식별번호: 120을 포함하는 H-CDR1,  
서열식별번호: 121을 포함하는 H-CDR2, 및  
서열식별번호: 122를 포함하는 H-CDR3  
을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및  
서열식별번호: 124를 포함하는 L-CDR1,  
서열식별번호: 125를 포함하는 L-CDR2, 및  
서열식별번호: 126을 포함하는 L-CDR3  
을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역, 또는
- vi. 서열식별번호: 24를 포함하는 H-CDR1,  
서열식별번호: 25를 포함하는 H-CDR2, 및  
서열식별번호: 26을 포함하는 H-CDR3  
을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및  
서열식별번호: 28을 포함하는 L-CDR1,  
서열식별번호: 29를 포함하는 L-CDR2, 및  
서열식별번호: 30을 포함하는 L-CDR3  
을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역, 또는
- vii. 서열식별번호: 76을 포함하는 H-CDR1,  
서열식별번호: 77을 포함하는 H-CDR2, 및  
서열식별번호: 78을 포함하는 H-CDR3  
을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및  
서열식별번호: 80을 포함하는 L-CDR1,  
서열식별번호: 81을 포함하는 L-CDR2, 및  
서열식별번호: 82를 포함하는 L-CDR3  
을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역, 또는
- viii. 서열식별번호: 134를 포함하는 H-CDR1,  
서열식별번호: 135를 포함하는 H-CDR2, 및  
서열식별번호: 136을 포함하는 H-CDR3  
을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및  
서열식별번호: 138을 포함하는 L-CDR1,  
서열식별번호: 139를 포함하는 L-CDR2, 및  
서열식별번호: 140을 포함하는 L-CDR3  
을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역, 또는
- ix. 서열식별번호: 148을 포함하는 H-CDR1,

- 서열식별번호: 149를 포함하는 H-CDR2, 및  
서열식별번호: 150을 포함하는 H-CDR3  
을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및  
서열식별번호: 152를 포함하는 L-CDR1,  
서열식별번호: 153을 포함하는 L-CDR2, 및  
서열식별번호: 154를 포함하는 L-CDR3  
을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역, 또는
- x. 서열식별번호: 14를 포함하는 H-CDR1,  
서열식별번호: 15를 포함하는 H-CDR2, 및  
서열식별번호: 16을 포함하는 H-CDR3  
을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및  
서열식별번호: 18을 포함하는 L-CDR1,  
서열식별번호: 19를 포함하는 L-CDR2, 및  
서열식별번호: 20을 포함하는 L-CDR3  
을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역, 또는
- xi. 서열식별번호: 62를 포함하는 H-CDR1,  
서열식별번호: 63을 포함하는 H-CDR2, 및  
서열식별번호: 64를 포함하는 H-CDR3  
을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및  
서열식별번호: 66을 포함하는 L-CDR1,  
서열식별번호: 67을 포함하는 L-CDR2, 및  
서열식별번호: 68을 포함하는 L-CDR3  
을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역, 또는
- xii. 서열식별번호: 92를 포함하는 H-CDR1,  
서열식별번호: 93을 포함하는 H-CDR2, 및  
서열식별번호: 94를 포함하는 H-CDR3  
을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및  
서열식별번호: 96을 포함하는 L-CDR1,  
서열식별번호: 97을 포함하는 L-CDR2, 및  
서열식별번호: 98을 포함하는 L-CDR3  
을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역
- 을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

## 청구항 2

제1항에 있어서,

- i. 서열식별번호: 47에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및

- 서열식별번호: 51에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열, 또는
- ii. 서열식별번호: 105에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및  
서열식별번호: 109에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열, 또는
- iii. 서열식별번호: 3에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및  
서열식별번호: 7에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열, 또는
- iv. 서열식별번호: 33에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및  
서열식별번호: 37에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열, 또는
- v. 서열식별번호: 119에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및  
서열식별번호: 123에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열, 또는
- vi. 서열식별번호: 23에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및  
서열식별번호: 27에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열, 또는
- vii. 서열식별번호: 75에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및  
서열식별번호: 79에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열, 또는
- viii. 서열식별번호: 133에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및  
서열식별번호: 137에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열, 또는
- ix. 서열식별번호: 147에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및  
서열식별번호: 151에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열, 또는
- x. 서열식별번호: 13에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및  
서열식별번호: 17에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열, 또는
- xi. 서열식별번호: 61에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및  
서열식별번호: 65에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열, 또는
- xii. 서열식별번호: 91에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및  
서열식별번호: 95에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열

을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

### 청구항 3

제1항에 있어서, IgG 항체인 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

### 청구항 4

제1항에 있어서,

- i. 서열식별번호: 57에 상응하는 중쇄 영역 및  
서열식별번호: 58에 상응하는 경쇄 영역, 또는
- ii. 서열식별번호: 115에 상응하는 중쇄 영역 및  
서열식별번호: 116에 상응하는 경쇄 영역, 또는
- iii. 서열식별번호: 43에 상응하는 중쇄 영역 및  
서열식별번호: 44에 상응하는 경쇄 영역, 또는
- iv. 서열식별번호: 129에 상응하는 중쇄 영역 및

- 서열식별번호: 130에 상응하는 경쇄 영역, 또는
- v. 서열식별번호: 85에 상응하는 중쇄 영역 및  
서열식별번호: 86에 상응하는 경쇄 영역, 또는
- vi. 서열식별번호: 143에 상응하는 중쇄 영역 및  
서열식별번호: 144에 상응하는 경쇄 영역, 또는
- vii. 서열식별번호: 157에 상응하는 중쇄 영역 및  
서열식별번호: 158에 상응하는 경쇄 영역, 또는
- viii. 서열식별번호: 71에 상응하는 중쇄 영역 및  
서열식별번호: 72에 상응하는 경쇄 영역, 또는
- ix. 서열식별번호: 101에 상응하는 중쇄 영역 및  
서열식별번호: 102에 상응하는 경쇄 영역
- 을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, scFv, Fab, Fab' 또는 F(ab')<sub>2</sub> 단편인 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편인 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 인간, 인간화 또는 키메라 항체 또는 그의 항원-결합 단편인 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 코딩하는 단리된 핵산.

#### 청구항 9

제8항에 따른 핵산을 포함하는 벡터.

#### 청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 발현하고/거나  
상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 코딩하는 핵산 서열 또는 상기 핵산 서열을 포함하는 벡터를 포함하는  
단리된 세포.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 원핵 또는 진핵 세포인 단리된 세포.

#### 청구항 12

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 생산하는 방법이며,  
세포를 배양하는 단계, 및  
상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 정제하는 단계  
를 포함하고,  
상기 세포는

상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 발현하고/하거나

상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 코딩하는 핵산 서열 또는 상기 핵산 서열을 포함하는 벡터를 포함하고,

원핵 또는 진핵 세포인

방법.

#### 청구항 13

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는, 암 또는 암을 위한 백신접종에서 치료를 위한 제약 조성물.

#### 청구항 14

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는, 암 또는 암을 위한 백신접종에서 진단을 위한 진단제로서 사용하기 위한 제약 조성물.

#### 청구항 15

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는, 암의 치료를 위한 제약 조성물.

#### 청구항 16

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는, 암의 진단을 위한 제약 조성물.

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

#### 청구항 21

삭제

#### 청구항 22

삭제

#### 청구항 23

삭제

#### 청구항 24

삭제



## 청구항 25

삭제

## 청구항 26

삭제

## 청구항 27

삭제

## 청구항 28

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 인간 및 마카카 파시쿨라리스(*Macaca fascicularis*) CEACAM6 (암배아성 항원-관련 세포 부착 분자 6, CD66c, 비-특이적 교차반응 항원, NCA, NCA-50/90)에 특이적이고, 따라서 밀접하게 관련된 인간 CEACAM1, 인간 CEACAM3, 및 인간 CEACAM5와는 유의하게 교차-반응하지 않는, 제조합 항원-결합 영역 및 이러한 항원-결합 영역을 함유하는 항체 및 기능적 단편을 제공한다. 본 발명은 이러한 종류의 항체를 생성하는 방법을 추가로 제공한다.

[0002] 항체는 따라서 CEACAM6의 발현과 연관된 암 및 다른 장애 및 상태를 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 상기 항체를 코딩하는 핵산 서열, 그를 함유하는 벡터, 제약 조성물, 및 사용에 대한 지침서가 있는 키트를 제공한다.

### 배경 기술

[0003] 항체-기반 요법은 고형 종양을 포함한 다양한 암의 효과적이고 임상적으로 확립된 치료이다. 예를 들어, 헤르셉틴(HERCEPTIN)®은 유방암을 치료하는데 성공적으로 사용되고 있고, 리투산(RITUXAN)®은 B-세포 관련 암 유형에 효과적이다. 신규한 성공적인 항체-기반 요법 개발의 핵심은 상응하는 수용체의 활성을 기능적으로 변형시킬 수 있는, 표적 세포 (예를 들어 암 세포, 면역 세포 등) 상에서 우선적으로 발현되는 것으로 발견된 세포-표면 단백질에 대한 항체의 단리이다.

[0004] 면역 세포 활성화를 위한 및 이에 따른 암의 면역요법을 위한 면역 체크포인트 분자의 항체 차단은 임상적으로 검증된 접근법이다. 2011년에 CTLA-4 차단 항체 이필리무맵은 FDA에 의해 전이성 흑색종의 2차 요법에 대해 승인받았다 (예르보이). 또 다른 예는 PD-1/PD-L1 축의 차단으로, 이를 위한 여러 약물이 승인받았거나 현재 임상 개발 중에 있고, 이에 대한 인상적인 임상 반응이 흑색종, RCC 및 폐암에서 보고된 바 있다 (Henick et al., Expert Opin Ther Targets. 2014 Dec;18(12):1407-20)).

[0005] 암배아성 항원-관련 세포 부착 분자 (CEACAM) 패밀리 단백질은 이뮤노글로불린 (Ig) 초유전자 패밀리에 속하고, 일반적으로 N 도메인으로 확인되는 가변 (V)-유사 도메인을 나타낸다. N 도메인에 이어지는 것이 없거나 또는 최대 6개의 불변 C2-유사 Ig 도메인이 이어진다 (A 또는 B로 불림). 이들 세포의 도메인은 CEACAM 기능성을 위해 동종- 및 이종친화성 세포간 부착 분자로서 (Obrinck, Curr Opin Cell Biol. 1997 Oct; 9(5):616-26) 또는 인간 및 설치류 병원체 수용체로서 (Kuespert et al., Curr Opin Cell Biol. 2006 Oct; 18(5):565-71; Voges et al., PLoS One. 2012;7(6):e39908) 요구된다. CEACAM 수용체는 막에서 다른 파트너와 이량체 또는 올리고머 및 다중 회합체로서 회합하고, 그 결과 중요한 기능을 조정한다. 인간 조직에서의 그의 발현에 더하여, CEACAM 유전자 패밀리는 27종의 다른 포유동물 중에서 고도로 보존되어 있고, 마우스, 래트, 소, 개, 오리너구리 및 주머니쥐에서 가장 잘 기재되어 있다 (Kammerer and Zimmermann, BMC Biol. 2010 Feb 4; 8:12). CEACAM의 가장 잘 특징화된 생물학적 기능은, 분화 및 3차원 조직 구조의 형성에서의 역할을 포함한, 그의 동종- 및 이종친화성 상호작용을 통한 세포-세포 부착의 지지, 혈관신생, 아포토시스, 종양 억제, 및 전이이다 (Kuespert et al., Curr Opin Cell Biol. 2006 Oct; 18(5):565-71). 패밀리 구성원에 대한 보다 상세한 사항은 다른 종설에 기재되어 있다 (Horst and Wagener, Handb Exp Pharmacol. 2004;(165): 283-341; Gray-Owen

and Blumberg, Nat Rev Immunol. 2006 Jun;6(6):433-46).

- [0006] CEACAM6 (암배아성 항원-관련 세포 부착 분자 6, CD66c, 비-특이적 교차반응 항원, NCA, NCA-50/90)은 1개의 N-도메인 및 2개의 C2-유사 도메인을 갖는 글리코실포스파티딜이노시톨 (GPI)-연결된 세포 표면 단백질이며, 이는 CEACAM 단백질의 그의 세포의 도메인을 통한 다양한 막 수용체와의 수많은 가능한 시스 또는 트랜스 지시된 상호작용을 매개하고, 그 중 몇 개는 확인된 바 있다 (Beauchemin and Arabzadeh, Cancer Metastasis Rev. 2013 Dec;32(3-4):643-71).
- [0007] CEACAM6은 결장 (Blumenthal et al., BMC Cancer, 2007, Jan 3;7:2.), 폐 (Kolla et al., Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 296: L1019-L1030) 및 과립구 (Kuroki et al., Biochem Biophys Res Commun. 1992 Jan 31;182(2):501-6)와 같은 다양한 정상 인간 조직의 상피에서 발현된다. 과립구 계열에서 CEACAM6은 초기 계열-수입 전구체 세포를 제외하고 과립구 성숙의 모든 스테이지에서 발현된다 (Strickland et al., J Pathol. 2009 Jul;218(3):380-90); Schoelzel et al., American Journal of Pathology, 156 (2), 595-605). CEACAM6은 설 치류에서는 발현되지 않는다 (Beauchemin et al., Exp Cell Res. 1999 Nov 1;252(2):243-9).
- [0008] CEACAM6 발현이 여러 암에 대해 기재된 바 있다. 결장암에서 CEACAM6은 사례의 55%에서 상향조절되고, 이는 환자를 저 및 고-위험군으로 세분 가능하게 하는 독립적인 예후 인자이다 (Jantscheff et al., J Clin Oncol. 2003 Oct 1;21(19):3638-46). 췌장 선암종에서 분석된 시편의 92% (n=82)가 양성인 것으로 발견되었고, 한편 CEACAM6 발현은 저등급 PanIN 병변에서보다 고등급에서 더 보편적이었다 (Duxbury et al., Ann Surg. 2005 Mar;241(3):491-6). 이는 침습성 췌장 선암종의 >90% (시험된 115개 중 110개)가 CEACAM6의 강건한 (과다-) 발현을 제시한 또 다른 연구에서 확인되었다 (Strickland et al., J Pathol. 2009 Jul;218(3):380-90). 또한, 블루멘탈(Blumenthal) 등은 유방 중앙, 췌장 중앙, 난소 선암종, 폐 선암종, 림프절 전이 및 유방, 결장 및 폐 중앙으로부터의 전이에서 CEACAM6 발현을 보고하였다 (Blumenthal et al., BMC Cancer. 2007 Jan 3;7:2).
- [0009] 유방암에서의 CEACAM6 발현이 또한 다른 것에 의해 보고되었다 (Maraqa et al., Clin Cancer Res. 2008 Jan 15;14(2):405-11; Poola et al., Clin Cancer Res. 2006 Aug 1;12(15):4773-83; Balk-Moller et al., Am J Pathol. 2014 Apr;184(4):1198-208); Tsang et al., Breast Cancer Res Treat. 2013 Nov;142(2):311-22). 또한 CEACAM6 발현은 다발성 골수종 (Witzens-Harig et al., Blood 2013 May 30;121(22):4493-503), 위암 (Deng et al., Genet Mol Res. 2014 Sep 26;13(3):7686-97) 및 두경부암 (Cameron et al., Mol Cancer. 2012 Sep 28;11:74)에서 보고된 바 있다.
- [0010] 실험적 증거는 전이의 중요한 조절제로서 CEACAM6의 역할을 지지한다. 김(Kim) 등은 LoVo 세포에서의 CEACAM6-특이적 siRNA를 사용한 CEACAM6 발현의 감소 또는 HCT116 세포에서의 그의 발현의 증가가 각각, 세포의 매트릭스를 통한 침습을 저해 또는 증대한다는 것을 제시한 바 있다 (Kim et al., Clin Chim Acta. 2013 Jan 16;415:12-9). CEACAM6 발현의 억제는 상승된 E-카드헤린 프로모터 활성으로 이어진다. 블루멘탈 등은 CEACAM5 및 CEACAM6이 생체내에서 모노클로날 항체에 의해 차단될 수 있는 CRC 전이성 파종에 기여한다는 것을 제시하였다 (Blumenthal et al., BMC Cancer. 2007 Jan 3;7:2). 또한 CEACAM6은 줄기 세포-보강된 결장 구체를 형성할 수 있는 결장암 샘플의 CD133-양성 세포에서 발현되고, 증식, 클론원성 잠재력, 뿐만 아니라 생체내 종양발생 잠재력은 그의 침투 시 유의하게 방해받는다라는 것이 제시된 바 있다 (Gemei et al., Cancer. 2013 Feb 15;119(4):729-38). 유방암에서 타목시펜 저항성 샘플은 CEACAM6을 과다발현하고, CEACAM6은 질환 재발의 유의한 예측인자인 것으로 제시되었다 (Maraqa et al., Clin Cancer Res. 2008 Jan 15;14(2):405-11). MMU1-타목시펜-저항성 MCF7 세포 유도체에서의 siRNA 매개된 CEACAM6 침묵은 내분비 저항성, 이들 세포의 고정 비의존성, 및 침습 특성을 역전시켰다 (Lewis-Wambi et al., Eur J Cancer. 2008 Aug;44(12):1770-9). 폐 선암종에서 CEACAM6 발현은 유해 임상 결과와 유의하게 연관되었다 (Kobayashi et al., Br J Cancer. 2012 Nov 6;107(10):1745-53). 췌장암에서 siRNA에 의한 CEACAM6 침묵은 Mia(AR) 췌장 중앙 세포의 획득된 아노이키스 저항성을 역전시켰다. Capan2 췌장암 세포에서 CEACAM6의 과다발현은 겐시타빈 저항성을 증대시킨 반면에, BxPC3 세포에서 CEACAM6 발현의 siRNA-매개된 억제제는 AKT 활성을 Src 의존성 방식으로 조정함으로써 이들을 약물에 대해 화학감작화시켰다 (Duxbury et al., Cancer Res. 2004 Jun 1;64(11):3987-93). 이들 효과는 c-src 활성 및 매트릭스 메탈로프로테이나제 (MMP9) 발현을 나타내는 높은 CEACAM6 발현 세포의 증가된 침습성에 상응하였다 (Duxbury et al., Br J Cancer. 2004 Oct 4;91(7):1384-90).
- [0011] 중앙-연관 항원에 대한 T-세포 반응은 많은 중앙에서 기재된 바 있고 (Beckhove et al., J Clin Invest. 2004 Jul;114(1):67-76; Choi et al., Blood. 2005 Mar 1;105(5):2132-4; Sommerfeldt et al., Cancer Res. 2006 Aug 15;66(16):8258-65; Schmitz-Winnenthal et al., Cancer Res. 2005 Nov 1;65(21):10079-87.; Jaeger et

al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Apr 25;97(9):4760-5; Romero et al., Adv Immunol. 2006;92:187-224), 종종 림프성 기관 또는 혈액에서 종양 특이적 기억 T 세포의 축적을 유발한다 (Choi et al., Blood. 2005 Mar 1;105(5):2132-4; Feuerer et al., Nat Med. 2001 Apr;7(4):452-8; Letsch et al., Cancer Res. 2003 Sep 1;63(17):5582-6). 그러나, T 세포가 자가 종양 세포에 대해 반응하는 능력은 일반적으로 낮다 (Horna and Sotomayor, Curr Cancer Drug Targets. 2007 Feb;7(1):41-53); Yang and Carbone, Adv Cancer Res. 2004;92:13-27). 많은 종양은 T 세포의 이펙터 기능을 차단하는 능력을 갖고 이는 종양 면역요법의 제한된 활성의 원인이 된다. 종양 세포에 대한 T-세포 비반응성은 광범위한 암에 대해 입증된 바 있다 (Pardoll, Nat Immunol. 2012 Dec;13(12):1129-32).

[0012] CEACAM6은 또한 CD8+ T 세포 반응의 조절에 기여한다. 최근, 위첸스-하리그(Witzens-Harig) 등은 여러 CEACAM 패밀리 구성원을 발현하는 다발성 골수종에서 항-CEACAM6 mAb 또는 CEACAM6을 침묵시키는 siRNA에 의한 처리가 악성 형질 세포에 대한 T 세포 반응성을 회복시킨다는 것을 입증하였고, 이는 CD8+ T 세포 반응 조절에서의 CEACAM6의 역할을 보여준다 (Witzens-Harig et al., Blood 2013 May 30;121(22):4493-503). 지금까지, T 세포 상에서 CEACAM6에 대한 수용체는 확인된 바 없다. 그러나, CEACAM6 양성 골수종 세포와 T 세포의 공동-배양은 CEACAM6 라이게이션에 의한 SHP 포스포타제의 활성화를 포함하여 T 세포 신호전달 사건의 조절을 발생시켰다 (Lin and Weiss, J Cell Sci. 2001 Jan;114(Pt 2):243-4; Latour et al., Mol Cell Biol. 1997 Aug;17(8):4434-41; Wen et al., J Immunol. 2010 Dec 1;185(11):6413-9). CEACAM6은 어떠한 고유 신호전달 능력도 갖지 않고, 그의 억제 능력은 아마도 T 세포 표면 상의 수용체에의 결합에 의해 매개된다. 이러한 수용체는 예를 들어 선천성 및 적응성 면역 반응의 조절에 대한 메커니즘이 기재된 바 있는 CEACAM1일 수 있다. CEACAM1 (CD66a)은 면역수용체 티로신-기반 억제 (ITIM) 모티프를 함유하는 세포질 꼬리를 보유한다. CEACAM1은 세포내 소포 내에 저장되고, T 세포 활성화 시 T 세포 표면 상에 신속하게 (24시간 내지 72시간) 외부화 및 발현되어, 표적 세포 상에 발현된 리간드와의 동종- 또는 이종친화성 결합 후 T-세포 이펙터 기능의 차단을 매개한다 (Gray-Owen and Blumberg, Nat Rev Immunol. 2006 Jun;6(6):433-46). 이러한 결합의 성질은 비공지이고, 다른 CEACAM에의 동종- 또는 이종친화성 결합 또는 세포의 매트릭스의 다른 성분, 성장 인자 수용체, 인테그린 또는 카르헤린에의 결합일 수 있다. 동종친화성 상호작용은 CEACAM1 및 CEACAM1 사이에서 보고된 바 있다 (Ortenberg et al., Mol Cancer Ther. 2012 Jun;11(6):1300-10). 이종친화성 CEACAM 상호작용은 예를 들어 CEACAM1 및 CEACAM5, 및 CEACAM6 및 CEACAM8 사이에서 기재된 바 있다 (Cavallaro and Christofori, Nat Rev Cancer. 2004 Feb;4(2):118-32).

[0013] 상기 기재된 바와 같이 CEACAM6은 암 면역요법에서 치료적 개입을 위한 매우 매력적인 표적이다. 나타낸 바와 같이, CEACAM6은 고도로 상동인 단백질의 패밀리의 구성원이다. 따라서 CEACAM6의 면역억제를 완화시키는 인간 요법에 적합한 항체는, 그의 작용 방식 및 국제화를 CEACAM6으로 제한하고 원치 않는 유해 부작용을 피하기 위해, 각각 상이한 기능 및 조직 분포를 디스플레이하는 CEACAM6과 다른 파라로그 단백질 예컨대 CEACAM1, CEACAM3, CEACAM5 사이를 구별할 수 있어야 한다.

[0014] CEACAM6이 종양 세포 상에서 뿐만 아니라 정상 조직 상에서도 발현되기 때문에 (특히 과립구 뿐만 아니라 예를 들어 폐의 상피 세포 및 위장 세포 - Chan and Stanners, Mol Ther. 2004 Jun;9(6):775-85; Strickland et al., J Pathol. 2009 Jul;218(3):380-90), 치료 항체의 유해 부작용 프로파일을 예측할 수 있는 것은 절대적으로 중요하다. 예상되는 작용 방식이 면역억제의 억제, 즉 면역활성화일 것이고, 이는 심각한 위험을 야기할 수 있기 때문에 이는 모두 보다 중요하다 (CD28 초효능제 TGN1412 시험 사건; Suntharalingam et al., N Engl J Med. 2006 Sep 7;355(10):1018-28). 따라서 과립구에 대한 직접 효과에 더하여 면역계에 대한 간접 효과를 조심스럽게 평가하는 것이 필요하다. 인간 치료 항체의 개발 및 예측적 전-임상 내약성 시험을 가능하게 하기 위해서는, 항체가 독성학상 관련 중, CEACAM6의 경우에는 비-인간 영장류, 우선적으로 마카카 파시쿨라리스 (시노물구스)에 대해 관련 교차-반응성을 나타내는 것이 필수적이다.

[0015] 전제조건으로서, 치료 항체는 세포 상의 인간 CEACAM6에 높은 친화도로 결합할 것, (어떠한 파라로그에도 결합하지 않으면서) CEACAM6에 선택적으로 결합할 것, 원숭이 CEACAM6에 대해 한 자릿수의  $1 \text{ K}_D$  내에서 교차-반응성일 것 (비-결합력 기반 결합 조건 하에 낮은 표면 밀도에서도 독성학 원숭이 모델에서 정상 조직에 대한 결합을 안전하게 반영하기 위함), 인간 CEACAM6과 유사한 에피토프에 결합할 것, CEACAM6-매개된 면역억제를 완화시킬 수 있을 것, 인간 요법에서 비-면역원성일 것 (즉 인간 또는 인간화 항체), 및 제약으로서의 임상 개발, 제제화 및 연장된 기간에 걸친 저장을 가능하게 하도록 충분히 안정할 것이 필요하다. 후자는 물리적 분해 (특히 응집)가 치료 단백질에 대한 면역 반응을 증진시킬 수 있고 (Hermeling et al., Pharm Res. 2004 Jun;21(6):897-903) 응집은 IgG의 언폴딩 및 그의 열 안정성과 밀접하게 관련된다는 것 (Vermeer and Norde,

Biophys J. 2000 Jan;78(1):394-404)이 이전에 제시된 바 있기 때문에 중요하다.

- [0016] 여러 항-CEACAM6 항체가 존재한다. 그들 대부분은 비-인간 시약 항체이고, 그들 중 다수는 폴리클로날이다. 인간 CEACAM6에 대한 특이성 및 선택성 뿐만 아니라 원숭이 CEACAM6에 대한 교차-반응성은 대부분의 경우에 개시 또는 공지되어 있지 않다.
- [0017] CEACAM6에 대해 지시된 치료 항체가 또한 관련 기술분야에 공지되어 있다. 일부는 인간 CEACAM6에 대해 선택적이지 않다 (예를 들어 이뮤노메딕스(Immunomedics)로부터의 MN-3, 네오게닉스(Neogenix)로부터의 Neo201/h16C3; 둘 다는 또한 인간 CEACAM5에도 결합함). 단일 도메인 항체 2A3 및 그의 융합 변이체(WO2012040824 및 문헌 [Niu et al., J Control Release. 2012 Jul 10;161(1):18-24])는 원숭이 CEACAM6에 대한 선택성 및 교차-반응성과 관련하여 특징화되어 있지 않다.
- [0018] 원숭이 CEACAM6과 명백하게 교차-반응성인 선택적 항-CEACAM6 항체는 개시되어 있지 않다 (Strickland et al., J Pathol. 2009 Jul;218(3):380-90).
- [0019] 뮤린 항체 9A6 (제노백(Genovac)/알데브론(Aldevron))은 CEACAM6의 면역억제 활성을 조절할 수 있는 것으로 기재된 유일한 항체이다 (Witzens-Harig et al., Blood 2013 May 30;121(22):4493-503). 9A6은 CEACAM6의 면역억제 활성을 억제하고, 이는 시험관내 T 세포에 의한 증진된 시토카인 분비 및 생체내 항종양 효능으로 이어진다 (Khandelwal et al., Poster Abstract 61, Meeting Abstract from 22nd Annual International Cancer Immunotherapy Symposium October 6-8, 2014, New York City, USA). 그의 선택성은 적절해 보이지만, 그것은 원숭이 CEACAM6에 대한 그의 교차-반응성과 관련하여 이전에 특징화되지 않았다. 또한, 그의 뮤린 성질은 인간에서의 직접적 치료 용도를 불가능하게 한다.
- [0020] 예에 제시된 바와 같이, 항체 9A6은 재조합 인간 CEACAM6에 결합하지만 재조합 마카카 물라타(Macaca mulatta) 또는 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6에 대해서는 어떠한 결합도 검출되지 않았다. 비교를 위해, Neo201-hIgG1을 또한 시험하였다. 이 항체는 인간 및 원숭이 CEACAM6 둘 다에 대해 높은 친화도 결합을 디스플레이하였다. 그러나 Neo201은 인간 CEACAM5 및 CEACAM6에 결합하고, 따라서 CEACAM6에 대해 특이적이지 않다.
- [0021] 결론적으로 하기 특색을 포함하는 치료 모노클로날 항체에 대한 높은 필요가 존재한다:
- [0022] i. 항체는 인간 CEACAM6의 높은 친화도 결합체이다.
- [0023] ii. 항체는 CEACAM6에 대해 선택적이고, 어떠한 파라로그에도, 특히 CEACAM1, CEACAM3, 및 CEACAM5에도 결합하지 않는다.
- [0024] iii. 항체는 원숭이 CEACAM6에 대해 한 자릿수의 1가  $K_D$  내에서 교차-반응성이다.
- [0025] iv. 항체는 인간 요법에서 비-면역원성이고, 즉 이는 인간 또는 인간화 항체이다.
- [0026] v. 항체는 CEACAM6-매개된 면역억제를 완화시킬 수 있다.
- [0027] 이러한 항체는 선행 기술에 존재하지 않는다. 인간 CEACAM6의 N-말단 도메인 1에 결합하는 9A6은 CEACAM6-매개된 면역억제를 완화시킬 수 있는 유일하게 공지된 항-CEACAM6 항체이지만, 마우스 항체인 것과는 별개로 원숭이 CEACAM6에 대한 교차-반응성이 결여되어 있다. Neo201은 CEACAM6의 N-말단 도메인 1 외부의 상이한 도메인에 결합한다. Neo201-hIgG1의 치료 효능은 ADCC를 기초로 하는 것으로 공개된 바 있다 (Proceedings of the 102nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2011 Apr 2-6; Orlando, FL. Philadelphia (PA): AACR: Du et al., Cancer Res April 15, 2011; 71(8 Supplement): 4582).
- [0028] 본 발명자들은 CEACAM6-매개된 면역억제의 완화가 N-말단 도메인 1에의 결합과 연결된다고 가정하였다. 그러나 CEACAM6의 N-말단 도메인 1에 결합하는 항체의 생성은 도전적인 선택성 문제를 야기한다.
- [0029] 도 1에서 서열 정렬은 인간 CEACAM6 및 인간 CEACAM3, 인간 CEACAM5 및 인간 CEACAM1의 전체 세포의 영역에 걸친 매우 높은 정도의 단백질 서열의 유사성을 제시한다. 표적 영역 (인간 CEACAM6의 도메인 1)은 다른 CEACAM과 특히 유사하며, 이는 또한 표 7에 반영된다. 인간 CEACAM6의 파라로그 (예를 들어 CEACAM1, CEACAM3, 및 CEACAM5)는 시노물구스 오르토로그보다 인간 CEACAM6과 훨씬 더 유사하다. 실제로, 1차 서열의 N-말단 영역에 인간 및 시노물구스 CEACAM6에서는 동일하지만 다른 인간 파라로그의 아미노산과는 상이한 위치가 단지 2개만 존재한다 (도 1에 별표로 표시됨).
- [0030] 예상외로 본 발명자들은 목적하는 선택성 및 기능적 특색을 모두 포함하는 항체를 생성하는 방법을 발견할 수



있었다.

## 발명의 내용

- [0031] 본 발명은 인간 및 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6 단백질에 대해 높은 친화도를 디스플레이하고 밀접하게 관련된 인간 CEACAM1, 인간 CEACAM3, 및 인간 CEACAM5와는 유의하게 교차-반응하지 않는 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체에 관한 것이다. 이것은 CEACAM6에 대해 선택적인 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체를 의미한다. 제공되는 항체는 이들 단백질 사이에 고도로 보존된 N-말단 도메인 1에 결합한다.
- [0032] 본 발명의 항-CEACAM6 항체는 종양 특이적 T 세포의 시험관내 시토카인 프로파일을, 증가된 IFN-감마, 및/또는 IL-2 및/또는 TNF-알파 분비를 특징으로 하는 보다 세포독성이고/거나 활성화된 표현형으로 변화시킬 수 있다. 따라서 본 발명의 항체는 CEACAM6-매개된 면역억제를 완화시키고 면역활성화를 유도할 수 있고, 최종적으로 생체내 항종양 효능을 발생시킨다.
- [0033] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 선천성 및 적응성 면역 반응의 조절에 대한 메카니즘일 수 있는 CEACAM6 및 CEACAM1 상호작용을 방해한다.
- [0034] 본 발명의 항체는 따라서 암 뿐만 아니라 그의 전이, 특히 CEACAM6 발현 종양, 예컨대 결장직장암, 비소세포 폐암 (NSCLC), 소세포 폐암 (SCLC), 췌장암, 위암, 유방암 및 다발성 골수종의 치료에 적합하다.
- [0035] 본 발명은 인간 및 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6에 대해 한 자릿수의  $1 \text{가 } K_D$  내에서 결합할 수 있고 (비-결합력 기반 결합 조건 하에 낮은 표면 밀도에서도 독성학 원숭이 모델에서 정상 조직에 대한 결합을 안전하게 반영하기 위함) 밀접하게 관련된 파라로그 CEACAM1, CEACAM3, 및 CEACAM5와 유의하게 교차-반응하지 않는다는 점에서 기존 항-CEACAM6 항체와 구별되는 항체를 기재한다. 따라서 이들 항체는 그의 안전성 프로파일을 평가하기 위한, 시노물구스 원숭이에서의 전임상 독성학적 연구에 적합하다. CEACAM6은 종양 세포 상에서 뿐만 아니라 정상 조직 상에서도 발현되기 때문에 (특히 과립구 뿐만 아니라 예를 들어 폐의 상피 세포 및 위장 세포 - Chan and Stanners, Mol Ther. 2004 Jun;9(6):775-85; Strickland et al., J Pathol. 2009 Jul;218(3):380-90), 치료 항체의 유해 부작용 프로파일을 예측할 수 있다는 것은 절대적으로 중요하다. 예상되는 작용 방식이 면역억제의 억제, 즉 면역활성화일 것이고, 이는 심각한 위험을 야기할 수 있기 때문에 이는 모두 보다 중요하며 (CD28 초효능제 TGN1412 시험 사건), 따라서 과립구에 대한 직접 효과에 더하여 면역계에 대한 간접 효과를 조심스럽게 평가하는 것이 필요하다.
- [0036] 고도로 바람직한 본 발명의 항-CEACAM6 항체는 그의 구조적 특색에 의해 특징화되어 표 1에 도시된다.
- [0037] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항-CEACAM6 항체는 인간 CEACAM6의 에피토프에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 서열식별번호(SEQ ID NO): 179의 Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Val83, Ile84, Gly85, Thr90, Ser127, Asp128 및 Leu129로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 잔기를 포함한다.
- [0038] 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-CEACAM6 항체는 인간 CEACAM6의 에피토프에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 서열식별번호: 179의 아미노산 잔기 Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Val83, Ile84, Gly85, Thr90, Ser127, Asp128 및 Leu129를 포함한다.
- [0039] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항-CEACAM6 항체는 인간 CEACAM6의 에피토프와 상호작용하고, 예를 들어 그에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 서열식별번호: 179의 Pro59, Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Gly64, Val83, Ile84, Gly85, Thr86, Gln88, Thr90, Pro91, Ile125, Ser127, Asp128 및 Leu129로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 15개 또는 그 초과 아미노산 잔기를 포함한다.
- [0040] 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-CEACAM6 항체는 인간 CEACAM6의 에피토프와 상호작용하고, 예를 들어 그에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 서열식별번호: 179의 아미노산 잔기 Pro59, Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Gly64, Val83, Ile84, Gly85, Thr86, Gln88, Thr90, Pro91, Ile125, Ser127, Asp128 및 Leu129를 포함한다.
- [0041] 본 발명의 항-CEACAM6 항체는 공지된 의약과 공-투여될 수 있고, 일부 경우에 항체는 그 자체가 변형될 수 있다. 예를 들어, 효능을 잠재적으로 추가로 증가시키기 위해 항체는 세포독성제, 면역독소, 독성단 또는 방사성동위원소에 접합될 수 있다.
- [0042] 본 발명은 추가로, CEACAM6 발현이 정상 조직과 비교하여 상승된 악성 또는 이형성 상태의 진단을 위한 도구를 구성하는 항체를 제공한다. 검출가능한 마커에 접합된 항-CEACAM6 항체가 제공된다. 바람직한 마커는 방사성

표지, 효소, 발색단 또는 형광단이다.

[0043] 본 발명은 또한 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 발현하는 세포, 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 생산하는 방법, 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 사용하여 이형성 세포의 성장을 억제하는 방법, 및 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 사용하여 암을 치료하고 검출하는 방법에 관한 것이다.

[0044] 본 발명은 또한 CEACAM6의 에피토프에 특이적인 상기 언급된 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 각각 코딩할 수 있는 단리된 핵산 서열에 관한 것이다. 본 발명의 핵산은 항체 또는 항원-결합 항체 단편의 재조합 생산에 적합하다. 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 핵산 서열을 함유하는 벡터 및 숙주 세포에 관한 것이다.

[0045] 본 발명의 조성물은 치료적 또는 예방적 용도로 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 관련된 측면에서, 본 발명은 CEACAM6 발현 세포의 바람직하지 않은 존재와 연관된 장애 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 상기 언급된 장애는 암이다. 이러한 방법은 본원에 기재되거나 고려된 바와 같은 본 발명의 항체를 함유하는 제약 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 함유한다.

[0046] 추가로 본 발명은 이러한 종류의 항체를 생성하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 CEACAM6에 특이적으로 결합하는 항체 라이브러리의 1종 이상의 구성원을 단리하기 위해 이러한 라이브러리를 사용하는 것에 대한 지침을 제공한다. 또한, 본 발명은 CEACAM6에 특이적으로 결합하고 마카카 파시쿨라리스 (시노물구스 원숭이) CEACAM6에 대해 교차-반응성인 항체를 분비하는 하이브리도마 세포주를 생산하기 위해 마우스를 면역화하는 것에 대한 지침을 제공한다. CEACAM6에 특이적으로 결합하는 무린 항체의 인간화에 대한 지침이 또한 본 발명에 제공된다.

### 도면의 간단한 설명

[0047] 도 1: 인간 CEACAM6 파라로그 뿐만 아니라 마카카 파시쿨라리스 (시노물구스 원숭이) CEACAM6 오르토프로그의 세포외 영역의 단백질 서열 정렬. 번호는 신호 펩티드 서열의 제거 후의 아미노산 위치를 나타낸다. 인간 및 시노물구스 CEACAM6에서는 동일하지만 다른 인간 파라로그에서는 이 위치에서 아미노산이 상이한 1차 서열의 N-말단 영역에서의 위치가 별표로 표시된다. N-말단 도메인 1은 박스로 표시된다.

도 2: TPP-2971의 가변 도메인 VL 및 VH의 아미노산 서열. 인간 프레임워크 내로 그래프팅된 서열은 밑줄친 볼드체로 강조된다. 카바트 정의에 따른 CDR은 이탤릭체로 기재된다. 회색 음영 문자는 TPP-2971과 비교하여 TPP-3187로부터 서열의 차이를 나타낸다.

도 3: TPP-3310 및 TPP-3714의 가변 도메인 VL 및 VH의 아미노산 서열. TPP-2971의 무린 CDR로부터 유래된 서열은 밑줄친 볼드체로 강조된다. 카바트 정의에 따른 CDR은 이탤릭체로 기재된다. 항체 TPP-3310 및 TPP-3714는 밑줄친 비-볼드체로 강조된 VH 프레임워크 내에서 2개의 아미노산에서 상이하다.

도 4: TPP-3820 및 TPP-3821의 가변 도메인 VL 및 VH의 아미노산 서열. TPP-3187의 무린 CDR로부터 유래된 서열은 밑줄친 볼드체로 강조된다. 카바트 정의에 따른 CDR은 이탤릭체로 기재된다. 항체 TPP-3820 및 TPP-3821은 밑줄친 비-볼드체로 강조된 VH 프레임워크 내에서 2개의 아미노산에서 상이하다.

도 5: 서바이빈 펩티드 특이적 T 세포의 IFN-감마 분비 및 이러한 분비의 정도에 대한 항-CEACAM6 항체의 시험관내 약리학적 효과. A+B. 서바이빈-펩티드 특이적 T 세포 및 KS 종양 세포의 IFN-감마 ELISpot 검정. 10,000개의 KS 종양 세포를 2,500개의 서바이빈 TC와 함께 20시간 동안 공동-배양하였다. 공동-배양물 중 항체 농도는 30 µg/ml였다. C. 서바이빈-펩티드 특이적 TC 및 KS 종양 세포의 IFN-감마 ELISA 검정. 10,000개의 KS 종양 세포를 20,000개의 서바이빈 TC와 함께 20시간 동안 공동-배양하였다. 공동배양물 중 항체 농도는 30 µg/ml였다. X-축은 시험된 상이한 조건을 제시하고: A에서: 1 = 10,000개 KS 세포; 2 = 2,500개 T 세포; 3 = 항체 처리 없음; 4 = 이소형-매칭 항체 대조군; 5 = TPP-3470 (9A6-hIgG2) 6 = TPP-3323; B에서: 1 = 10,000개 KS 세포; 2 = 2,500개 T 세포; 3 = 항체 처리 없음; 4 = 이소형-매칭 항체 대조군; 5 = TPP-3470 (9A6-hIgG2) 6 = TPP-3310; 7 = TPP-3707; C에서: 1 = 10,000개 KS 세포; 2 = 20,000개 T 세포; 3 = 항체 처리 없음; 4 = 이소형-매칭 항체 대조군; 5 = TPP-3470 (9A6-hIgG2) 6 = TPP-3310; 7 = TPP-3707; Y-축은 웰당 IFN-감마 스팟-카운트 (A 및 B에서) 또는 pg/ml 단위의 IFN-감마 농도 (C에서)에 상응한다. 별표는 스튜던트 t 검정, 독립표본, 양측에 따른 통계적으로 유의한 결과를 나타낸다. 오차 막대는 SEM을 나타낸다.

도 6: 서바이빈 펩티드 특이적 T 세포의 시토카인 분비 (IFN-감마, IL-2, 및 TNF-알파)에 대한 항-CEACAM6 항체

의 시험관내 약리학적 효과. A. IFN-감마 루미넥스 분석. B. IL-2 루미넥스 분석. C. TNF $\alpha$  루미넥스 분석. 서바이빈-펩티드 특이적 TC 및 KS 종양 세포의 루미넥스 시토카인 분석. 10,000개의 KS 종양 세포를 20,000개의 서바이빈 TC와 함께 20시간 동안 공동-배양하였다. 공동배양물 중 항체 농도는 30  $\mu$ g/ml였다. X-축은 시험된 상이한 조건을 도시하고: 1 = 10,000개 KS 세포; 2 = 20,000개 T 세포; 3 = 항체 처리 없음; 4 = 이소형-매칭 항체 대조군; 5 = TPP-3470 (9A6-hIgG2) 6 = TPP-3310; 7 = TPP-3707; Y-축은 pg/ml 단위의 시토카인 농도에 상응한다.

도 7: 생체내 종양 성장에 대한 항-CEACAM6 항체의 효과.  $2 \times 10^6$  개 KS 유방암 세포를 s.c. 접종하였다. 제23일 및 제27일에 종양-항원 특이적 T 세포 (서바이빈-펩티드 특이적)를 i.v. 주사하였다. 200  $\mu$ g의 항-CEACAM6 항체 또는 매칭 이소형 대조군을 제22일, 제24일, 제26일 및 제28일에 i.p. 투여하였다. 종양 성장을 2-3일마다 평가하였다. 오차 막대는 SEM을 나타낸다. Y-축 = 종양 면적 ( $\text{mm}^2$ ); X-축 = 일; TC = 서바이빈-펩티드 특이적 T 세포. 1 = PBS-처리됨; 2 = T 세포 및 이소형 매칭 항체 대조군에 의한 처리; 3 = T 세포 및 TPP-3470 (9A6-hIgG2)에 의한 처리; 4 = T 세포 및 TPP-3310에 의한 처리; 5 = T 세포 및 TPP-3707에 의한 처리.

도 8: 본 발명의 바람직한 항-CEACAM6 항체의 주석표시된 서열. IgG의 중쇄 및 경쇄 뿐만 아니라 선택된 항체의 VH 및 VL 영역에 대한 단백질 및 DNA 서열이 제공된다. 서열 아래에 중요한 영역이 주석표시된다 (전장 IgG에서의 VH 및 VL 영역 및 CDR 영역 (H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3)).

도 9: Fab 단편 APP-1574 (중쇄 및 경쇄는 각각 흑색 및 담회색으로 색표시됨)에 결합된 인간 CEACAM6의 단일 N-말단 도메인 1 (TPP-1794, 백색)의 카툰 표현.

도 10: 도 9에 제시된 단백질 계면의 상세. 선택된 잔기는 스틱 표현으로 도시되고 도 9에서와 같이 색표시된다. 넘버링은 TPP-1794 (서열식별번호: 169)에 상응한다.

도 11: 서바이빈-펩티드 특이적 CD8 $^+$  T 세포를 사용한 엑스셀리젠스(xCELLigence) 세포독성 검정.

A. 20,000개의 서바이빈 특이적 T 세포와의 공동-배양물 중 20,000개의 KS 유방암 종양 세포 B. 20,000개의 서바이빈 특이적 T 세포와의 공동-배양물 중 40,000개의 HCT-116-hC6 종양 세포. 세포독성을 ~100시간 동안 모니터링하였다. 항체를 30  $\mu$ g/ml 최종 농도로 사용하였다: #1, T 세포 첨가 시점; #2, 종양 세포 단독; #3, 항체 없음; #4, 이소형-매칭 항체 대조군; #5, 인간 IgG2로서 항-PD-L1 Ab; #6, 인간 IgG2로서 TPP-3470 9A6 Ab; #7 TPP-3310 hIgG2. 별표는 스튜던트 t 검정, 독립표본, 양측에 따른 통계적으로 유의한 결과를 나타낸다. X, x-축, 시간 (시); Y, Y-축, 정규화된 세포 지수.

도 12: 췌장암 환자-유래 T 세포 (TIL-12)를 사용한 엑스셀리젠스 세포독성 검정.

A 및 B: 50,000개 췌장암 침윤 림프구 세포 (TIL-12)와의 공동-배양물 중 10,000개 HCC2935 종양 세포. 세포독성을 ~150시간 동안 모니터링하였다. 항-CD3 x EpCAM 이중특이적 mAb (0.25 ng/ml)를 공동-배양물에 첨가하여 T 세포를 HLA와 독립적인 종양 세포로 지시하였다.

A: #1, T 세포 첨가; #2 종양 세포 단독; #3, 항체 없음; #4, 이소형-매칭 항체 대조군; #5, 인간 IgG2로서 항-PD-L1 Ab; #6, TPP-3470; #7 TPP-3310; 항체는 30  $\mu$ g/ml로 사용하였다.

B: TPP-3310-매개 효과의 농도 의존성: #1, T 세포 첨가; #2, 종양 세포 단독; #3, TPP-3310, 0.07  $\mu$ g/ml; #4, TPP-3310, 0.02  $\mu$ g/ml; #5, 이소형-매칭 항체 대조군, 50  $\mu$ g/ml; #6, TPP-3310, 0.021  $\mu$ g/ml; #7, TPP-3310, 0.062  $\mu$ g/ml; #8, TPP-3310, 1.85  $\mu$ g/ml; #9, TPP-3310, 5.5  $\mu$ g/ml; #10, TPP-3310, 16.67  $\mu$ g/ml; #11, TPP-3310, 50  $\mu$ g/ml;

X- x-축, 시간 (시); Y, Y-축, 정규화된 세포 지수

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048] 본 발명은 CEACAM6에 특이적 친화도를 가지며 대상체에게 치료 이익을 전달할 수 있는 신규 항체의 발견을 기반으로 한다. 인간, 인간화 또는 키메라일 수 있는 본 발명의 항체는 많은 경우에 사용될 수 있고, 이는 본원에 보다 상세하게 기재되어 있다.

[0049] 정의

[0050] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에

의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다. 그러나, 하기 참고문헌은 본 발명과 관련된 기술분야의 통상의 기술자에게 본 발명에 사용된 많은 용어의 일반적 정의를 제공할 수 있고, 이러한 정의가 관련 기술분야에서 통상적으로 이해되는 의미와 일치하는 한 참조되고 사용될 수 있다. 이러한 참고문헌은 문헌 [Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991); and Lackie et al., The Dictionary of Cell & Molecular Biology (3d ed. 1999); and Cellular and Molecular Immunology, Eds. Abbas, Lichtman and Pober, 2nd Edition, W.B. Saunders Company]을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 관련 기술분야에서 통상적으로 이해되는 의미를 갖는 본원에 사용된 용어의 정의를 제공하는, 관련 기술분야의 통상의 기술자가 입수가 가능한 임의의 추가의 기술적 자원이 참고될 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 하기 용어가 추가로 정의된다. 추가의 용어는 명세서의 다른 곳에 정의되어 있다. 본원 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어 "유전자"에 대한 언급은 1종 이상의 유전자에 대한 언급이고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 그의 등가물을 포함하는 등이다.

[0051] 용어 "폴리펩티드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 상기 용어는 자연 발생 아미노산 중합체 및 비-자연 발생 아미노산 중합체 뿐만 아니라, 1개 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연 발생 아미노산의 인공적 화학적 모방체인 아미노산 중합체에도 적용된다. 달리 나타내지 않는 한, 특정한 폴리펩티드 서열은 또한 그의 보존적으로 변형된 변이체도 함축적으로 포괄한다.

[0052] 아미노산은 본원에서 그의 통상적으로 공지되어 있는 3문자 기호에 의해, 또는 IUPAC-IUB 생화학적 명명 위원회에 의해 권고되는 1-문자 기호에 의해 지칭될 수 있다. 마찬가지로, 뉴클레오티드는 그의 통상적으로 허용되는 단일-문자 코드에 의해 지칭될 수 있다.

[0053] 본원에 사용된 "CEACAM6"은 "암배아성 항원-관련 세포 부착 분자 6"을 나타내며, 또한 "CD66c" (분화 클러스터 66c) 또는 비-특이적 교차반응 항원, 또는 NCA, 또는 NCA-50/90으로도 공지되어 있다. CEACAM6은 세포-세포 부착에 수반되는 글리코실포스파티딜이노시톨 (GPI)-연결된 세포 표면 단백질이다. CEACAM6은 결장, 췌장, 유방 및 폐암과 같은 상이한 종양 세포의 표면 상에서 고도로 발현된다.

[0054] 인간 CEACAM6에 대한 참조 서열은 유니프룻KB/스위스-프룻 데이터 베이스로부터 수탁 번호 P40199.3 (서열식별 번호: 179 = TPP-4639) 하에 신호 펩티드 (위치 1-34) 및 프로펩티드 쇄 (위치 321 - 344)를 포함하여 입수가 가능하다. 단일 뉴클레오티드 다형성은 위치 239에서 관찰된 바 있다 (G에서 V로의 교환). 인간 CEACAM6의 성숙한 세포외 도메인은 서열식별번호: 179의 위치 35-320의 아미노산으로 이루어진다.

[0055] 인간 CEACAM6 (서열식별번호: 179)

```
MGPPSAPPCLRHLVHPWKEVLLTASLLTFWNPPTAKLTISTEPFNVAEGKEVLLLAHNLPQNRIG
YSWYKGERVDGNSLIVGYVIGTQQATPGPAYSGRETIYPNASLLIQNVNTQNDTGFTYTLQVIKSDLVNEEA
TGQFHVYPPELPKPSISSNNSNPVEDKDAVAFTCEPEVQNTTYLWWVNGQSLPVSRLQLSNGNMTLTLLS
VKRNDAGSYECEIQNPASANRSDPVTNLVLYGPDGPTISPSKANYRPGENLNLSCAASNPPAQYSWFIN
GTFQQSTQELFIPNITVNNSGSYMCQAHNSATGLNRTTVMITVSGSAPVLSAVATVGITIGVLARVALI
```

[0056]

[0057] CEACAM6의 마카카 파시쿨라리스 (시노몰구스 원숭이) 단백질 서열이 본 발명자들에 의해 추정되었고, TPP-4189 (서열식별번호: 177)에 의해 나타내어진다. 시노몰구스 CEACAM6의 성숙한 세포외 도메인은 서열식별번호: 177의 위치 35-320의 아미노산으로 이루어진다.

[0058] 마카카 파시쿨라리스 (시노몰구스 원숭이) CEACAM6 (서열식별번호: 177)

```
MGPPSAPPCRIVCPWKEVLLTASLLTFWSPPTTAQLTIESRPFNVAEGKEVLLLAHNLPQNTLG
FNWYKGERVDKRLIVAVVIGTQQATTPGPAHSGREMIYSNASLLIQNVNTQNDTGSYTLQAIKEDLVTEEA
TGRFWVYPPELPKPYITSNNSNPVEDKDAVDFTCEPDHSTTYLWWVNDQSLPVSRLQLSNGNRTLTLLS
VKRNDAGAYECEIQNPVSANLSDPVLNLVLYGPDVPTISPSNSNYRPGENLNLSCAASNPTAQYSWFWN
GTFQQSTQELFIPNITVNNSGSYMCQAYNSATGLNRTTVMITVSGSAPGLSAVATVGIMIGVLARVALI
```

[0059]

[0060] 인간 및 마카카 파시쿨라리스 (시노몰구스 원숭이) CEACAM6의 도메인 편성은 하기와 같다 (수탁 번호 P40199.3 하의 유니프룻KB/스위스-프룻 데이터 베이스 서열에 기초함, 각각 서열식별번호: 179 = TPP-4639 & 서열식별번호: 177 = TPP-4189):



인간 및 시노몰구스 <b>CEACAM6</b> 도메인	각각 <b>SEQ-ID NO:179 = TPP-4639</b> 및 <b>SEQ-ID No: 177 = TPP-4189</b> 상에서의 위치
<b>도메인 1</b> 또한 <b>N</b> 도메인으로도 공지됨 또한 <b>N</b> -말단 도메인 1로도 공지됨 (Ig-유사 V-유형)	35 - 142
<b>도메인 2</b> 또한 <b>A</b> 도메인으로도 공지됨 (Ig-유사 C2-유형 1)	145 - 232
<b>도메인 3</b> 또한 <b>B</b> 도메인으로도 공지됨 (Ig-유사 C2-유형 2)	237 - 314

[0061]

[0062] 인간 CEACAM1 전장 단백질은 유니프룻KB/스위스-프룻 데이터 베이스로부터 수탁 번호 P13688.2 (서열식별번호: 173 = TPP-4185) 하에 입수가능하다. 인간 CEACAM1의 성숙한 세포외 도메인은 서열식별번호: 173의 위치 35-428의 아미노산으로 이루어진다.

[0063]

인간 CEACAM1 (서열식별번호: 173)

MGHLSAPLHRVVRVPWQGLLLTASLLTFWNPPTTAQLTTESMPFNVAEGKEVLLLVHNLPPQLFG  
YSWYKGERVDGNGRIQVGYAIGTQQATPGPANSGRETIYPNASLLIQNVNTQNDTGFTLQVIKSDLVNNEEA  
TGQFHVYPELPKPSISSNNSNPVEDKDAVFTCEPETQDPTYLWWINNQSPLVSPRLQLSNGNRTLTLLS  
VTRNDTGPEYCEIQNPVSANRSDPVTNLNVTYGPDTPTISPSTYRPGANLSLSCYAASNPPAQYSWLIN  
GTFQSTQELFIPNITVNNSGSYTCHANNSVTGCNRTTVKTIIVTELSPPVAKPQIKASKTTVTGDKDSV  
NLTCSTNDTGISIRWFFKNQSLPSSERMKLSQGNTTSLINPVKREDAGTYWCEVFNPISKNSQSDPIMLNV  
NYNALPQENGLSPGAIAGIVIGVVALVALACFLHFGKTGRASDQRDLTEHKPSVSNHTQDHSNDP  
PNKMNEVTYSTLNFEAQPTQPTSASPSLTATEIIYSEVKKQ

[0064]

[0065] 인간 CEACAM3 전장 단백질은 유니프룻KB/스위스-프룻 데이터 베이스로부터 수탁 번호 P40198.2 (서열식별번호: 175 = TPP-4187) 하에 입수가능하다. 인간 CEACAM3의 성숙한 세포외 도메인은 서열식별번호: 175의 위치 35-155의 아미노산으로 이루어진다.

[0066]

인간 CEACAM3 (서열식별번호: 175)

MGPPSASPHERECIPWQGLLLTASLLNFWNPPTTAKLTIESMPLSVAEGKEVLLLVHNLPPQLHFG  
YSWYKGERVDGNSLIVGYVIGTQQATPGAAYSGRETIYTNASLLIQNVNTQNDIGFTLQVIKSDLVNNEEA  
TGQFHVYQENAPGLPVGAVAGIVTGVLVGVALVAALVCFLLAKTGRTSIQRDLEKQPPQALAPGRGPSH  
SSAFMSPLSTAQAPLPNPRTAASIYEELKHDNTNIYCRMDHKAEVAS

[0067]

[0068] 인간 CEACAM5 전장 단백질은 유니프룻KB/스위스-프룻 데이터 베이스로부터 수탁 번호 P06731.3 (서열식별번호: 176 = TPP-4188) 하에 입수가능하다. 인간 CEACAM5의 성숙한 세포외 도메인은 서열식별번호: 176의 위치 35-685의 아미노산으로 이루어진다.

[0069] 인간 CEACAM5 (서열식별번호: 176)

MESPSAPPHRWCIPIWQRLLLTASLLTFWNPPTTAKLTIESTPFNVAEGKEVLLLVHNLPHLFG  
 YSWYKGERVDGNRIIGYVIGTQQATPGPAYSGREIIPNASLLIQNDTGFTYTLHVIKSDLVNEEA  
 TGQFRVYPELPKPSISSNNSKPVEDKDAVAFTCEPETQDATYLWWVNNQSLPVSRLQLSNGNRTLTFLN  
 VTRNDTASYKCETQNPVSARRSDSVILNVLYGPDAPTISPLNTSYRSGENLNLSCHAASNPPAQYSWFVN  
 GTFQQTQELFIPNITVNNSGSYTCQAHNSDTGLNRTTITVYAEPPKPFITSNNNSNPVEDEDAVALT  
 CEPEIQNTTYLWWVNNQSLPVSRLQLSNDNRTLTLLSVTRNDVGPYECGIQNKLSVDHSDPVILNVLYG  
 PDDPTISPSYTYRPGVNLSSLCHAASNPPAQYSLIDGNIQQHTQELFISNITEKNSGLYTCQANNSAS  
 GHSRTTVKTTITVSAELPKPSISSNNSKPVEDKDAVAFTCEPEAQNTTYLWWVNNQSLPVSRLQLSNGNR  
 TLTFLNVTRNDARAYVCGIQNSVSANRSDPVTLDVLYGPDTPIIISPPDSSYLSGANLNLSCHSASNPSPO  
 YSWRINGIPQQHTQVLFIAKITPNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSITVSASGTSPLSAGATVGIMIG  
 VLVGVALI

[0070]

[0071] 용어 "항-CEACAM6 항체" 및 "CEACAM6에 결합하는 항체"는 항체가 CEACAM6을 표적화하는데 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 CEACAM6에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 한 실시양태에서, 비관련, 비-CEACAM6 단백질에 대한 항-CEACAM6 항체의 결합 정도는, 예를 들어 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 측정 시 CEACAM6에 대한 항체의 결합의 약 5% 미만, 또는 바람직하게는 약 2% 미만이다. 특정 실시양태에서, CEACAM6에 결합하는 항체는  $\leq 1 \mu\text{M}$ ,  $\leq 100 \text{ nM}$ ,  $\leq 10 \text{ nM}$ ,  $\leq 1 \text{ nM}$ ,  $\leq 0.1 \text{ nM}$ ,  $\leq 0.01 \text{ nM}$ , 또는  $\leq 0.001 \text{ nM}$  (예를 들어  $10^{-8} \text{ M}$  이하, 예를 들어  $10^{-8} \text{ M}$  내지  $10^{-13} \text{ M}$ , 예를 들어,  $10^{-9} \text{ M}$  내지  $10^{-13} \text{ M}$ )의 해리 상수 ( $K_D$ )를 갖는다. 특정 실시양태에서, 항-CEACAM6 항체는 상이한 종으로부터의 CEACAM6 사이에 보존된 CEACAM6의 에피토프에 결합한다.

[0072]

본원에 사용된 용어 "항체"는, 바람직하게는 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L)가 전형적으로 디설피드 결합에 의해 상호-연결된 4개의 폴리펩티드 쇄로 구성된 이뮤노글로불린 분자를 지칭하는 것으로 의도된다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서 VH로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은, 예를 들어 3개의 도메인 CH1, CH2 및 CH3을 포함할 수 있다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 VL로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인 (CL)으로 구성된다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는 보다 보존된 영역이 산재되어 있는 상보성 결정 영역 (CDR)으로 불리는 추가변 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 전형적으로 아미노-말단에서 카르복시-말단으로, 예를 들어 하기 순서: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4로 배열된 3개의 CDR 및 최대 4개의 FR로 구성된다.

[0073]

본원에 사용된 용어 "상보성 결정 영역" (CDR; 예를 들어, CDR1, CDR2 및 CDR3)은 그의 존재가 항원 결합에 필요한 항체 가변 도메인의 아미노산 잔기를 지칭한다. 각각의 가변 도메인은 전형적으로 CDR1, CDR2 및 CDR3으로 식별되는 3개의 CDR 영역을 갖는다. 각각의 상보성 결정 영역은 카바트에 의해 정의된 바와 같은 "상보성 결정 영역"으로부터의 아미노산 잔기 (예를 들어, 경쇄 가변 도메인 내의 약 잔기 24-34 (L1), 50-56 (L2) 및 89-97 (L3) 및 중쇄 가변 도메인 내의 31-35 (H1), 50-65 (H2) 및 95-102 (H3); (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)) 및/또는 "추가변 루프"로부터의 아미노산 잔기 (예를 들어, 경쇄 가변 도메인 내의 약 잔기 26-32 (L1), 50-52 (L2) 및 91-96 (L3) 및 중쇄 가변 도메인 내의 26-32 (H1), 53-55 (H2) 및 96-101 (H3) (Chothia and Lesk; J Mol Biol 196: 901-917 (1987)))를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 상보성 결정 영역은 카바트에 따라 정의된 CDR 영역 및 추가변 루프 둘 다를로부터의 아미노산을 포함할 수 있다.

[0074]

그의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 무손상 항체는 상이한 "부류"로 할당될 수 있다. 무손상 항체의 5가지 주요 부류: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM이 존재하고, 이들 중 몇몇은 "하위부류" (이소형), 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2로 추가로 나뉘어질 수 있다. 본 발명에서 사용하기 위한 이뮤노글로불린의 바람직한 부류는 IgG이다.

[0075]

상이한 항체 부류에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 [알파], [델타], [엡실론], [감마] 및 [뮤]라 불린다. 상이한 이뮤노글로불린 부류의 서브유닛 구조 및 3차원 형상은 널리 공지되어 있다. 본원에 사용된 항체는 통상적으로 공지된 항체 및 그의 기능적 단편이다.

[0076]

항체/이뮤노글로불린의 "기능적 단편" 또는 "항원-결합 항체 단편"은 본원에서 항원-결합 영역을 보유하는 항체/이뮤노글로불린의 단편 (예를 들어, IgG의 가변 영역)으로 정의된다. 항체의 "항원-결합 영역"은 전형적으로 항체의 1개 이상의 추가변 영역(들), 예를 들어 CDR1, -2 및/또는 -3 영역에서 발견되지만; 가변 "프레임워크"

영역이, 예컨대 CDR에 대한 스캐폴드를 제공함으로써 항원 결합에서 또한 중요한 역할을 할 수 있다. 바람직하게는, "항원-결합 영역"은 가변 경쇄 (VL)의 적어도 아미노산 잔기 4 내지 103 및 가변 중쇄 (VH)의 5 내지 109, 보다 바람직하게는 VL의 아미노산 잔기 3 내지 107 및 VH의 4 내지 111을 포함하며, 완전한 VL 및 VH 쇄 (VL의 아미노산 위치 1 내지 109 및 VH의 1 내지 113; WO 97/08320에 따른 넘버링)가 특히 바람직하다.

[0077] 본 발명의 "기능적 단편", "항원-결합 항체 단편", 또는 "항체 단편"은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>, 및 Fv 단편; 디아바디; 단일 도메인 항체 (DAb), 선형 항체; 단일-쇄 항체 분자 (scFv); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적, 예컨대 이중- 및 삼중-특이적 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다 (C. A. K Borrebaeck, editor (1995) *Antibody Engineering (Breakthroughs in Molecular Biology)*, Oxford University Press; R. Kontermann & S. Duebel, editors (2001) *Antibody Engineering (Springer Laboratory Manual)*, Springer Verlag). "다중-특이적" 또는 "다중-기능적" 항체 이외의 항체는 각각 동일한 그의 결합 부위를 갖는 것으로 이해된다. F(ab')<sub>2</sub> 또는 Fab는 CH1 및 CL 도메인 사이에 발생하는 분자간 디설피드 상호작용을 최소화하거나 또는 완전히 제거하도록 조작될 수 있다.

[0078] 본원에서 용어 "Fc 영역"은 불변 영역의 적어도 일부를 함유하는 이뮤노글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하기 위해 사용된다. 상기 용어는 천연 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 Cys226 또는 Pro230으로부터 중쇄의 카르복실-말단으로 연장된다. 그러나, Fc 영역의 C-말단 리신 (Lys447)은 존재할 수 있거나 존재하지 않을 수 있다. 본원에서 달리 명시되지 않는 한, Fc 영역 또는 불변 영역 내의 아미노산 잔기의 넘버링은 문헌 [Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991]에 기재된 바와 같은, EU 인덱스로도 불리는 EU 넘버링 시스템에 따른다.

[0079] 본 발명에서 고려되는 항체 또는 항원-결합 항체 단편의 변이체는 항체 또는 항원-결합 항체 단편의 결합 활성이 유지되는 분자이다.

[0080] 본 발명에서 고려되는 "결합 단백질"은, 예를 들어 항체 모방체, 예컨대 아피바디, 애드벡틴, 안티칼린, DARPin, 아비머, 나노바디이다 (문헌 [Gebauer M. et al., *Curr. Opinion in Chem. Biol.* 2009; 13:245-255; Nuttall S.D. et al., *Curr. Opinion in Pharmacology* 2008; 8:608-617]에 의해 검토됨).

[0081] "인간" 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 본원에서 키메라가 아니고 (예를 들어, "인간화"되지 않고), (전적으로 또는 부분적으로) 비-인간 종으로부터의 것이 아닌 것으로 정의된다. 인간 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 인간으로부터 유래될 수 있거나 또는 합성 인간 항체일 수 있다. "합성 인간 항체"는 전적으로 또는 부분적으로, 공지된 인간 항체 서열의 분석을 기반으로 한 합성 서열로부터 인 실리코 유래의 서열을 갖는 항체로서 본원에 정의된다. 인간 항체 서열 또는 그의 단편의 인 실리코 설계는, 예를 들어 인간 항체 또는 항체 단편 서열의 데이터베이스를 분석하고, 그로부터 얻은 데이터를 활용하여 폴리펩티드 서열을 고안함으로써 달성될 수 있다. 인간 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 또 다른 예는 인간 기원의 항체 서열의 라이브러리 (예를 들어, 이러한 라이브러리는 인간 천연 공급원으로부터 획득한 항체를 기반으로 함)로부터 단리된 핵산에 의해 코딩된 것이다. 인간 항체의 예는 문헌 [Soederlind et al., *Nature Biotech.* 2000, 18:853-856]에 기재된 것과 같은 항체를 포함한다.

[0082] "인간화 항체" 또는 그의 인간화 항원-결합 단편은 (i) 비-인간 공급원 (예를 들어, 이중 면역계를 보유하는 트랜스제닉 마우스)으로부터 유래되고, 항체가 인간 배선 서열을 기반으로 하는 것; (ii) 비-인간 항체의 프레임워크 영역의 아미노산이 유전자 조작에 의해 인간 아미노산 서열로 부분적으로 교환된 것, 또는 (iii) 가변 도메인의 CDR은 비-인간 기원으로부터의 것이지만, 가변 도메인의 1개 이상의 프레임워크는 인간 기원의 것이고, 불변 도메인 (존재하는 경우)은 인간 기원의 것인 CDR-그래프팅된 것으로 본원에 정의된다.

[0083] "키메라 항체" 또는 그의 항원-결합 단편은 가변 도메인이 비-인간 기원으로부터 유래되고 일부 또는 모든 불변 도메인이 인간 기원으로부터 유래된 것으로 본원에 정의된다.

[0084] 본원에 사용된 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 동종 항체 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하며, 즉 상기 집단을 구성하는 개별 항체는 미량으로 존재할 수 있는 가능한 돌연변이, 예를 들어 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 따라서, 용어 "모노클로날"은 별개의 항체의 혼합물이 아닌 것으로서 항체의 특징을 나타낸다. 전형적으로 상이한 결정기 (에피토프)에 대해 지시되는 상이한 항체를 포함하는 폴리클로날 항체 제제와 대조적으로, 모노클로날 항체 제제의 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정기에 대해 지시된다. 모노클로날 항체 제제는, 그의 특이성에 더하여, 전형적으로 다른 이뮤노글로불린에 의해 오염되지 않은 점에서 유

리하다. 용어 "모노클로날"은 임의의 특정한 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 용어 모노클로날 항체는 구체적으로 키메라, 인간화 및 인간 항체를 포함한다.

[0085] "단리된" 항체는 이를 발현하는 세포의 성분으로부터 확인 및 분리된 것이다. 세포의 오염 성분은 항체의 진단 또는 치료 용도를 방해할 물질이고, 효소, 호르몬, 및 다른 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다.

[0086] "단리된" 핵산은 그의 자연 환경의 성분으로부터 확인 및 분리된 것이다. 단리된 핵산은 핵산 분자를 통상적으로 함유하는 세포 내에 함유된 핵산 분자를 포함하지만, 핵산 분자는 염색체외에 또는 그의 천연 염색체 위치와 상이한 염색체 위치에 존재한다.

[0087] 본원에 사용된 바와 같이, 항체가 관심 항원, 예를 들어 종양-연관 폴리펩티드 항원 표적"에 특이적으로 결합한다", "에 특이적이다" 또는 "을 특이적으로 인식한다"는 것은, 상기 항체가 치료제로서 항원을 발현하는 세포 또는 조직을 표적화하는데 유용하도록 충분한 친화도로 상기 항원에 결합하며, 다른 단백질과 유의하게 교차-반응하지 않거나, 또는 상기 언급된 항원 표적의 오르토로그 및 변이체 (예를 들어, 돌연변이체 형태, 스플라이스 변이체 또는 단백질분해적으로 말단절단된 형태) 이외의 단백질과 유의하게 교차-반응하지 않는다는 것이다. 본원에 사용된 용어 특정한 폴리펩티드 또는 특정한 폴리펩티드 표적 상의 에피토프"를 특이적으로 인식한다" 또는 "에 특이적으로 결합한다" 또는 "에 특이적이다"는 것은, 예를 들어 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 항원에 대해 약  $10^{-4}$  M 미만, 대안적으로 약  $10^{-5}$  M 미만, 대안적으로 약  $10^{-6}$  M 미만, 대안적으로 약  $10^{-7}$  M 미만, 대안적으로 약  $10^{-8}$  M 미만, 대안적으로 약  $10^{-9}$  M 미만, 대안적으로 약  $10^{-10}$  M 미만, 대안적으로 약  $10^{-11}$  M 미만, 대안적으로 약  $10^{-12}$  M 미만, 또는 그 미만의 1가  $K_D$ 를 갖는다는 것을 나타낼 수 있다. 항체는, 이러한 항체가 항원과 1종 이상의 참조 항원(들)을 구별할 수 있는 경우에, 항원"에 특이적으로 결합하거나", "에 특이적이거나", 또는 "을 특이적으로 인식한다". 그의 가장 일반적인 형태로, "특이적 결합", "에 특이적으로 결합한다", "에 특이적이다", 또는 "를 특이적으로 인식한다"는, 예를 들어 하기 방법 중 하나에 따라 결정되는 바와 같은, 관심 항원과 비관련 항원을 구별하는 항체의 능력을 지칭한다. 이러한 방법은 표면 플라즈몬 공명 (SPR), 웨스턴 블롯, ELISA-, RIA-, ECL-, IRMA-시험 및 펩티드 스캔을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 표준 ELISA 검정이 수행될 수 있다. 표준 발색에 의한 스코어링이 수행될 수 있다 (예를 들어, 2차 항체와 양고추냉이 퍼옥시다제, 및 테트라메틸 벤지딘과 과산화수소). 특정 웰에서의 반응은, 예를 들어 450nm에서의 광학 밀도에 의해 스코어링된다. 전형적인 배경 (=음성 반응)은 0.1 OD일 수 있고; 전형적인 양성 반응은 1 OD일 수 있다. 이는 양성/음성 차이가 5-배, 10-배, 50-배 초과, 바람직하게는 100-배 초과임을 의미한다. 전형적으로, 결합 특이성의 결정은 단일 참조 항원이 아니라, 약 3 내지 5종의 비관련 항원, 예컨대 분유, BSA, 트랜스페린 등의 세트를 사용하여 수행된다.

[0088] "결합 친화도" 또는 "친화도"는 분자의 단일 결합 부위와 그의 결합 파트너 사이의 비-공유 상호작용의 강도의 총 합계를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 "결합 친화도"는 결합 쌍의 구성원 (예를 들어, 항체 및 항원) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 내재적 결합 친화도를 지칭한다. 해리 상수 " $K_D$ "는 통상적으로 분자 (예컨대 항체)와 그의 결합 파트너 (예컨대 항원) 사이의 친화도, 즉 리간드가 특정한 단백질에 얼마나 단단하게 결합하는지를 기재하는데 사용된다. 리간드-단백질 친화도는 2개의 분자 사이의 비-공유 분자간 상호작용에 의해 영향을 받는다. 친화도는 본원에 기재된 것들을 포함하여, 관련 기술분야에 공지된 통상의 방법에 의해 측정될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 " $K_D$ " 또는 " $K_D$  값"은 비아코어 기기 예컨대 비아코어 T100, 비아코어 T200, 비아코어 2000, 비아코어 4000, 비아코어 3000 (지이 헬스케어 비아코어, 인크.(GE Healthcare Biacore, Inc.)) 또는 프로테온 XPR36 기기 (바이오-라드 래보러토리즈, 인크.(Bio-Rad Laboratories, Inc.))를 포함하나 이에 제한되지는 않는 적합한 장치를 사용한 표면 플라즈몬 공명 검정을 사용하여 측정된다.

[0089] 본원에 사용된 용어 "에피토프"는 이뮤노글로불린 또는 T-세포 수용체에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 단백질 결정기를 포함한다. 에피토프 결정기는 통상적으로 화학적으로 활성인 표면 분자 군, 예컨대 아미노산 또는 당 측쇄, 또는 그의 조합으로 이루어지며, 통상적으로 특이적 3차원 구조적 특징, 뿐만 아니라 특이적 전하 특징을 갖는다.

[0090] 참조 항체와 "동일한 에피토프에 결합하는 항체" 또는 참조 항체와 "결합에 대해 경쟁하는 항체"는 경쟁 검정에서 참조 항체의 그의 항원에 대한 결합을 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 또는 그 초과만큼 차단하는 항체를 지칭하고, 반대로 참조 항체는 경쟁 검정에서 항체의 그의 항원에 대한 결합을 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 또는



그 초과만큼 차단한다. 예시적인 경쟁 검정이 본원에 제공된다.

- [0091] "표적 단백질 Z의 에피토프에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 아미노산 잔기 X1, X2, X3, ...을 포함하는 것인 항체"는 항체의 그의 표적 단백질에의 결합 후에, 표적 단백질 Z의 상기 아미노산 잔기 X1, X2, X3, ...의 원자에 대해 5 Å 내, 우선적으로는 4 Å 내에 원자를 포함하는 항체이다. 이러한 에피토프는 실시예 16에 예시된 바와 같이 X선 결정 구조를 사용하여 결정될 수 있다.
- [0092] "항체-의존성 세포-매개 세포독성" 또는 "ADCC"는 특정 세포독성 세포 (예를 들어, NK 세포, 호중구 및 대식세포) 상에 존재하는 Fc 감마 수용체 (FcγR)에 결합된 분비형 Ig가, 이들 세포독성 이펙터 세포가 항원-보유 표적 세포에 특이적으로 결합하고 후속적으로 표적 세포를 예를 들어 세포독성으로 사멸시킬 수 있게 하는, 세포독성의 한 형태를 지칭한다. 관심 항체의 ADCC 활성을 평가하기 위해, 시험관내 ADCC 검정, 예컨대 미국 특허 번호 5,500,362 또는 5,821,337 또는 미국 특허 번호 6,737,056 (Presta)에 기재된 검정을 수행할 수 있다. 이러한 검정에 유용한 이펙터 세포는 PBMC 및 NK 세포를 포함한다.
- [0093] "보체 의존적 세포독성" 또는 "CDC"는 보체의 존재 하의 표적 세포의 용해를 지칭한다. 전형적 보체 경로의 활성화는 보체계의 제1 성분 (C1q)이 그의 동족 항원에 결합되어 있는 (적절한 하위부류의) 항체에 결합함으로써 개시된다. 보체 활성화를 평가하기 위해, 예를 들어 문헌 [Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202: 163 (1996)]에 기재된 바와 같은 CDC 검정을 수행할 수 있다. 변경된 Fc 영역 아미노산 서열 (변이체 Fc 영역을 갖는 폴리펩티드) 및 증가 또는 감소된 C1q 결합을 갖는 폴리펩티드 변이체가, 예를 들어 미국 특허 번호 6,194,551 B1 및 WO 1999/51642에 기재되어 있다.
- [0094] 본원에 사용된, "네이키드 항체"는 이중 모이어티 (예를 들어 세포독성 모이어티) 또는 방사성표지에 접합되지 않은 항체를 지칭한다. 이러한 네이키드 항체는 제약 조성물 중에 존재할 수 있다.
- [0095] 용어 "면역접합체" ("항체-약물 접합체" 또는 "ADC"로 상호교환가능하게 지칭됨)는 1종 이상의 세포독성제 또는 세포증식억제제, 예컨대 화학요법제, 약물, 성장 억제제, 독소 (예를 들어, 단백질 독소, 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소적 활성 독소, 또는 그의 단편) 또는 방사성 동위원소 (즉, 방사성접합체)에 접합된 항체를 지칭한다. 면역접합체는 암의 치료에서 세포독성제, 즉 세포를 사멸시키거나 그의 성장 또는 증식을 억제하는 약물의 국부 전달에 사용되어 왔다 (예를 들어, 문헌 [Liu et al., Proc Natl. Acad. Sci. (1996), 93, 8618-8623])). 비접합된 약물의 전신 투여가 정상 세포 및/또는 조직에 대해 허용되지 않는 수준의 독성을 야기할 수 있는 경우에, 면역접합체는 종양으로의 약물 모이어티의 표적화된 전달, 및 그 내에서의 세포내 축적을 가능하게 한다. 항체-독소 접합체에 사용되는 독소는 박테리아 독소, 예컨대 디프테리아 독소, 식물 독소, 예컨대 리신, 소분자 독소, 예컨대 겔다나마이신을 포함한다. 독소는 튜블린 결합, DNA 결합, 또는 토포이소머라제 억제를 포함한 메커니즘에 의해 그의 세포독성 효과를 발휘할 수 있다.
- [0096] 참조 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드 서열 각각에 대한 "퍼센트 (%) 서열 동일성"은 서열을 정렬시키고 필요한 경우에 갭을 도입시켜 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성한 후에, 참조 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드 서열 각각 내의 핵산 또는 아미노산 잔기 각각과 동일한 후보 서열 내의 핵산 또는 아미노산 잔기 각각의 백분율로 정의된다. 보존적 치환은 서열 동일성의 일부로 간주되지 않는다. 갭이 없는 정렬이 바람직하다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하기 위한 목적의 정렬은 관련 기술분야 기술 내의 다양한 방식으로, 예를 들어 공중 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 메갈라인 (DNASTAR) 소프트웨어를 사용하여 달성할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 비교할 전장 서열에 대한 최대 정렬을 달성하는데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여 서열 정렬을 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다.
- [0097] "서열 상동성"은 동일하거나 또는 보존적 아미노산 치환을 나타내는 아미노산의 백분율을 나타낸다.
- [0098] 용어 "성숙 항체" 또는 "성숙 항원-결합 단편", 예컨대 성숙 Fab 변이체는 주어진 항원, 예컨대 표적 단백질의 세포외 도메인에 대해 보다 강력한 결합 - 즉 증가된 친화도에 의한 결합 - 을 나타내는 항체 또는 항체 단편의 유도체를 포함한다. 성숙은 이러한 친화도 증가를 생성하는 항체 또는 항체 단편의 6개의 CDR 내의 소수의 돌연변이를 확인하는 과정이다. 성숙 과정은 항체 내로의 돌연변이의 도입을 위한 분자 생물학 방법 및 개선된 결합체를 확인하기 위한 스크리닝의 조합이다.
- [0099] "길항작용" 항체 또는 "차단" 항체는 그가 결합하는 항원의 생물학적 활성을 유의하게 (부분적으로 또는 완전히) 억제하는 것이다.
- [0100] "효능작용" 항체 또는 "효능작용 활성"을 갖는 항체는 그의 표적에 결합하고, 예를 들어 각각의 표적에 의해 매개되는 신호전달 경로의 활성화 또는 생물학적 효과를 (부분적으로 또는 완전히) 생성하는 각각의 표적의 활성

화를 (부분적으로 또는 완전히) 유도하는 것이다. 본원에 사용된 "효능작용" 항체 또는 "효능작용 활성"을 갖는 항체는 관심 폴리펩티드의 기능적 활성 중 적어도 하나를 모방할 수 있는 항체이다.

- [0101] 용어 "제약 제제" / "제약 조성물"은 그 안에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적이라도 하는 형태로 존재하며, 제제가 투여될 대상체에게 허용되지 않는 독성인 추가의 성분은 함유하지 않는 제제를 지칭한다.
- [0102] 본원에 사용된 용어 "백터"는 연결된 또 다른 핵산을 증식시킬 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 상기 용어는 자기-복제 핵산 구조로서의 백터 뿐만 아니라 도입된 숙주 세포의 게놈 내로 혼입된 백터를 포함한다. 특정 백터는 이들이 작동가능하게 연결된 핵산의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 백터는 본원에서 "발현 백터"로 지칭된다.
- [0103] 용어 "숙주 세포", "숙주 세포주" 및 "숙주 세포 배양물"은 상호교환가능하게 사용되고, 외인성 핵산이 도입된 세포 (이러한 세포의 자손 포함)를 지칭한다. 숙주 세포는 "형질전환체", "형질전환된 세포", "형질감염체", "형질감염된 세포" 및 "형질도입된 세포"를 포함하며, 이는 1차 형질전환된/형질감염된/형질도입된 세포 및 계대 횟수와 관계 없이 그로부터 유래된 자손을 포함한다. 자손은 모 세포와 핵산 내용이 완전히 동일하지 않을 수 있지만, 돌연변이를 함유할 수 있다. 원래 형질전환된 세포에 대해 스크리닝되거나 선택된 것과 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이체 자손이 본원에 포함된다.
- [0104] 본 발명의 항체
- [0105] 본 발명은 인간 CEACAM6 및 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6에 특이적으로 결합하고, 따라서 밀접하게 관련된 인간 CEACAM1, 인간 CEACAM3, 및 인간 CEACAM5와는 유의하게 교차-반응하지 않는, 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체에 관한 것이다.
- [0106] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 CEACAM6의 성숙한 세포의 도메인 및 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6의 성숙한 세포의 도메인에 특이적으로 결합하고, 인간 CEACAM1, 인간 CEACAM3, 및 인간 CEACAM5의 밀접하게 관련된 성숙한 세포의 도메인과는 유의하게 교차-반응하지 않는다. 성숙한 세포의 도메인은 세포 표면 상에 발현된 전장 단백질의 일부일 뿐만 아니라 가용성 단백질 (자연 발생 또는 재조합적으로 발현된 것)일 수 있다.
- [0107] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 인간 CEACAM6의 성숙한 세포의 도메인 및/또는 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6의 성숙한 세포의 도메인을 포함하는 단백질에 특이적으로 결합하고, 인간 CEACAM1 및/또는 인간 CEACAM3 및/또는 인간 CEACAM5의 밀접하게 관련된 성숙한 세포의 도메인만을 포함하는 단백질과는 유의하게 교차-반응하지 않는다.
- [0108] 본 발명의 한 실시양태는 인간 및 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6에 특이적인 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체를 제공하는 것으로, 이는 항체가 인간 및 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6과 교차-반응성이라는 것을 의미한다.
- [0109] 본 발명의 한 실시양태는 CEACAM6에 대해 선택적인 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체를 제공하는 것으로, 이는 이들이 밀접하게 관련된 CEACAM1, CEACAM3, 및 CEACAM5와는 유의하게 교차-반응하지 않는다는 것을 의미한다.
- [0110] 본 발명의 또 다른 실시양태는 인간 CEACAM6에 결합하고, 원숭이를 포함하나 이에 제한되지는 않는 또 다른 종의 CEACAM6에 대해 유사한 친화도로 교차-반응성인 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체를 제공하는 것이다. 바람직하게는, 상기 다른 종은 비-인간 영장류, 예컨대 예를 들어 마카카 파시쿨라리스, 마카카 물라타, 오랑우탄, 고릴라 및 침팬지이다. 가장 바람직하게는, 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 인간 CEACAM6에 결합하고, 시노물구스 CEACAM6에 대해 교차-반응성이다.
- [0111] 항원 1 (Ag1)에 결합하는 모노클로날 항체는  $EC_{50}$  및/또는  $K_D$  값이 둘 다의 항원에 대해 유사한 범위 내에 있는 경우에 항원 2 (Ag2)에 대해 "교차-반응성"이다. 본 개시내용에서, Ag1에 결합하는 모노클로날 항체는 Ag1에 대한 친화도 대 Ag2에 대한 친화도의 비가 10 이하 ( $\leq 10$ ) 및 0.1 이상 ( $\geq 0.1$ )인 경우에 Ag2에 대해 교차-반응성이고, 이는 둘 다의 항원에 대해 동일한 실험 설정에서 동일한 방법으로 친화도를 측정하는 조건에서 Ag1 및 Ag2에 대한 친화도가 10배를 초과하여 상이하지 않다는 것을 의미한다 (친화도가 한 자릿수의 1가  $K_D$  내임).
- [0112] 따라서, 본 발명에 따른 항체는 10 이하 ( $\leq 10$ ) 및 0.1 이상 ( $\geq 0.1$ )인 인간 CEACAM6에 대한 친화도 대 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6에 대한 친화도의 비를 갖고, 이는 인간 및 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6에 대한 친화도가

10배를 초과하여 상이하지 않다는 것을 의미한다 (친화도가 한 자릿수의 1가  $K_D$  내임). 따라서, 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 본 발명에 따른 그의 변이체는, 원숭이에서 관찰된 독성 프로파일이 인간에서의 잠재적 유해 효과를 예상하는데 적절할 것이기 때문에, 원숭이에서 수행되는 독성학적 연구에 사용될 수 있다.

- [0113] 항원 1 (Ag1)에 결합하는 모노클로날 항체는 친화도가 2종의 항원에 대해 매우 상이한 경우에 항원 3 (Ag3)에 대해 "유의하게 교차-반응성이 없다". Ag3에 대한 친화도는 결합 반응 (검정에서 측정된 결합 신호)이 매우 낮은 경우에 측정가능하지 않을 수 있다. 본 출원에서, Ag3에 대한 모노클로날 항체의 결합 반응 (검정에서 측정된 결합 신호)이 동일한 실험 설정 및 동일한 항체 농도에서 Ag1에 대한 동일한 모노클로날 항체의 결합 반응의 5% 미만, 바람직하게는 2% 미만인 경우에, Ag1에 결합하는 모노클로날 항체는 Ag3에 대해 "유의하게 교차-반응성이 없다". 실제로, 사용되는 항체 농도는  $EC_{50}$  또는  $K_D$  또는 Ag1에 의해 수득된 포화 정제기에 도달하는데 요구되는 농도일 수 있다.
- [0114] 본 발명에 따르면 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 인간 CEACAM1, 인간 CEACAM3, 및 인간 CEACAM5와 유의하게 교차 반응하지 않는다.
- [0115] 본 발명의 바람직한 실시양태는 인간 CEACAM6 및 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6에 대해 표 13, 표 18 및 표 20에 제시된 바와 같이 재조합 CEACAM6에 대한 1가 친화도로서 결정된 (실시에 2 참조)  $\leq 400$  nM, 바람직하게는  $\leq 200$  nM, 대안적으로 바람직하게는  $\leq 100$  nM의 친화도를 갖는다.
- [0116] 본 발명에 따르면 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 인간 CEACAM6 도메인 1 (서열식별번호: 179의 아미노산 35 - 142에 의해 나타내어짐) 및 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6 도메인 1 (서열식별번호: 177의 아미노산 35 - 142에 의해 나타내어짐)에 결합한다 (친화도는 한 자릿수의 1가  $K_D$  내임). CEACAM6 도메인 1은 또한 N 도메인으로 공지된다.
- [0117] 본 발명의 한 실시양태는 인간 CEACAM6 도메인 1 (서열식별번호: 179의 아미노산 35 - 142에 의해 나타내어짐)에 특이적으로 결합하고 한 자릿수 내인 친화도 (1가  $K_D$ )로 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6 도메인 1 (서열식별번호: 177의 아미노산 35 - 142에 의해 나타내어짐)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체를 제공하는 것이다. 고도로 바람직한 것은 둘 다, 인간 CEACAM6 도메인 1 및 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6 도메인 1에 대해  $K_D \leq 100$  nM의 친화도를 갖는 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체다.
- [0118] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 인간 CEACAM6 도메인 1 (서열식별번호: 179의 아미노산 35 - 142에 의해 나타내어짐) 및/또는 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6 도메인 1 (서열식별번호: 177의 아미노산 35 - 142에 의해 나타내어짐)을 포함하는 단백질에 특이적으로 결합한다.
- [0119] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 인간 CEACAM6 도메인 1 (서열식별번호: 179의 아미노산 35 - 142에 의해 나타내어짐) 및/또는 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6 도메인 1 (서열식별번호: 177의 아미노산 35 - 142에 의해 나타내어짐)을 포함하는 단백질에 특이적으로 결합하고, 밀접하게 관련된 인간 CEACAM1, 인간 CEACAM3, 및 인간 CEACAM5와는 유의하게 교차-반응하지 않는다.
- [0120] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 인간 CEACAM6 도메인 1 (서열식별번호: 179의 아미노산 35 - 142에 의해 나타내어짐) 및/또는 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6 도메인 1 (서열식별번호: 177의 아미노산 35 - 142에 의해 나타내어짐)을 포함하는 단백질에 특이적으로 결합하고, 밀접하게 관련된 인간 CEACAM1, 및/또는 인간 CEACAM3, 및/또는 인간 CEACAM5의 성숙한 세포의 도메인만을 포함하는 단백질과는 유의하게 교차-반응하지 않는다.
- [0121] 본 발명의 한 실시양태는 CEACAM6의 성숙한 세포의 도메인 및 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6의 성숙한 세포의 도메인에 특이적으로 결합하고, 9A6 항체 (제노백/알테브론)와 인간 CEACAM6에의 결합에 대해 경쟁하고, 인간 CEACAM1, 인간 CEACAM3, 및 인간 CEACAM5의 밀접하게 관련된 성숙한 세포의 도메인과는 유의하게 교차-반응하지 않는 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체를 제공하는 것이다.
- [0122] 본 발명의 한 실시양태는 인간 CEACAM6 도메인 1 (서열식별번호: 179의 아미노산 35 - 142에 의해 나타내어짐) 및 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6 도메인 1 (서열식별번호: 177의 아미노산 35 - 142에 의해 나타내어짐)에 특이적으로 결합하고, 9A6 항체 (제노백/알테브론)와 인간 CEACAM6에의 결합에 대해 경쟁하는 항체 또는 그의 항원-

결합 항체 단편 또는 그의 변이체를 제공하는 것이다.

- [0123] 본 발명의 한 실시양태는 인간 CEACAM6 및 마카카 과시쿨라리스 CEACAM6에 특이적으로 결합하고, CEACAM6 및 CEACAM1 상호작용을 방해하는 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체를 제공하는 것이다. 실시예에 제공된 CEACAM1과의 전형적인 결합 검정에서 사전형성된 항체-CEACAM6-복합체의 결합 신호가 CEACAM6 단백질 단독의 것과 비교하여 20% 초과, 바람직하게는 50% 초과 감소된 경우에 항체는 CEACAM6 및 CEACAM1 상호작용을 방해한다. CEACAM6 및 CEACAM1 상호작용의 방해는 선천성 및 적응성 면역 반응의 조정에 대한 메카니즘일 수 있다.
- [0124] 본 발명의 한 실시양태는 인간 CEACAM6 및 마카카 과시쿨라리스 CEACAM6에 특이적으로 결합하고, 면역조정 활성을 갖는 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체를 제공하는 것이다. "면역조정"은 면역강화, 면역억제 또는 면역 관용의 유도과 같은 목적하는 수준으로의 면역 반응의 조정이다. "면역조정 항체" 약물은 질환 예를 들어 암의 치료 또는 항염증을 위해 면역 반응을 자극하거나 억제하는 면역 반응-조절제이다. 본 발명은 T 세포의 면역 마커 발현 프로파일 및 활성화 상태를 항종양 T 세포 재-활성화 및 효과적인 항암 면역 반응으로 변화시키는 면역계의 성분을 포함하는 암 세포 및 잠재적으로 다른 세포 상의 면역 세포 억제 리간드인 CEACAM6을 차단하는, 실시예 11에 제시된 바와 같은 항-CEACAM6 면역조정 항체를 제공한다. CEACAM6 도메인 1에 결합하는 항체가 바람직하다.
- [0125] 본 발명의 한 실시양태는 인간 CEACAM6 및 마카카 과시쿨라리스 CEACAM6에 특이적으로 결합하고, 종양 항원 특이적 T 세포의 IFN-감마 분비 또는 IFN-감마 분비 활성화된 T 세포의 수에 의한 측정 시 종양 항원 특이적 T 세포의 CEACAM6 매개된 면역억제를 완화시킬 수 있는 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체를 제공하는 것이다. 항-CEACAM6 항체는 종양 특이적 T 세포와 종양 세포의 공동-배양물에서 항체가 대조군 샘플과 비교하여 IFN-감마 분비에서 >1.2, 바람직하게는 >1.5배 증가를 발생시키는 경우에 종양 항원 특이적 T 세포의 CEACAM6 매개된 면역억제를 완화시킬 수 있다. 바람직하게는 종양 항원 특이적 T 세포는 CD8<sup>+</sup> T 세포이다. 바람직한 것은 밀접하게 관련된 CEACAM1, CEACAM3, 및 CEACAM5와 유의하게 교차-반응하지 않고 CEACAM6 도메인 1에 결합하는 항체이다. 이는 서바이빈-펩티드 특이적 CD8<sup>+</sup> T 세포와 KS 종양 세포의 공동-배양물에서 본 발명의 항체에 의한 CEACAM6의 차단에 의해 예시적으로 제시되며, 이는 이소형-매칭 대조군으로 처리된 대조군 샘플과 비교하여 IFN-감마 분비에서 >1.5배 증가를 발생시킨다 (도 5 및 도 6).
- [0126] 본 발명의 한 실시양태는 인간 CEACAM6 및 마카카 과시쿨라리스 CEACAM6에 특이적으로 결합하고, 종양 항원 특이적 T 세포의 시토카인 프로파일을 증가된 IFN-감마 및/또는 IL-2 및/또는 TNF-알파 분비를 특징으로 하는 보다 세포독성이고/거나 활성화된 표현형으로 변화시킬 수 있는 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체를 제공하는 것이다. 바람직하게는 종양 항원 특이적 T 세포는 CD8<sup>+</sup> T 세포이고, 표현형은 증가된 IFN-감마 및 IL-2 및 TNF-알파 분비이다. 항-CEACAM6 항체는, 항체가 종양 특이적 CD8<sup>+</sup> T 세포와 종양 세포의 공동-배양물에서 이소형-매칭 대조군으로 처리된 대조군 샘플과 비교하여 IFN-감마 및/또는 IL-2 및/또는 TNF-알파 분비에서 >1.2, 바람직하게는 >1.5배 증가를 발생시키는 경우에, 종양 항원 특이적 T 세포의 시토카인 프로파일을 보다 세포독성이고/거나 활성화된 표현형으로 변화시킬 수 있다. 서바이빈-펩티드 특이적 T 세포와 KS 종양 세포의 공동-배양물에서 본 발명의 항체에 의한 CEACAM6의 차단은 이소형-매칭 대조군으로 처리된 대조군 샘플과 비교하여 IFN-감마, IL-2 및 TNF-알파 분비에서 >1.5배 증가를 발생시킨다 (도 6).
- [0127] 본 발명의 한 실시양태는 예에 제시된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는 넓은 범위의 상이한 CEACAM6 발현 세포주에 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체를 제공하는 것이다. 이들 예는 많은 종양 기원 (예를 들어 CEACAM6 양성인 것으로 이전에 문헌에 기재된 암 적응증을 대표하는 NSCLC, SCLC, CRC, PancCA, 유방CA, 위CA, 다발성 골수종, 자궁경부, 피부암 (문헌 [Beauchimen and Arabzadeh, Cancer Metastasis Rev. 2013 Dec;32(3-4):643-71]의 서론 또는 개관 참조))으로부터의 인간 세포주를 포함한다.
- [0128] 본 발명의 한 실시양태는 인간 투여에 안전한 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체를 제공하는 것이다. 바람직하게는 항체는 키메라, 인간화 또는 인간이다. 고도로 바람직한 것은 인간화 또는 인간 항체이다.
- [0129] 그럼에도 불구하고 특정 검정에서 본 발명의 항체의 뮤린 IgG로서의 발현이 바람직하며; 예를 들어 인간 샘플에 의한 면역조직화학은 뮤린 항체 또는 인간-마우스 키메라 항체를 사용함으로써 보다 용이하게 분석될 수 있다.
- [0130] 본 발명의 또 다른 실시양태는 CEACAM6 발현이 정상 조직과 비교하여 상승되어 있거나 또는 CEACAM6이 세포 표



면으로부터 웨딩되어 혈청에서 검출가능하게 된 악성 또는 이형성 상태의 진단을 위한 도구를 구성하는 항체를 제공하는 것이다. 검출가능한 마커에 접합된 항-CEACAM6 항체가 제공된다. 바람직한 마커는 방사성표지, 효소, 발색단 또는 형광단이다.

[0131] 본 명세서 전반에 걸쳐, 표 1에 도시된 바와 같은 하기 본 발명의 바람직한 항-CEACAM6 항체가 언급된다.

		SEQ ID NO: VH 단백질	SEQ ID NO: H-CDR1	SEQ ID NO: H-CDR2	SEQ ID NO: H-CDR3	SEQ ID NO: VL 단백질	SEQ ID NO: L-CDR1	SEQ ID NO: L-CDR2	SEQ ID NO: L-CDR3	SEQ ID NO: IgG 중쇄	SEQ ID NO: IgG 경쇄
TPP-2971	mIgG1	3	4	5	6	7	8	9	10		
TPP-3308	hIgG2 - chim	33	34	35	36	37	38	39	40	43	44
TPP-3310	hIgG2	47	48	49	50	51	52	53	54	57	58
TPP-3714	hIgG2	119	120	121	122	123	124	125	126	129	130
TPP-3187	mIgG1	23	24	25	26	27	28	29	30		
TPP-3323	hIgG2 - chim	75	76	77	78	79	80	81	82	85	86
TPP-3820	hIgG2	133	134	135	136	137	138	139	140	143	144
TPP-3821	hIgG2	147	148	149	150	151	152	153	154	157	158
TPP-3186	mIgG1	13	14	15	16	17	18	19	20		
TPP-3322	hIgG2 - chim	61	62	63	64	65	66	67	68	71	72
TPP-3707	hIgG2	105	106	107	108	109	110	111	112	115	116
TPP-3705	hIgG2	91	92	93	94	95	96	97	98	101	102

[0132]

표 1: 본 발명의 바람직한 항체의 단백질 서열

[0133]

표 1에 도시된 본 발명의 바람직한 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 서열은 도 8에 추가로 제공되고 설명된다.

[0134]

TPP-3308은 서열식별번호: 43에 상응하는 중쇄 영역 및 서열식별번호: 44에 상응하는 경쇄 영역을 포함하는 항체를 나타낸다.

[0135]

TPP-3310은 서열식별번호: 57에 상응하는 중쇄 영역 및 서열식별번호: 58에 상응하는 경쇄 영역을 포함하는 항체를 나타낸다.

[0136]

TPP-3714는 서열식별번호: 129에 상응하는 중쇄 영역 및 서열식별번호: 130에 상응하는 경쇄 영역을 포함하는 항체를 나타낸다.

[0137]

TPP-3323은 서열식별번호: 85에 상응하는 중쇄 영역 및 서열식별번호: 86에 상응하는 경쇄 영역을 포함하는 항체를 나타낸다.

[0138]

TPP-3820은 서열식별번호: 143에 상응하는 중쇄 영역 및 서열식별번호: 144에 상응하는 경쇄 영역을 포함하는 항체를 나타낸다.

[0139]

TPP-3821은 서열식별번호: 157에 상응하는 중쇄 영역 및 서열식별번호: 158에 상응하는 경쇄 영역을 포함하는 항체를 나타낸다.

[0140]

TPP-3322는 서열식별번호: 71에 상응하는 중쇄 영역 및 서열식별번호: 72에 상응하는 경쇄 영역을 포함하는 항

[0141]

체를 나타낸다.

- [0142] TPP-3707은 서열식별번호: 115에 상응하는 중쇄 영역 및 서열식별번호: 116에 상응하는 경쇄 영역을 포함하는 항체를 나타낸다.
- [0143] TPP-3705는 서열식별번호: 101에 상응하는 중쇄 영역 및 서열식별번호: 102에 상응하는 경쇄 영역을 포함하는 항체를 나타낸다.
- [0144] 추가의 바람직한 실시양태에서 항체 또는 항원-결합 단편은 각각 항체 "TPP-2971", "TPP-3186", "TPP-3187", "TPP-3308", "TPP-3310", "TPP-3322", "TPP-3323", "TPP-3705", "TPP-3707", "TPP-3714", "TPP-3820", "TPP-3821"의 적어도 1개, 바람직하게는 상응하는, CDR 서열과 적어도 50%, 55%, 60% 70%, 80%, 90, 또는 95% 동일한, 또는 "TPP-2971", "TPP-3186", "TPP-3187", "TPP-3308", "TPP-3310", "TPP-3322", "TPP-3323", "TPP-3705", "TPP-3707", "TPP-3714", "TPP-3820", "TPP-3821"의 VH 또는 VL 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 92% 또는 95% 동일한 중쇄 또는 경쇄 CDR 서열을 포함한다.
- [0145] 추가의 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 표 1에 도시된 바와 같은 적어도 1개의 CDR 서열 또는 적어도 1개의 가변 중쇄 또는 가변 경쇄 서열을 포함한다.
- [0146] 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 4 (H-CDR1), 서열식별번호: 5 (H-CDR2) 및 서열식별번호: 6 (H-CDR3)을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함하고, 서열식별번호: 8 (L-CDR1), 서열식별번호: 9 (L-CDR2) 및 서열식별번호: 10 (L-CDR3)을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0147] 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 34 (H-CDR1), 서열식별번호: 35 (H-CDR2) 및 서열식별번호: 36 (H-CDR3)을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함하고, 서열식별번호: 38 (L-CDR1), 서열식별번호: 39 (L-CDR2) 및 서열식별번호: 40 (L-CDR3)을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0148] 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 48 (H-CDR1), 서열식별번호: 49 (H-CDR2) 및 서열식별번호: 50 (H-CDR3)을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함하고, 서열식별번호: 52 (L-CDR1), 서열식별번호: 53 (L-CDR2) 및 서열식별번호: 54 (L-CDR3)를 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0149] 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 120 (H-CDR1), 서열식별번호: 121 (H-CDR2) 및 서열식별번호: 122 (H-CDR3)를 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함하고, 서열식별번호: 124 (L-CDR1), 서열식별번호: 125 (L-CDR2) 및 서열식별번호: 126 (L-CDR3)을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0150] 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 24 (H-CDR1), 서열식별번호: 25 (H-CDR2) 및 서열식별번호: 26 (H-CDR3)을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함하고, 서열식별번호: 28 (L-CDR1), 서열식별번호: 29 (L-CDR2) 및 서열식별번호: 30 (L-CDR3)을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0151] 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 76 (H-CDR1), 서열식별번호: 77 (H-CDR2) 및 서열식별번호: 78 (H-CDR3)을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함하고, 서열식별번호: 80 (L-CDR1), 서열식별번호: 81 (L-CDR2) 및 서열식별번호: 82 (L-CDR3)를 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0152] 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 134 (H-CDR1), 서열식별번호: 135 (H-CDR2) 및 서열식별번호: 136 (H-CDR3)을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함하고, 서열식별번호: 138 (L-CDR1), 서열식별번호: 139 (L-CDR2) 및 서열식별번호: 140 (L-CDR3)을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0153] 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 148 (H-CDR1), 서열식별번호: 149 (H-CDR2) 및 서열식별번호: 150 (H-CDR3)을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함하고, 서열식별번호: 152 (L-CDR1), 서열식별번호: 153 (L-CDR2) 및 서열식별번호: 154 (L-CDR3)를 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0154] 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 62 (H-CDR1), 서열식별번호: 63 (H-CDR2) 및 서열식별번호: 64 (H-CDR3)를 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함하고, 서열식별번호: 66 (L-CDR1), 서열식별번호: 67 (L-CDR2) 및 서열식별번호: 68 (L-CDR3)을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0155] 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 14 (H-CDR1), 서열식별번호: 15 (H-CDR2) 및 서열식별번호: 16 (H-CDR3)을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함하고, 서열식별번호: 18 (L-

CDR1), 서열식별번호: 19 (L-CDR2) 및 서열식별번호: 20 (L-CDR3)을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함한다.

- [0156] 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 106 (H-CDR1), 서열식별번호: 107 (H-CDR2) 및 서열식별번호: 108 (H-CDR3)을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함하고, 서열식별번호: 110 (L-CDR1), 서열식별번호: 111 (L-CDR2) 및 서열식별번호: 112 (L-CDR3)를 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0157] 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 92 (H-CDR1), 서열식별번호: 93 (H-CDR2) 및 서열식별번호: 94 (H-CDR3)를 포함하는 중쇄 항원-결합 영역을 포함하고, 서열식별번호: 96 (L-CDR1), 서열식별번호: 97 (L-CDR2) 및 서열식별번호: 98 (L-CDR3)을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역을 포함한다.
- [0158] 항체는 서열상, 그의 상보성 결정 영역 (CDR) 내에서 뿐만 아니라, 프레임워크 (FR) 내에서 상이하다. 이들 서열 차이는 상이한 V-유전자 내에 코딩된다. 인간 항체 배선 레퍼토리는 완전히 서열분석되어 있다. 서열 상동성에 따라 6개의 서브패밀리 VH1, VH2, VH3, VH4, VH5 및 VH6으로 그룹화될 수 있는 약 50개의 기능적 VH 배선 유전자가 존재한다 (Tomlinson et al., 1992, J. Mol. Biol. 227, 776-798; Matsuda & Honjo, 1996, Advan. Immunol. 62, 1-29). 7개의 서브패밀리를 포함하는 약 40개의 기능적 VL 카파 유전자가 공지되어 있다 (Cox et al., 1994, Eur. J. Immunol. 24, 827-836; Barbie & Lefranc, 1998, Exp. Clin. Immunogenet. 15, 171-183): V카파1, V카파2, V카파3, V카파4, V카파5, V카파6 및 V카파7. 인간 VH2 서브패밀리에 속하는 본 발명의 항체의 중쇄 및 인간 V카파1 서브패밀리에 속하는 본 발명의 항체의 경쇄가 각각 본원에 개시되어 있다. 동일한 서브패밀리에 속하는 항체의 프레임워크 서열은 밀접한 관련이 있는 것으로 공지되어 있고, 예를 들어 인간 VH3 서브패밀리 구성원을 포함하는 항체는 모두 대등한 안정성을 공유한다 (Honegger et al., 2009, Protein Eng Des Sel. 22(3):121-134). 항체로부터의 CDR은 상응하는 기원 항체의 특별한 특색은 유지하면서 상이한 프레임워크에 그래프팅될 수 있는 것으로 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. CDR은 상이한 종에 속하는 프레임워크에 뿐만 아니라, 상이한 서브패밀리에 속하는 동일한 종의 프레임워크에 성공적으로 그래프팅되어왔다. 추가 실시양태에서, 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편은 표 1에 도시된 바와 같은 본 발명의 항체의 적어도 1개의 CDR 서열 및 인간 가변 쇠 프레임워크 서열을 포함한다.
- [0159] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편은 표 1에 도시된 바와 같은 본 발명의 항체의 가변 경쇄 또는 가변 경쇄의 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3 서열을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역 및 가변 중쇄 또는 가변 중쇄의 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3 서열을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및 인간 가변 경쇄 및 인간 가변 중쇄 프레임워크 서열을 포함한다.
- [0160] 고도로 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 3에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 (VH) 및 서열식별번호: 7에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열 (VL)을 포함한다.
- [0161] 고도로 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 33에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 (VH) 및 서열식별번호: 37에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열 (VL)을 포함한다.
- [0162] 고도로 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 47에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 (VH) 및 서열식별번호: 51에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열 (VL)을 포함한다.
- [0163] 고도로 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 119에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 (VH) 및 서열식별번호: 123에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열 (VL)을 포함한다.
- [0164] 고도로 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 23에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 (VH) 및 서열식별번호: 27에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열 (VL)을 포함한다.
- [0165] 고도로 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 75에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 (VH) 및 서열식별번호: 79에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열 (VL)을 포함한다.
- [0166] 고도로 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 133에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 (VH) 및 서열식별번호: 137에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열 (VL)을 포함한다.
- [0167] 고도로 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 147에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 (VH) 및 서열식별번호: 151에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열 (VL)을 포함한다.

다.

- [0168] 고도로 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 13에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 (VH) 및 서열식별번호: 17에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열 (VL)을 포함한다.
- [0169] 고도로 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 61에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 (VH) 및 서열식별번호: 65에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열 (VL)을 포함한다.
- [0170] 고도로 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 105에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 (VH) 및 서열식별번호: 109에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열 (VL)을 포함한다.
- [0171] 고도로 바람직한 실시양태에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 91에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 (VH) 및 서열식별번호: 95에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열 (VL)을 포함한다.
- [0172] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항-CEACAM6 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 인간 CEACAM6의 에피토프에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 서열식별번호: 179의 Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Val83, Ile84, Gly85, Thr90, Ser127, Asp128 및 Leu129로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 잔기를 포함한다.
- [0173] 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-CEACAM6 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 인간 CEACAM6의 에피토프에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 서열식별번호: 179의 아미노산 잔기 Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Val83, Ile84, Gly85, Thr90, Ser127, Asp128 및 Leu129를 포함한다.
- [0174] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항-CEACAM6 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 인간 CEACAM6의 에피토프와 상호작용하고, 예를 들어 그에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 서열식별번호: 179의 Pro59, Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Gly64, Val83, Ile84, Gly85, Thr86, Gln88, Thr90, Pro91, Ile125, Ser127, Asp128 및 Leu129로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 15개 또는 그 초과 아미노산 잔기를 포함한다.
- [0175] 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-CEACAM6 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 인간 CEACAM6의 에피토프와 상호작용하고, 예를 들어 그에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 서열식별번호: 179의 아미노산 잔기 Pro59, Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Gly64, Val83, Ile84, Gly85, Thr86, Gln88, Thr90, Pro91, Ile125, Ser127, Asp128 및 Leu129를 포함한다.
- [0176] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항-CEACAM6 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 인간 CEACAM6의 에피토프에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 서열식별번호: 179의 Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Val83, Ile84, Gly85, Thr90, Ser127, Asp128 및 Leu129로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 잔기를 포함하고, 여기서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 Ile63Leu 돌연변이를 포함하는 인간 CEACAM6 단백질에 결합하고 Ile63Phe 돌연변이를 포함하는 인간 CEACAM6 단백질에는 결합하지 않는다 (서열식별번호: 179에 따른 넘버링).
- [0177] 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-CEACAM6 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 인간 CEACAM6의 에피토프에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 서열식별번호: 179의 아미노산 잔기 Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Val83, Ile84, Gly85, Thr90, Ser127, Asp128 및 Leu129를 포함하고, 여기서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 Ile63Leu 돌연변이를 포함하는 인간 CEACAM6 단백질에 결합하고 Ile63Phe 돌연변이를 포함하는 인간 CEACAM6 단백질에는 결합하지 않는다 (서열식별번호: 179에 따른 넘버링).
- [0178] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항-CEACAM6 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 인간 CEACAM6의 에피토프와 상호작용하고, 예를 들어 그에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 서열식별번호: 179의 Pro59, Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Gly64, Val83, Ile84, Gly85, Thr86, Gln88, Thr90, Pro91, Ile125, Ser127, Asp128 및 Leu129로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 15개 또는 그 초과 아미노산 잔기를 포함하고, 여기서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 Ile63Leu 돌연변이를 포함하는 인간 CEACAM6 단백질에 결합하고 Ile63Phe 돌연변이를 포함하는 인간 CEACAM6 단백질에는 결합하지 않는다 (서열식별번호: 179에 따른 넘버링).
- [0179] 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-CEACAM6 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 인간 CEACAM6의 에피토프와 상호작용하고, 예를 들어 그에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 서열식별번호: 179의



아미노산 잔기 Pro59, Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Gly64, Val83, Ile84, Gly85, Thr86, Gln88, Thr90, Pro91, Ile125, Ser127, Asp128 및 Leu129를 포함하고, 여기서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 Ile63Leu 돌연변이를 포함하는 인간 CEACAM6 단백질에 결합하고 Ile63Phe 돌연변이를 포함하는 인간 CEACAM6 단백질에는 결합하지 않는다 (서열식별번호: 179에 따른 넘버링).

[0180] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항-CEACAM6 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 인간 CEACAM6의 에피토프에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 서열식별번호: 179의 Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Val83, Ile84, Gly85, Thr90, Ser127, Asp128 및 Leu129로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 잔기를 포함하고, 여기서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 서열식별번호: 47에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 (VH) 및 서열식별번호: 51에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열 (VL)을 포함하는 항체와 CECEAM6에의 결합에 대해 경쟁한다.

[0181] 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-CEACAM6 항체는 인간 CEACAM6의 에피토프에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 서열식별번호: 179의 아미노산 잔기 Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Val83, Ile84, Gly85, Thr90, Ser127, Asp128 및 Leu129를 포함하고, 여기서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 서열식별번호: 47에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 (VH) 및 서열식별번호: 51에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열 (VL)을 포함하는 항체와 CECEAM6에의 결합에 대해 경쟁한다.

[0182] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항-CEACAM6 항체는 인간 CEACAM6의 에피토프와 상호작용하고, 예를 들어 그에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 서열식별번호: 179의 Pro59, Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Gly64, Val83, Ile84, Gly85, Thr86, Gln88, Thr90, Pro91, Ile125, Ser127, Asp128 및 Leu129로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 15개 또는 그 초과 아미노산 잔기를 포함하고, 여기서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 서열식별번호: 47에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 (VH) 및 서열식별번호: 51에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열 (VL)을 포함하는 항체와 CECEAM6에의 결합에 대해 경쟁한다.

[0183] 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-CEACAM6 항체는 인간 CEACAM6의 에피토프와 상호작용하고, 예를 들어 그에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 서열식별번호: 179의 아미노산 잔기 Pro59, Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Gly64, Val83, Ile84, Gly85, Thr86, Gln88, Thr90, Pro91, Ile125, Ser127, Asp128 및 Leu129를 포함하고, 여기서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 서열식별번호: 47에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 (VH) 및 서열식별번호: 51에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열 (VL)을 포함하는 항체와 CECEAM6에의 결합에 대해 경쟁한다.

[0184] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항-CEACAM6 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 인간 CEACAM6의 에피토프에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 서열식별번호: 179의 Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Val83, Ile84, Gly85, Thr90, Ser127, Asp128 및 Leu129로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 잔기를 포함하고, 여기서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 서열식별번호: 47에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 (VH) 및 서열식별번호: 51에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열 (VL)을 포함하는 항체와 CECEAM6에의 결합에 대해 경쟁하고, 여기서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 Ile63Leu 돌연변이를 포함하는 인간 CEACAM6 단백질에 결합하고 Ile63Phe 돌연변이를 포함하는 인간 CEACAM6 단백질에는 결합하지 않는다 (서열식별번호: 179에 따른 넘버링).

[0185] 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-CEACAM6 항체는 인간 CEACAM6의 에피토프에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 서열식별번호: 179의 아미노산 잔기 Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Val83, Ile84, Gly85, Thr90, Ser127, Asp128 및 Leu129를 포함하고, 여기서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 서열식별번호: 47에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 (VH) 및 서열식별번호: 51에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열 (VL)을 포함하는 항체와 CECEAM6에의 결합에 대해 경쟁하고, 여기서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 Ile63Leu 돌연변이를 포함하는 인간 CEACAM6 단백질에 결합하고 Ile63Phe 돌연변이를 포함하는 인간 CEACAM6 단백질에는 결합하지 않는다 (서열식별번호: 179에 따른 넘버링).

[0186] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항-CEACAM6 항체는 인간 CEACAM6의 에피토프와 상호작용하고, 예를 들어 그에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 서열식별번호: 179의 Pro59, Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Gly64, Val83, Ile84, Gly85, Thr86, Gln88, Thr90, Pro91, Ile125, Ser127, Asp128 및 Leu129로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 15개 또는 그 초과 아미노산 잔기를 포함하고, 여기서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 서열식별번호: 47에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 (VH) 및 서열식별번호: 51에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열 (VL)을 포함하는 항체와 CECEAM6에의 결합에 대해 경쟁하고,

여기서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 Ile63Leu 돌연변이를 포함하는 인간 CEACAM6 단백질에 결합하고 Ile63Phe 돌연변이를 포함하는 인간 CEACAM6 단백질에는 결합하지 않는다 (서열식별 번호: 179에 따른 넘버링).

[0187] 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-CEACAM6 항체는 인간 CEACAM6의 에피토프와 상호작용하고, 예를 들어 그에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 서열식별번호: 179의 아미노산 잔기 Pro59, Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Gly64, Val83, Ile84, Gly85, Thr86, Gln88, Thr90, Pro91, Ile125, Ser127, Asp128 및 Leu129를 포함하고, 여기서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 서열식별번호: 47에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 (VH) 및 서열식별번호: 51에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열 (VL)을 포함하는 항체와 CEACAM6에의 결합에 대해 경쟁하고, 여기서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 항체 단편 또는 그의 변이체는 Ile63Leu 돌연변이를 포함하는 인간 CEACAM6 단백질에 결합하고 Ile63Phe 돌연변이를 포함하는 인간 CEACAM6 단백질에는 결합하지 않는다 (서열식별번호: 179에 따른 넘버링).

[0188] 본 발명의 항체는 IgG (이뮤노글로불린 G 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) 또는 IgA, IgD, IgE, IgM일 수 있고, 항체 단편은 예를 들어 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fab'-SH 또는 scFv일 수 있다. 따라서 본 발명의 항체 단편은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 방식으로 거동하는 항원-결합 영역일 수 있거나 또는 이러한 항원-결합 영역을 함유할 수 있다.

[0189] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 항체 또는 항원-결합 항체 단편은 모노클로날이다.

[0190] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그를 코딩하는 핵산이 단리된다. 단리된 생물학적 성분 (예컨대 핵산 분자 또는 단백질, 예컨대 항체)은 성분이 자연 발생된 유기체의 세포 내 다른 생물학적 성분, 예를 들어 다른 염색체 및 염색체-외 DNA 및 RNA, 단백질 및 소기관으로부터 실질적으로 분리되거나 정제된 것이다. 상기 용어는 또한 숙주 세포 내에서 재조합 발현에 의해 제조된 핵산 및 단백질 뿐만 아니라 화학적으로 합성된 핵산을 포괄한다.

[0191] 항체 생성

[0192] 본 발명의 항체는, 예를 들어 완전 인간 CDR을 새로운 항체 분자로 재조합시키는 n-CoDeR® 기술을 사용한, 다수의 건강한 지원자의 항체로부터 단리된 아미노산 서열에 기초한 재조합 항체 라이브러리로부터 유래될 수 있다 (Carlson & Soederlind, Expert Rev Mol Diagn. 2001 May;1(1):102-8). 또는 대안적으로 예를 들어 문헌 [Hoet RM et al., Nat Biotechnol 2005;23(3):344-8]에 기재된 완전 인간 항체 파지 디스플레이 라이브러리와 같은 항체 라이브러리를 사용하여 CEACAM6-특이적 항체를 단리할 수 있다. 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체 또는 항체 단편은 본원에서 인간 항체 또는 인간 항체 단편으로 간주된다.

[0193] 인간 항체는 추가로, 항원 펩티드에 반응하여 무손상 인간 항체 또는 인간 가변 영역을 갖는 무손상 항체를 생산하도록 변형된 트랜스제닉 동물에게 면역원을 투여하는 것에 의해 제조될 수 있다. 이러한 동물은 전형적으로 내인성 이뮤노글로불린 유전자좌를 대체하거나 또는 염색체외에 존재하거나 동물의 염색체로 무작위로 통합된 인간 이뮤노글로불린 유전자좌의 전부 또는 일부를 함유한다. 예를 들어 유전자 조작된 마우스의 면역화 특히 hMAb 마우스 (예를 들어 벨로크이뮤(VelocImmune) 마우스® 또는 제노마우스(XENOMOUSE)®)의 면역화가 수행될 수 있다.

[0194] 추가의 항체는 하이브리도마 기술을 사용하여 생성될 수 있고 (예를 들어 문헌 [Koehler and Milstein Nature. 1975 Aug 7;256(5517):495-7] 참조), 이는 키메라 또는 인간화 항체로 전환될 수 있는 예를 들어 뮤린, 래트 또는 토끼 항체를 발생시킨다. 인간화 항체 및 그의 제조 방법은 예를 들어 문헌 [Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)]에 검토되어 있고, 이는 추가로 예를 들어 문헌 [Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); Queen et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989)]; 미국 특허 번호 5,821,337, 7,527,791, 6,982,321, 및 7,087,409; 문헌 [Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005) (특이성 결정 영역 (SDR) 그래프팅을 기재함); Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) ("재표면화"를 기재함); Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005) ("FR 서플링"을 기재함); 및 Osbourn et al., Methods 36:61-68 (2005) 및 Klimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) (FR 서플링을 위한 "유도 선택" 접근법을 기재함)]에 기재되어 있다.

[0195] 재조합 항체 라이브러리를 사용한 항체의 생성 및 후속 인간화와 조합된 마우스의 면역화에 대한 예가 제공된다.

- [0196] 본 발명의 추가 측면은 인간 CEACAM6 및 마카카 과시쿨라리스 CEACAM6에 특이적으로 결합하고, 인간 CEACAM1, 인간 CEACAM3, 및 인간 CEACAM5와는 유의하게 교차-반응하지 않는 항체를 생성하는 방법을 제공하는 것이다. 본 발명의 한 실시양태는 항-CEACAM6 항체를 생성하는 방법을 제공하는 것이며, 이는 동물, 우선적으로는 마우스를 시노물구스 CEACAM6 도메인 1 (서열식별번호: 177의 아미노산 35 - 142에 의해 나타내어짐)로 번역화하는 단계, 인간 CEACAM6 및 시노물구스 CEACAM6에 특이적으로 결합하는 항체의 아미노산 서열을 결정하는 단계, 이어서 임의로 인간화하거나 키메라 항체를 생성하는 단계, 및 상기 항체를 발현시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다. 발현 시스템은 재조합 또는 무세포 발현 시스템일 수 있다. 재조합 발현에 적합한 숙주 세포는 원핵 및 진핵 세포이다. 바람직한 것은 포유동물 발현 시스템이다.
- [0197] 펩티드 변이체
- [0198] 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편은 본원에 제공된 특정 펩티드 서열에 제한되지 않는다. 오히려, 본 발명은 이들 폴리펩티드의 변이체도 또한 포괄한다. 본 개시내용 및 통상적으로 이용가능한 기술 및 참고문헌을 참조하여, 숙련된 작업자는 본원에 개시된 항체의 기능적 변이체를 제조, 시험 및 활용할 수 있을 것이고, 한편 CEACAM6에 결합하는 능력을 갖는 이들 변이체가 본 발명의 범주 내에 속한다는 것을 인지할 것이다.
- [0199] 변이체는, 예를 들어 본원에 개시된 펩티드 서열과 비교 시 적어도 1개의 변경된 상보성 결정 영역 (CDR) (초가변) 및/또는 프레임워크 (FR) (가변) 도메인/위치를 갖는 항체를 포함할 수 있다.
- [0200] CDR 또는 FR 영역에서 1개 이상의 아미노산 잔기를 변경함으로써, 숙련된 작업자는 상용적으로 항원에 대해, 예를 들어 새로운 또는 개선된 특성에 대해 스크리닝될 수 있는 돌연변이되거나 다양화된 항체 서열을 생성할 수 있다.
- [0201] 본 발명의 추가의 바람직한 실시양태는 VH 및 VL 서열이 표 1에 제시된 바와 같이 선택된 항체 또는 항원-결합 단편이다. 숙련된 작업자는 표 1의 데이터를 사용하여 본 발명의 범주 내에 있는 펩티드 변이체를 설계할 수 있다. 1개 이상의 CDR 영역 내의 아미노산을 변화시킴으로써 변이체를 구축하는 것이 바람직하며; 변이체는 또한 1개 이상의 변경된 프레임워크 영역을 가질 수 있다. 변경은 또한 프레임워크 영역에서도 이루어질 수 있다. 예를 들어, 펩티드 FR 도메인은 배선 서열과 비교하여 잔기에서 편차가 존재하도록 변경될 수 있다.
- [0202] 대안적으로, 숙련된 작업자는 예를 들어 문헌 [Knappik A., et al., JMB 2000, 296:57-86]에 기재된 절차를 사용하여 본원에 개시된 아미노산 서열을 이러한 항체의 동일한 부류의 공지된 서열과 비교함으로써 동일한 분석을 수행할 수 있다.
- [0203] 또한, 추가의 최적화를 위한 출발점으로서 하나의 항체를 사용하여, 항체 내의 1개 이상의 아미노산 잔기, 바람직하게는 1개 이상의 CDR 내의 아미노산 잔기를 다양화하고, 생성된 항체 변이체 집합체를 개선된 특성을 갖는 변이체에 대해 스크리닝함으로써 변이체를 수득할 수 있다. VL 및/또는 VH의 CDR3 내의 1개 이상의 아미노산 잔기의 다양화가 특히 바람직하다. 예를 들어 트리뉴클레오타이드 돌연변이유발 (TRIM) 기술을 사용하여 DNA 분자의 집합체를 합성함으로써 다양화를 행할 수 있다 (Virnekaes B. et al., Nucl. Acids Res. 1994, 22: 5600.). 항체 또는 그의 항원-결합 단편은, 예를 들어 변경된 반감기를 생성하는 변형 (예를 들어, Fc 부분의 변형 또는 추가의 분자, 예컨대 PEG의 부착), 변경된 결합 친화도 또는 변경된 ADCC 또는 CDC 활성을 생성하는 변형을 포함하나 이에 제한되지 않는 변형/변이를 갖는 분자를 포함한다.
- [0204] 보존적 아미노산 변이체
- [0205] 본원에 기재된 항체 펩티드 서열의 전체적인 분자 구조가 보존된 폴리펩티드 변이체를 제조할 수 있다. 숙련된 작업자는 개별 아미노산의 특성을 고려하여 일부 합리적인 치환을 인식할 것이다. 아미노산 치환, 즉 "보존적 치환"은, 예를 들어 수반되는 잔기의 극성, 전하, 용해도, 소수성, 친수성 및/또는 양친매성에서의 유사성에 기초하여 이루어질 수 있다.
- [0206] 예를 들어, (a) 비극성 (소수성) 아미노산은 알라닌, 류신, 이소류신, 발린, 프롤린, 페닐알라닌, 트립토판 및 메티오닌을 포함하고; (b) 극성 중성 아미노산은 글리신, 세린, 트레오닌, 시스테인, 티로신, 아스파라긴 및 글루타민을 포함하고; (c) 양으로 하전된 (염기성) 아미노산은 아르기닌, 리신 및 히스티딘을 포함하고; (d) 음으로 하전된 (산성) 아미노산은 아스파르트산 및 글루탐산을 포함한다. 치환은 전형적으로 군 (a)-(d) 내에서 이루어질 수 있다. 또한, 글리신 및 프롤린은  $\alpha$ -나선을 파괴하는 그의 능력에 기초하여 서로 치환될 수 있다. 유사하게, 특정 아미노산, 예컨대 알라닌, 시스테인, 류신, 메티오닌, 글루탐산, 글루타민, 히스티딘 및 리신은  $\alpha$ -나선에서 보다 통상적으로 발견되는 반면에, 발린, 이소류신, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판 및 트레오닌은

$\beta$ -병풍 시트에서 보다 통상적으로 발견된다. 글리신, 세린, 아스파르트산, 아스파라긴 및 프롤린은 통상적으로 턴에서 발견된다. 일부 바람직한 치환은 하기 군 사이에서 이루어질 수 있다: (i) S 및 T; (ii) P 및 G; 및 (iii) A, V, L 및 I. 공지된 유전자 코드, 및 재조합 및 합성 DNA 기술을 고려하여, 숙련된 과학자는 보존적 아미노산 변이체를 코딩하는 DNA를 용이하게 구축할 수 있다.

[0207] 글리코실화 변이체

[0208] 항체가 Fc 영역을 포함하는 경우에, 그에 부착된 탄수화물이 변경될 수 있다. 포유동물 세포에 의해 생산된 천연 항체는 전형적으로, Fc 영역의 CH2 도메인의 카바트 EU 넘버링을 사용하여 Asn297에 대한 N-연결에 의해 일반적으로 부착되는 분지형, 이중안테나 올리고사카라이드를 포함하며, 예를 들어 문헌 [Wright et al. Trends Biotechnol. 15: 26-32 (1997)]을 참조한다.

[0209] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 항체가 글리코실화되는 정도를 증가시키거나 감소시키도록 변경된다. 항체에 대한 글리코실화 부위의 부가 또는 결실은 1개 이상의 글리코실화 부위가 생성 또는 제거되도록 발현 시스템 (예를 들어 숙주 세포)을 변경하고/거나 아미노산 서열을 변경함으로써 편리하게 달성될 수 있다.

[0210] 본 발명의 한 실시양태에서, 감소된 이펙터 기능을 갖는 비-글리코실 항체 또는 항체 유도체는 원핵 숙주에서의 발현에 의해 제조된다. 그에 적합한 원핵 숙주는 이. 콜라이(E. coli), 바실루스 서브틸리스(Bacillus subtilis), 살모넬라 티피무리움(Salmonella typhimurium) 및 슈도모나스(Pseudomonas), 스트렙토미세스(Streptomyces), 및 스태필로코쿠스(Staphylococcus) 속 내의 다양한 종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0211] 한 실시양태에서, 항체의 Fc 부분의 CH2 도메인에서 보존된 N-연결 부위에서의 변형을 특징으로 하는, 감소된 이펙터 기능을 갖는 항체 변이체가 제공된다. 본 발명의 한 실시양태에서, 변형은 중쇄 글리코실화 부위에서의 글리코실화를 방지하기 위한 상기 부위에서의 돌연변이를 포함한다. 따라서, 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에서, 비-글리코실 항체 또는 항체 유도체는 중쇄 글리코실화 부위에서의 돌연변이 - 즉 카바트 EU 넘버링을 사용하여 N297의 돌연변이에 의해 제조되고, 적절한 숙주 세포에서 발현된다.

[0212] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 비-글리코실화 항체 또는 항체 유도체는 감소된 이펙터 기능을 가지며, 여기서 상기 항체 또는 항체 유도체의 Fc 부분의 CH2 도메인에서 보존된 N-연결 부위에서의 변형은 CH2 도메인 글리칸의 제거 - 즉 탈글리코실화를 포함한다. 이들 비-글리코실화 항체는 통상적인 방법에 의해 생성될 수 있고, 이어서 효소적으로 탈글리코실될 수 있다. 항체의 효소적 탈글리코실화 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (예를 들어 문헌 [Winkelhake & Nicolson (1976), J Biol Chem. 251(4):1074-80]).

[0213] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 탈글리코실화는 글리코실화 억제제 튜니카마이신을 사용하여 달성될 수 있다 (Nose & Wigzell (1983), Proc Natl Acad Sci USA, 80(21):6632-6). 즉, 변형은 상기 항체의 Fc 부분의 CH2 도메인에서 보존된 N-연결 부위에서의 글리코실화의 방지이다.

[0214] 한 실시양태에서, Fc 영역에 (직접적 또는 간접적으로) 부착된 푸코스가 결여된 탄수화물 구조를 갖는 항체 변이체가 제공된다. 예를 들어, 이러한 항체에서 푸코스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%일 수 있다. 푸코스의 양은 예를 들어 WO 2008/077546에 기재된 바와 같이 MALDI-TOF 질량 분광 측정법에 의한 측정 시, Asn 297에 부착된 모든 당구조물 (예를 들어, 복합체, 하이브리드 및 높은 만노스 구조물)의 합계에 관하여 Asn297에서 당 채 내의 푸코스의 평균 양을 계산하는 것에 의해 결정된다. Asn297은 Fc 영역 내의 약 위치 297 (Fc 영역 잔기의 Eu 넘버링)에 위치한 아스파라긴 잔기를 지칭하지만; Asn297은 또한 항체에서의 부차적 서열 변이로 인해 위치 297의 약  $\pm 3$  아미노산 상류 또는 하류, 즉 위치 294 및 300 사이에 위치할 수 있다. 이러한 푸코실화 변이체는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다.

[0215] "탈푸코실화된" 또는 "푸코스-결핍" 항체 변이체와 관련된 공개의 예는 문헌 [Okazaki et al. J Mol. Biol. 336: 1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)]을 포함한다.

[0216] 탈푸코실화된 항체를 생산할 수 있는 세포주의 예는 단백질 푸코실화가 결핍된 Lec13 CHO 세포 (Ripka et al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986); 및 WO 2004/056312), 및 녹아웃 세포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실트랜스퍼라제 유전자, FUT8, 녹아웃 CHO 세포 (예를 들어, 문헌 [Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006)] 참조)를 포함한다.

[0217] 이등분된 올리고사카라이드를 갖는 항체 변이체가 추가로 제공되며, 예를 들어 여기서 항체의 Fc 영역에 부착된 이중안테나 올리고사카라이드는 GlcNAc에 의해 이등분된다. 이러한 항체 변이체는 감소된 푸코실화 및/또는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 이러한 항체 변이체의 예는, 예를 들어 WO 2003/011878; 미국 특허 번호



6,602,684; 및 US 2005/0123546에 기재되어 있다.

[0218] Fc 영역에 부착된 올리고사카라이드 내에 적어도 1개의 갈락토스 잔기를 갖는 항체 변이체가 또한 제공된다. 이러한 항체 변이체는 개선된 CDC 기능을 가질 수 있다. 이러한 항체 변이체는, 예를 들어 W01997/30087; W01998/58964; 및 W01999/22764에 기재되어 있다.

[0219] Fc 영역 변이체

[0220] 특정 실시양태에서, 1개 이상의 아미노산 변형 (예를 들어 치환)이 본원에 제공된 항체의 Fc 영역 (예를 들어, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)에 도입되어, 그에 의해 Fc 영역 변이체를 생성할 수 있다.

[0221] 특정 실시양태에서, 본 발명은 모든 이펙터 기능은 아니지만 일부를 보유하는 항체 변이체를 고려하며, 이는 생체내 항체의 반감기가 중요하지만 특정 이펙터 기능 (예컨대 보체 및 ADCC)은 불필요하거나 유해한 적용을 위한 바람직한 후보가 된다. CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확인하기 위해 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 검정이 수행될 수 있다. 예를 들어, Fc 수용체 (FcR) 결합 검정은 항체에 Fc $\gamma$ R 결합이 결합되어 있지만 (따라서 ADCC 활성이 결합될 가능성이 있음), FcRn 결합 능력은 보유하는 것을 확실하게 하기 위해 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 변경된 (즉 개선된 또는 감소된) C1q 결합 및/또는 보체 의존성 세포독성 (CDC)을 발생시키는 변경이 Fc 영역에서 이루어진다.

[0222] 특정 실시양태에서, 본 발명은 증가된 또는 감소된 반감기를 보유하는 항체 변이체를 고려한다. 증가된 반감기, 및 모체 IgG를 태아에게 전달하는 것을 담당하는 신생아 Fc 수용체 (FcRn)에 대한 개선된 결합을 갖는 항체 (Guyer et al., J Immunol. 117:587 (1976) 및 Kim et al., J Immunol. 24:249 (1994))가 US2005/0014934 (Hinton et al.)에 기재되어 있다. 이들 항체는 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합을 개선시키는 1개 이상의 치환을 그 내부에 갖는 Fc 영역을 포함한다.

[0223] 항체-약물 접합체 (ADC)

[0224] 본 발명은 또한 1종 이상의 세포독성제, 예컨대 화학요법제 또는 약물, 성장 억제제, 독소 (예를 들어, 단백질 독소, 박테리아, 진균, 식물, 인간 또는 동물 기원의 효소적 활성 독소 또는 그의 단편) 또는 방사성 동위원소에 접합된 항-CEACAM6 항체를 포함하는 항체-약물 접합체 (ADC, 면역접합체)를 제공한다.

[0225] 한 실시양태에서, 면역접합체는 항체가 메이탄시노이드 (미국 특허 번호 5,208,020, 5,416,064 및 유럽 특허 EP0425235 참조); 아우리스타틴 예컨대 모노메틸아우리스타틴 약물 모이어티 DE 및 DF (MMAE 및 MMAF) (미국 특허 번호 5,635,483 및 5,780,588, 및 7,498,298 참조); 돌라스타틴; 칼리케아미신 또는 그의 유도체; 안트라시클린 예컨대 다우노마이신 또는 독소루비신; 메토트렉세이트; 빈데신; 탁산 예컨대 도세탁셀, 파클리탁셀, 라로탁셀, 테세탁셀 및 오르타탁셀; 트리코테센; 및 CC1065를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 약물에 접합된 항체-약물 접합체 (ADC)이다.

[0226] 또 다른 실시양태에서, 면역접합체는 디프테리아 A 쇄, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편, 외독소 A 쇄 (슈도모나스 아에루기노사(Pseudomonas aeruginosa)로부터), 리신 A 쇄, 아브린 A 쇄, 모데신 A 쇄, 알파사르신, 알레우리테스 포르디이(Aleurites fordii) 단백질, 디안틴 단백질, 피토라카 아메리카나(Phytolacca americana) 단백질 (P API, P APII, 및 PAP-S), 모모르디카 카란티아(momordica charantia) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스(sapaonaria officinalis) 억제제, 젤로닌, 미토겔린, 레스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신 및 트리코테센을 포함하나 이에 제한되지는 않는 효소적 활성 독소 또는 그의 단편에 접합된 본원에 기재된 바와 같은 항체를 포함한다.

[0227] 또 다른 실시양태에서, 면역접합체는 방사성접합체를 형성하기 위해 방사성 원자에 접합된 본원에 기재된 바와 같은 항체를 포함한다. 다양한 방사성 동위원소가 방사성접합체의 생산을 위해 이용가능하다. 예는 <sup>227</sup>Th, <sup>225</sup>Ac, <sup>211</sup>At, <sup>131</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>90</sup>Y, <sup>186</sup>Re, <sup>188</sup>Re, <sup>153</sup>Sm, <sup>212</sup>Bi, <sup>32</sup>P, <sup>212</sup>Pb 및 Lu의 방사성 동위원소를 포함한다. 방사성 접합체가 검출을 위해 사용되는 경우에, 신티그래피 연구를 위한 방사성 원자, 예를 들어 Tc99m, 또는 핵 자기 공명 (NMR) 영상화를 위한 스핀 표지, 예컨대 다시 아이오딘-123, 아이오딘-131, 인듐-111, 플루오린-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망가니즈 또는 철을 포함할 수 있다.

[0228] 항체 및 세포독성제의 접합체는 다양한 이관능성 단백질 커플링제, 예컨대 N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오) 프로피오네이트 (SPDP), 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸) 시클로헥산-1-카복실레이트 (SMCC), 이미노티올란 (IT), 이미도에스테르의 이관능성 유도체 (예컨대 디메틸 아디프이미데이트 HCl), 활성 에스테르 (예컨대 디숙

신이미딜 수베레이트), 알데히드 (예컨대 글루타르알데히드), 비스-아지도 화합물 (예컨대 비스 (p-아지도벤조일) 헥사디아민), 비스-디아조늄 유도체 (예컨대 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트 (예컨대 톨루엔 2,6-디이소시아네이트), 및 비스-활성 플루오린 화합물 (예컨대 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)을 사용하여 제조될 수 있다.

[0229] 링커는 세포에서 세포독성 약물의 방출을 용이하게 하는 "절단가능한 링커"일 수 있다. 예를 들어, 산-불안정성 링커, 펩티다제-감수성 링커, 광불안정성 링커, 디메틸 링커 또는 디설파이드-함유 링커 (Chari et al., Cancer Res. 52: 12 7-131 (1992)).

[0230] 본원의 면역접합체 또는 ADC는 상업적으로 입수가능한 (예를 들어, 미국 일리노이주 록포드 소재의 피어스 바이오테크놀로지, 인크.(Pierce Biotechnology, Inc.)로부터의) BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, 술폰-EMCS, 술폰-GMBS, 술폰-KMUS, 술폰-MBS, 술폰-SIAB, 술폰-SMCC, 및 술폰-SMPB, 및 SVSB (숙신이미딜-(4-비닐술폰)벤조에이트)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 가교 시약에 의해 제조된 이러한 접합체를 명백하게 고려하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0231] 본 발명의 DNA 분자

[0232] 본 발명은 또한 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 코딩하는 DNA 분자에 관한 것이다. 항체 발현을 위해 사용되는 DNA 서열을 표 32에 제시한다. 이들 서열은 특정 경우에 포유동물 발현을 위해 최적화된다. 본 발명의 DNA 분자는 본원에 개시된 서열에 제한되지 않고, 그의 변이체도 또한 포함한다. 본 발명에 속하는 DNA 변이체는 혼성화에서의 그의 물리적 특성을 참조하여 기재될 수 있다. 숙련된 작업자는 DNA를 사용하여 그의 상보물을 확인할 수 있고, DNA가 이중 가닥이기 때문에 핵산 혼성화 기술을 사용하여 그의 등가물 또는 상동체를 확인할 수 있음을 인식할 것이다. 또한 100% 미만의 상보성으로 혼성화가 일어날 수 있다는 것도 인식할 것이다. 그러나, 조건의 적절한 선택 하에, 혼성화 기술을 사용하여 DNA 서열을 특정한 프로브에 대한 그의 구조적 관련성에 기초하여 구별할 수 있다. 이러한 조건에 관한 지침에 대해서는, 예를 들어 문헌 [Sambrook et al., 1989 supra 및 Ausubel et al., 1995 (Ausubel, F. M., Brent, R., Kingston, R. E., Moore, D. D., Sedman, J. G., Smith, J. A., & Struhl, K. eds. (1995). Current Protocols in Molecular Biology. New York: John Wiley and Sons)]을 참조한다.

[0233] 2개의 폴리뉴클레오티드 서열 사이의 구조적 유사성은 2개의 서열이 서로 혼성화할 조건의 "엄격성"의 함수로서 표현될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "엄격성"은 조건이 혼성화에 불리한 정도를 지칭한다. 엄격한 조건은 혼성화에 강하게 불리하고, 이러한 조건 하에서는 가장 구조적으로 관련된 분자만이 서로 혼성화할 것이다. 반대로, 비-엄격한 조건은 보다 낮은 정도의 구조적 관련성을 디스플레이하는 분자의 혼성화에 유리하다. 따라서, 혼성화 엄격성은 2개의 핵산 서열의 구조적 관계와 직접적으로 상호관련된다.

[0234] 혼성화 엄격성은 전체적인 DNA 농도, 이온 강도, 온도, 프로브 크기, 및 수소 결합을 파괴하는 작용제의 존재를 포함한 많은 인자의 함수이다. 혼성화를 촉진하는 인자는 높은 DNA 농도, 높은 이온 강도, 낮은 온도, 보다 긴 프로브 크기, 및 수소 결합을 파괴하는 작용제의 부재를 포함한다. 혼성화는 전형적으로는 2개의 단계: "결합" 단계 및 "세척" 단계로 수행된다.

[0235] 기능상으로 등가인 DNA 변이체

[0236] 본 발명의 범주 내의 또 다른 부류의 DNA 변이체가 이들이 코딩하는 생성물과 관련하여 기재될 수 있다. 이러한 기능적으로 등가인 폴리뉴클레오티드는 이들이 유전자 코드의 축중성으로 인해 동일한 펩티드 서열을 코딩한다는 사실을 특징으로 한다.

[0237] 본원에 제공된 DNA 분자의 변이체는 몇몇 다양한 방식으로 구축될 수 있는 것으로 인식된다. 예를 들어, 이는 완전히 합성 DNA로서 구축될 수 있다. 올리고뉴클레오티드를 효율적으로 합성하는 방법이 널리 이용가능하다. 문헌 [Ausubel et al., section 2.11, Supplement 21 (1993)]을 참조한다. 중첩 올리고뉴클레오티드는 문헌 [Khorana et al., J. Mol. Biol. 72:209-217 (1971)]에 처음 보고된 방식으로 합성되고 어셈블리될 수 있으며; 또한 상기 문헌 [Ausubel et al.], 섹션 8.2를 참조한다. 합성 DNA는 바람직하게는 적절한 벡터 내로의 클로닝을 용이하게 하기 위해 유전자의 5' 및 3' 말단에서 조작된 편리한 제한 부위를 갖도록 설계된다.

[0238] 제시된 바와 같이, 변이체를 생성하는 방법은 본원에 개시된 DNA 중 하나로 출발한 다음, 부위-지정 돌연변이유발을 수행하는 것이다. 문헌 [Ausubel et al., supra, chapter 8, Supplement 37 (1997)]을 참조한다. 전형적인 방법으로, 표적 DNA는 단일-가닥 DNA 박테리오파지 비히클 내로 클로닝된다. 단일-가닥 DNA를 단리하고, 목적 뉴클레오티드 변경(들)을 함유하는 올리고뉴클레오티드와 혼성화시킨다. 상보적 가닥을 합성하고, 이중

가닥 파지를 숙주 내로 도입한다. 생성된 자손 중 일부는 목적 돌연변이체를 함유할 것이고, 이는 DNA 서열분석을 사용하여 확인될 수 있다. 또한, 자손 파지가 목적 돌연변이체일 가능성을 증가시키는 다양한 방법이 이용가능하다. 이들 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 이러한 돌연변이체를 생성하기 위한 키트가 상업적으로 입수가능하다.

[0239] 재조합 DNA 구축물 및 발현

[0240] 본 발명은 본 발명의 뉴클레오타이드 서열 중 1개 이상을 포함하는 재조합 DNA 구축물을 추가로 제공한다 (표 32 참조). 본 발명의 재조합 구축물은 벡터, 예컨대 플라스미드, 파지미드, 파지 또는 바이러스 벡터와 관련하여 사용될 수 있고, 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체를 코딩하는 DNA 분자가 그 내로 삽입된다.

[0241] 본원에 제공된 항체, 항원 결합 부분, 또는 그의 변이체는 경쇄 및 중쇄 또는 그의 부분을 코딩하는 핵산 서열의 숙주 세포 내에서의 재조합 발현에 의해 제조될 수 있다. 항체, 항원 결합 부분, 또는 그의 변이체를 재조합적으로 발현시키기 위해, 경쇄 및 중쇄가 숙주 세포 내에서 발현되도록 경쇄 및/또는 중쇄 또는 그의 부분을 코딩하는 DNA 단편을 보유하는 하나 이상의 재조합 발현 벡터로 숙주 세포를 형질감염시킬 수 있다. 문헌 [Sambrook, Fritsch and Maniatis (eds.), Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor, N.Y., (1989), Ausubel, F. M. et al. (eds.) Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates, (1989)] 및 미국 특허 번호 4,816,397 (Boss et al.)에 기재된 바와 같이, 표준 재조합 DNA 방법론을 사용하여 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 핵산을 제조 및/또는 수득하고, 이들 핵산을 재조합 발현 벡터 내로 혼입시키고, 벡터를 숙주 세포 내로 도입한다.

[0242] 또한, 중쇄 및/또는 경쇄의 가변 영역을 코딩하는 핵산 서열을, 예를 들어 전장 항체쇄, Fab 단편 또는 scFv를 코딩하는 핵산 서열로 전환시킬 수 있다. VL- 또는 VH-코딩 DNA 단편을, 예를 들어 항체 불변 영역 또는 가요성 링커를 코딩하는 또 다른 DNA 단편에 (2개의 DNA 단편에 의해 코딩되는 아미노산 서열이 인-프레임이도록) 작동가능하게 연결시킬 수 있다. 인간 중쇄 및 경쇄 불변 영역의 서열은 관련 기술분야에 공지되어 있고 (예를 들어, 문헌 [Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication number 91-3242] 참조), 이들 영역을 포괄하는 DNA 단편은 표준 PCR 증폭에 의해 수득될 수 있다.

[0243] scFv를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 생성하기 위해, VL 및 VH 영역이 가요성 링커에 의해 연결된 인접한 단일-쇄 단백질로서 VH 및 VL 서열이 발현될 수 있도록, VH- 및 VL-코딩 핵산을 가요성 링커를 코딩하는 또 다른 단편에 작동가능하게 연결시킬 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Bird et al. (1988) Science 242:423-426; Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; McCafferty et al., Nature (1990) 348:552-554] 참조).

[0244] 항체, 그의 항원 결합 단편 또는 그의 변이체를 발현시키기 위해, 표준 재조합 DNA 발현 방법을 사용할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Goeddel; Gene Expression Technology. Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)] 참조). 예를 들어, 목적 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 발현 벡터 내로 삽입한 다음, 이를 적합한 숙주 세포 내로 형질감염시킬 수 있다. 적합한 숙주 세포는 원핵 및 진핵 세포이다. 원핵 숙주 세포의 예는 예를 들어 박테리아이고, 진핵 숙주 세포의 예는 효모, 곤충 및 곤충 세포, 식물 및 식물 세포, 트랜스제닉 동물, 또는 포유동물 세포이다. 일부 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 DNA는 개별 벡터 내로 삽입된다. 다른 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 DNA는 동일한 벡터 내로 삽입된다. 조절 서열의 선택을 포함하여 발현 벡터의 설계는 숙주 세포의 선택, 목적하는 단백질의 발현 수준, 및 발현이 구성적인지 또는 유도성인지의 여부와 같은 인자에 의해 영향을 받는 것으로 이해된다.

[0245] 따라서, 본 발명의 한 실시양태는 또한 벡터 또는 핵산 분자를 포함하는 숙주 세포이고, 여기서 숙주 세포는 고등 진핵 숙주 세포, 예컨대 포유동물 세포, 하등 진핵 숙주 세포, 예컨대 효모 세포일 수 있고, 원핵 세포, 예컨대 박테리아 세포일 수 있다.

[0246] 본 발명의 또 다른 실시양태는 숙주 세포를 적합한 조건 하에 배양하고 항체 및 항원 결합 단편을 회수하는 것을 포함하는, 숙주 세포를 사용하여 상기 항체를 생산하는 방법이다.

[0247] 따라서, 본 발명의 또 다른 실시양태는 본 발명의 숙주 세포를 사용한 본 발명에 따른 항체의 생산 및 이들 항체는 적어도 95 중량% 동질성까지의 정제이다.

- [0248] 박테리아 발현
- [0249] 목적하는 단백질을 코딩하는 DNA 서열을 적합한 번역 개시 및 종결 신호와 함께 기능적 프로모터가 있는 작동 가능한 관독 상 내에 삽입함으로써 박테리아 사용에 유용한 발현 벡터가 구축된다. 벡터는 벡터의 유지를 보장하고, 바람직한 경우에, 숙주 내에서의 증폭을 제공하기 위해 하나 이상의 표현형 선택 마커 및 복제 기점을 포함할 것이다. 형질전환에 적합한 원핵 숙주는 이. 콜라이, 바실루스 서브틸리스, 살모넬라 티피무리움 및 슈도모나스, 스트렙토미세스 및 스태필로코쿠스 속 내의 다양한 종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0250] 박테리아 벡터는, 예를 들어 박테리오파지-, 플라스미드- 또는 파지미드-기반일 수 있다. 이들 벡터는 널리-공지된 클로닝 벡터 pBR322 (ATCC 37017)의 요소를 전형적으로 함유하는 상업적으로 입수가 가능한 플라스미드로부터 유래된 선택 마커 및 박테리아 복제 기점을 함유할 수 있다. 적합한 숙주 균주의 형질전환 및 숙주 균주의 적절한 세포 밀도로의 성장 후에, 선택된 프로모터를 적절한 수단 (예를 들어, 온도 변경 또는 화학적 유도)에 의해 탈-억제/유도하고, 세포를 추가의 기간 동안 배양한다. 세포를 전형적으로 원심분리에 의해 수거하고, 물리적 또는 화학적 수단에 의해 파괴시키고, 생성된 조 추출물을 추가 정제를 위해 유지시킨다.
- [0251] 박테리아 시스템에서, 발현시킬 단백질에 대해 의도되는 용도에 따라 수많은 발현 벡터가 유리하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 항체를 생성하거나 펩티드 라이브러리를 스크리닝하기 위해 다량의 이러한 단백질이 생산되어야 하는 경우에는, 예를 들어 용이하게 정제되는 융합 단백질 생성물의 높은 수준의 발현을 지시하는 벡터가 바람직할 수 있다.
- [0252] 따라서, 본 발명의 한 실시양태는 본 발명의 신규 항체를 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 발현 벡터이다.
- [0253] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체는 자연적으로 정제된 생성물, 화학적 합성 절차의 생성물, 및 예를 들어 이. 콜라이, 바실루스 서브틸리스, 살모넬라 티피무리움, 및 슈도모나스, 스트렙토미세스 및 스태필로코쿠스 속에 속하는 다양한 종을 포함한 원핵 숙주, 바람직하게는 이. 콜라이 세포로부터 재조합 기술에 의해 생산된 생성물을 포함한다.
- [0254] 포유동물 발현
- [0255] 포유동물 숙주 세포 발현을 위한 바람직한 조절 서열은 포유동물 세포에서 높은 수준의 단백질 발현을 지시하는 바이러스 요소, 예컨대 시토크갈로바이러스 (CMV) (예컨대, CMV 프로모터/인핸서), 원숭이 바이러스 40 (SV40) (예컨대, SV40 프로모터/인핸서), 아데노바이러스 (예를 들어, 아데노바이러스 주요 후기 프로모터 (AdMLP)) 및 폴리오마로부터 유래된 프로모터 및/또는 인핸서를 포함한다. 항체의 발현은 구성적이거나 또는 조절될 수 있다 (예를 들어 Tet 시스템과 함께 소분자 유도제 예컨대 테트라시클린의 첨가 또는 제거에 의해 유도가능함). 바이러스 조절 요소 및 그의 서열의 추가 설명에 대해서는, 예를 들어 U.S. 5,168,062 (Stinski), U.S. 4,510,245 (Bell et al.) 및 U.S. 4,968,615 (Schaffner et al.)를 참조한다. 재조합 발현 벡터는 또한 복제 기점 및 선택 마커를 포함할 수 있다 (예를 들어, U.S. 4,399,216, 4,634,665 및 U.S. 5,179,017 참조). 적합한 선택 마커는 벡터가 도입된 숙주 세포에 G418, 퓨로마이신, 히그로마이신, 블라스티시딘, 제오신/블레오마이신 또는 메토크세이트와 같은 약물에 대한 저항성을 부여하는 유전자 또는 영양요구성을 이용하는 선택 마커 예컨대 글루타민 신테타제 (Bebington et al., Biotechnology (N Y). 1992 Feb;10(2):169-75)를 포함한다. 예를 들어, 디히드로폴레이트 리덕타제 (DHFR) 유전자는 메토크세이트에 대한 저항성을 부여하고, neo 유전자는 G418에 대한 저항성을 부여하고, 아스페르길루스 테레우스(Aspergillus terreus)로부터의 bsd 유전자는 블라스티시딘에 대한 저항성을 부여하고, 퓨로마이신 N-아세틸-트랜스퍼라제는 퓨로마이신에 대한 저항성을 부여하고, Sh ble 유전자 생성물은 제오신에 대한 저항성을 부여하고, 히그로마이신에 대한 저항성은 이. 콜라이 히그로마이신 저항성 유전자 (hyg 또는 hph)에 의해 부여된다. DHFR 또는 글루타민 신테타제와 같은 선택 마커는 또한 MTX 및 MSX와 함께 증폭 기술에 유용하다.
- [0256] 숙주 세포 내로의 발현 벡터의 형질감염은 표준 기술, 예컨대 전기천공, 뉴클레오펙션, 인산칼슘 침전, 리포펙션, 다가양이온-기반 형질감염 예컨대 폴리에틸렌아민 (PEI)-기반 형질감염 및 DEAE-텍스트란 형질감염을 사용하여 수행할 수 있다.
- [0257] 본원에 제공된 항체, 그의 항원 결합 단편, 또는 그의 변이체를 발현시키는데 적합한 포유동물 숙주 세포는 차이니즈 햄스터 난소 (CHO 세포) 예컨대 CHO-K1, CHO-S, CHO-K1SV [예를 들어, 문헌 [R. J. Kaufman and P. A. Sharp (1982) Mol. Biol. 159:601-621]에 기재된 바와 같은 DHFR 선택 마커와 함께 사용되는, 문헌 [Urlaub and Chasin, (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220 및 Urlaub et al., Cell. 1983 Jun;33(2):405-12]에 기재된 dhfr- CHO 세포; 및 문헌 [Fan et al., Biotechnol Bioeng. 2012 Apr;109(4):1007-15]에 예시된



다른 녹아웃 세포 포함], NSO 골수종 세포, COS 세포, HEK293 세포, HKB11 세포, BHK21 세포, CAP 세포, EB66 세포, 및 SP2 세포를 포함한다.

[0258] 발현은 또한 발현 시스템 예컨대 HEK293, HEK293T, HEK293-EBNA, HEK293E, HEK293-6E, HEK293-프리스타일, HKB11, Expi293F, 293EBNALT75, CHO 프리스타일, CHO-S, CHO-K1, CHO-K1SV, CHOEBNALT85, CHOS-XE, CHO-3E7 또는 CAP-T 세포에서 일시적이거나 반-안정할 수 있다 (예를 들어 문헌 [Durocher et al., Nucleic Acids Res. 2002 Jan 15;30(2):E9]).

[0259] 일부 실시양태에서, 발현 벡터는 발현된 단백질이 숙주 세포가 성장되는 배양 배지 내로 분비되도록 설계된다. 항체, 그의 항원 결합 단편 또는 그의 변이체는 표준 단백질 정제 방법을 사용하여 배양 배지로부터 회수될 수 있다.

[0260] 정제

[0261] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체는 황산암모늄 또는 에탄올 침전, 산 추출, 단백질 A 크로마토그래피, 단백질 G 크로마토그래피, 음이온 또는 양이온 교환 크로마토그래피, 포스포-셀룰로스 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 친화성 크로마토그래피, 히드록실아파타이트 크로마토그래피 및 선택적 크로마토그래피를 포함하나 이에 제한되지는 않는 널리-공지된 방법에 의해 재조합 세포 배양물로부터 회수 및 정제될 수 있다. 또한, 고성능 액체 크로마토그래피 ("HPLC")를 정제용으로 사용할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Colligan, Current Protocols in Immunology, or Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, N.Y., (1997-2001), e.g., Chapters 1, 4, 6, 8, 9, 10]을 참조하고, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0262] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체는 자연적으로 정제된 산물, 화학적 합성 절차의 산물, 및 예를 들어 효모, 고등 식물, 곤충 및 포유동물 세포를 비롯한 진핵 숙주로부터 재조합 기술에 의해 생산된 산물을 포함한다. 재조합 생산 절차에 사용된 숙주에 따라, 본 발명의 항체는 글리코실화될 수 있거나 또는 비-글리코실화될 수 있다. 이러한 방법은 많은 표준 실험실 매뉴얼, 예컨대 문헌 [Sambrook, supra, Sections 17.37-17.42; Ausubel, supra, Chapters 10, 12, 13, 16, 18 및 20]에 기재되어 있다.

[0263] 바람직한 실시양태에서, 항체는 (1) 예를 들어 로우리(Lowry) 방법, UV-Vis 분광분석법에 의해 또는 (예를 들어, 캘리퍼 랩칩(Caliper LabChip) GXII, GX 90 또는 바이오라드 바이오애널라이저 디바이스 상에서의) SDS-모세관 겔 전기영동에 의해 결정 시, 95 중량%의 항체를 초과하는 정도로, 및 추가의 바람직한 실시양태에서는 99 중량%를 초과하는 정도로, (2) N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개의 잔기를 수득하기에 충분한 정도로, 또는 (3) 쿠마시 블루 또는 바람직하게는 은 염색을 사용한 환원 또는 비환원 조건 하에 SDS-PAGE에 의해 동질성인 정도로 정제된다. 단리된 자연 발생 항체는 재조합 세포 내의 계내 항체를 포함하며, 이는 항체의 자연 환경의 적어도 하나의 성분이 존재하지 않을 것이기 때문이다. 그러나, 통상적으로, 단리된 항체는 적어도 1회의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.

[0264] 치료 방법

[0265] 치료 방법은 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명에 의해 고려되는 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체를 투여하는 것을 수반한다. 본원에서 "치료 유효" 양은 단일 용량으로서 또는 다중 용량 요법에 따라, 단독으로 또는 다른 작용제와 조합되어 - 대상체의 치료된 영역에서 CEACAM6 양성 세포의 증식을 감소시키거나 CEACAM6 발현 종양의 크기를 감소시키는데 충분한 양인 항체 또는 항원-결합 단편의 양으로서 정의되고, 이는 유해 상태의 완화로 이어지지만 이러한 양은 독성학상 허용된다. 대상체는 인간 또는 비-인간 동물 (예를 들어, 토끼, 래트, 마우스, 개, 원숭이 또는 다른 하등 영장류)일 수 있다.

[0266] 본 발명의 한 실시양태는 의약으로서 사용하기 위한 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제공하는 것이다.

[0267] 본 발명의 한 실시양태는 암의 치료를 위한 의약으로서 사용하기 위한 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제공하는 것이다. 바람직한 실시양태에서 암은 종양이고, 고도로 바람직한 실시양태에서 암은 고형 종양이다.

[0268] 본 발명의 한 실시양태는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 용도이다.

[0269] 본 발명의 한 실시양태는 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 용도이다. 바람직한 실시양태에서 암은 종양이고, 고도로 바람직한 실시양태에서 암은 고형 종양이다.

[0270] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 이상 CEACAM6-신호전달을 갖는 다양한 상황, 예를 들어 세포 증식

성 장애, 예컨대 암 또는 섬유화 질환에서 치료 또는 진단 도구로서 사용될 수 있다. 본 발명의 항체에 의한 치료에 특히 적합한 장애 및 상태는 고형 종양, 예컨대 유방, 기도, 뇌, 생식 기관, 소화관, 요로, 안구, 간, 피부, 두경부, 갑상선, 부갑상선의 암, 및 그의 원격 전이이다. 그러한 장애는 또한 림프종, 육종 및 백혈병을 포함한다.

- [0271] 소화관의 종양은 항문암, 결장암, 결장직장암, 식도암, 담낭암, 위암, 췌장암, 직장암, 소장암, 및 타액선암을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0272] 식도암의 예는 식도 세포 암종 및 선암종, 뿐만 아니라 편평 세포 암종, 평활근육종, 악성 흑색종, 횡문근육종 및 림프종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0273] 위암의 예는 장형 및 미만형 위 선암종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0274] 췌장암의 예는 관 선암종, 선편평상피 암종 및 췌장 내분비 종양을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0275] 유방암의 예는 삼중 음성 유방암, 침습성 관 암종, 침습성 소엽성 암종, 관 상피내 암종 및 소엽성 상피내 암종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0276] 기도의 암의 예는 소세포 및 비소세포 폐 암종, 뿐만 아니라 기관지 선종 및 흉막폐 모세포종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0277] 뇌암의 예는 뇌간 및 시상하부 신경교종, 소뇌 및 대뇌 성상세포종, 교모세포종, 수모세포종, 상의세포종, 뿐만 아니라 신경외배엽 및 송과체 종양을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0278] 여성 생식 기관의 종양은 전립선암 및 고환암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 자궁 생식 기관의 종양은 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암, 질암 및 외음부암, 뿐만 아니라 자궁 육종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0279] 난소암의 예는 장액성 종양, 자궁내막양 종양, 점액성 낭선암종, 과립막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양 및 남성모세포종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0280] 자궁경부암의 예는 편평 세포 암종, 선암종, 선편평상피 암종, 소세포 암종, 신경내분비 종양, 유리질 세포 암종 및 융모선 선암종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0281] 요로의 종양은 방광, 음경, 신장, 신우, 요관, 요도, 및 유전성 및 산발성 유두상 신암을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0282] 신장암의 예는 신세포 암종, 요로상피 세포 암종, 사구체근접 세포 종양 (레닌종), 혈관근지방종, 신장 종양세포종, 벨리니관 암종, 신장의 투명-세포 육종, 증배염성 신종 및 윌름스 종양을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0283] 방광암의 예는 이행 세포 암종, 편평 세포 암종, 선암종, 육종 및 소세포 암종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0284] 안암은 안내 흑색종 및 망막모세포종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0285] 간암의 예는 간세포성 암종 (섬유증판성 변이체를 갖거나 또는 갖지 않는 간 세포 암종), 담관암종 (간내 담관암종) 및 혼합 간세포성 담관암종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0286] 피부암은 편평 세포 암종, 카포시 육종, 악성 흑색종, 메르켈 세포 피부암 및 비-흑색종 피부암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0287] 두경부암은 두경부의 편평 세포암, 후두암, 하인두암, 비인두암, 구인두암, 타액선암, 구순암 및 구강암, 및 편평 세포암을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0288] 림프종은 AIDS-관련 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 버킷 림프종, 호지킨병 및 중추 신경계의 림프종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0289] 육종은 연부 조직의 육종, 골육종, 악성 섬유성 조직구종, 림프육종 및 횡문근육종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0290] 백혈병은 급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수 백혈병 및 모발상 세

포 백혈병을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

- [0291] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 결장직장암, 비소세포 폐암 (NSCLC), 소세포 폐암 (SCLC), 췌장암, 위암, 유방암 및 다발성 골수종으로 이루어진 군에 포함된 암 질환의 치료 또는 진단을 위한 치료 또는 진단 방법에 적합하다.
- [0292] 또한, 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 CEACAM6이 수반되는 다양한 다른 장애, 예컨대 비제한적으로 폐 감염 예를 들어 인플루엔자, 크론병, 염증성 장 질환, 건선, 폐 낭성 섬유증, GI-관에의 박테리아 도킹의 방지, 외상, 출혈 화상, 수술, 졸중, 심근경색, 패혈증, 폐렴, 감염 & 암, 만성 바이러스 감염을 위한 백신접종에서 치료 또는 진단 도구로서 또한 사용될 수 있다.
- [0293] 상기 언급된 장애는 인간에서 잘 특징화되어 있고, 뿐만 아니라 포유동물을 포함한 다른 동물에서 유사한 병인으로 존재하고, 이는 본 발명의 제약 조성물을 투여함으로써 치료될 수 있다.
- [0294] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체는 공지된 의약과 공-투여될 수 있고, 일부 경우에 항체는 그 자체가 변형될 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체를 세포독성제 또는 방사성동위원소에 접합시켜 효능을 잠재적으로 추가로 증가시킬 수 있다.
- [0295] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체는 단독 제약 작용제로서 또는 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여될 수 있고, 여기서 조합물은 어떠한 허용되지 않는 유해 효과도 유발하지 않는다. 이러한 조합 요법은 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체 및 1종 이상의 추가의 치료제를 함유하는 단일 제약 투여 제제의 투여, 뿐만 아니라 그 자체의 개별 제약 투여 제제 내의 본 발명의 항체 및 각각의 추가의 치료제의 투여를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체 및 치료제는 환자에게 단일 액체 조성물로 함께 투여될 수 있거나, 또는 각각의 작용제가 개별 투여 제제로 투여될 수 있다.
- [0296] 개별 투여 제제가 사용되는 경우에, 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체 및 1종 이상의 추가의 치료제는 본질적으로 동일한 시간에 (예를 들어, 병용), 또는 개별적으로 시차를 둔 시간에 (예를 들어, 순차적으로) 투여될 수 있다.
- [0297] 특히, 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체는 다른 항종양제, 예컨대 알킬화제, 항대사물, 식물-유래 항종양제, 호르몬 요법제, 토포이소머라제 억제제, 면역물질, 항체, 항체 약물, 생물학적 반응 조절제, 항혈관신생 화합물, 세포 요법, 및 캄프토테신 유도제, 키나제 억제제, 표적화 약물을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다른 항종양 약물과 고정되어 또는 개별 조합되어 사용될 수 있다.
- [0298] 이와 관련하여, 하기는 본 발명의 항체와 조합되어 사용될 수 있는 2차 작용제의 예의 비제한적 목록이다:
- [0299] 알킬화제는 질소 머스타드 N-옥시드, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 티오테파, 라니무스틴, 니무스틴, 테모졸로미드, 알트레타민, 아파지쿠온, 브로스타리신, 벤다무스틴, 카르무스틴, 에스트라무스틴, 포테무스틴, 글루포스파미드, 마포스파미드, 벤다무스틴 및 미토라톨을 포함하나 이에 제한되지는 않고; 백금-배위 알킬화 화합물은 시스플라틴, 카르보플라틴, 엡타플라틴, 로바플라틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴 및 사트라플라틴을 포함하나 이에 제한되지는 않고;
- [0300] 항-대사물은 메토트렉세이트, 6-메르캅토포린 리보시드, 메르캅토포린, 단독의 또는 류코보린과 조합된 5-플루오로우라실, 테가푸르, 독시플루리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 시타라빈 옥포스페이트, 에노시타빈, 겐시타빈, 플루다라빈, 5-아자시티딘, 카페시타빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 데시타빈, 에플로르니틴, 에티닐시티딘, 시토신 아라비노시드, 히드록시우레아, 멜팔란, 벨라라빈, 놀라트렉세드, 옥포스파이트, 이나트륨 프레메트렉세드, 펜토스타틴, 펠리트렉솔, 알티트렉세드, 트리아핀, 트리메트렉세이트, 비다라빈, 빈크리스틴 및 비노렐빈을 포함하나 이에 제한되지는 않고;
- [0301] 호르몬 요법제는 엑세메스탄, 루프론, 아나스트로졸, 독세르칼시페롤, 파드로졸, 포르메스탄, 11-베타 히드록시스테로이드 데히드로게나제 1 억제제, 17-알파 히드록실라제/17,20 리아제 억제제, 예컨대 아비라테론 아세테이트, 5-알파 리덕타제 억제제, 예컨대 피나스테리드 및 에프리스테리드, 항에스트로겐, 예컨대 타목시펜 시트레이트 및 퓌베스트란트, 트렐스타, 토레미펜, 탈록시펜, 라소폭시펜, 레트로졸, 항안드로겐, 예컨대 비칼루타미드, 플루타미드, 미페프리스톤, 닐루타미드, 카소텍스, 및 항프로게스테론 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않고;
- [0302] 식물-유래 항종양 물질은, 예를 들어 유사분열 억제제, 예를 들어 에포틸론, 예컨대 사코필론, 익사베필론 및

에포틸론 B, 빈블라스틴, 빈플루닌, 도세탁셀 및 파클리탁셀로부터 선택된 것을 포함하고;

- [0303] 세포독성 토포이소머라제 억제제는 아클라루비신, 독소루비신, 아모나피드, 벨로테칸, 캄프토테신, 10-히드록시 캄프토테신, 9-아미노캄프토테신, 디플로모테칸, 이리노테칸, 토포테칸, 에도테카린, 에픽비신, 에토포시드, 엑사테칸, 기마테칸, 루르토테칸, 미톡산트론, 피람비신, 픽산트론, 루비테칸, 소부족산, 타플루포시드, 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않고;
- [0304] 면역물질은 인터페론, 예컨대 인터페론 알파, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 베타, 인터페론 감마-1a 및 인터페론 감마-n1, GM-CSF 및 다른 면역 증진제, 예컨대 L19-IL2 및 다른 IL2 유도체, 필그라스티, 렌티난, 시조필란, 테라시스, 우베니멕스, 알테스류킨, 알렘투주맙, BAM-002, 다카르바진, 다클리주맙, 테니류킨, 겐투주맙, 오조가미신, 이브리투모맙, 이미퀴모드, 레노그라스티, 렌티난, 흑색종 백신 (코릭사(Corixa)), 몰그라모스틴, 사르그라모스틴, 타소네르민, 테크류킨, 티말라신, 토시투모맙, 빔리진, 에프라투주맙, 미투모맙, 오레고보맙, 켐투모맙 및 프로벤지; ALNX6000, 우렐루맙, PF-005082566, 갈루니세르티, AZ10606120, NF340, BMS-777607을 포함하고;
- [0305] 면역물질은 또한 CTLA-4, PD1, PD-L1, B7-H3 수용체, B7-H4 수용체, BTLA, TIM3, LAG3, KIRDL, 2B4, VISTA, CD244, CD160, TIGIT, CEACAM1, CEACAM5, HHLA2를 포함하나 이에 제한되지는 않는 면역 체크포인트 조정제 또는 공동-억제 수용체에 대해 지시된 약물을 포함한다. 구체적으로 이들 약물 중 일부는 이필리무맙, 트레멜리무맙, 니볼루맙, 켈브룰리주맙, 피딜리주맙, AMP-224, AMP-514, PDR001, MDX1105, BMS-936,559, 아테졸리주맙, Medi4736, 아벨루맙, MSB0010718C, MGA271, IMP321, BMS-986,016, 바비투시맙, MNRP1685A, 셀레룩시브, PF-04418948, RQ-15986이고;
- [0306] 면역물질은 또한 비제한적으로 CD28, ICOS, 4-1BB, OX40, CD27, KIRDS, GITR, HVEM, TNFRSF25, CD40L, TMIGD2, TIM-1, CEACAM1, CEACAM5에 대해 지시된 약물을 포함한 공동-자극 수용체의 활성화제를 포함한다. 그러한 약물 중에서 CP-870893, 루카투무맙, 다세투주맙, 항-OX40, MEDI0562, MEDI6469, MEDI6383, CDX-1127, TRX518, 바를리루맙이 존재하고;
- [0307] 면역물질은 또한 비제한적으로 FOXP3, CD25, CCR4에 대해 지시된 것을 포함한, Treg 활성을 조정하는 작용제를 포함한다. 그러한 작용제 중에서 다클리주맙이 존재하고;
- [0308] 면역물질은 또한 비제한적으로 CSF1R에 대해 지시된 것을 포함한, 골수 유래 억제 세포의 활성을 조정하는 작용제를 포함한다. 예는 에막투주맙, 탈라다필이고;
- [0309] 면역물질은 또한 TLR3, TLR4, TLR7, TLR8, TLR9, NGK2A, NGK2D를 포함하나 이에 제한되지는 않는 톨-유사 수용체에 대해 지시된 작용제를 포함한, 선천성 면역 세포 반응을 조정하는 작용제를 포함한다. 이들 약물은 예를 들어 이미퀴모드, CPG7909 (PF-3512676, CPG2006); MGN1703, SD-101, 힐토놀 (폴리 ICLC), 항-NGK2A (IPH2201), OM-174, 852A, VTX-2337, IMO-2055이고;
- [0310] 면역물질은 또한 비제한적으로 CSF-1, CSF1R, KIR, ILTs, LIRs, MICA, MICB, CD244, CCL2, CD47에 대해 지시된 약물을 포함한 선천성 면역 세포 반응을 조정하는 약물을 포함한다. 구체적으로 이들 약물 중 일부는 항-KIR (IHP2101; IPH2101; 1-7F9); 리릴루맙 (IPH2012; BMS-986,015); 카를루맙 (CNT0888), IMC-CS4, FPA008, PLX3397, ARRY-382, CC-90002, Anti-CD47 (Hu5F9-G4), BLZ945이고;
- [0311] 면역물질은 또한 이중특이적 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는 면역 세포 재표적화를 위한 작용제, 예를 들어 B7-H3에 대한 Dart, 예를 들어 CD19xCD3에 대한 Bite; 예를 들어 레모맙 항-EPCAMxCD3xFC, NK 세포 표적화제를 포함하고;
- [0312] 면역물질은 또한 백신 및 아주반트를 포함하고 GVAX, FVAX로 제한되지는 않는, 종양 미세환경을 조정하고 면역 세포 침윤 및 반응을 개선시키는 작용제를 포함하고;
- [0313] 이와 관련하여 백신은 수지상 세포-기반 백신, 바이러스 백신, mRNA 기반 백신, 멀티펩티드 기반 백신을 포함하고;
- [0314] 면역물질은 또한 IFN-g, IL15, IL21, IL2, CXCR4, CXCL12를 포함하나 이에 제한되지는 않는 개선된 면역 세포 침윤을 위한 작용제를 포함하며, 이들 약물 중 일부는 데넨이코킨(Denenicokin) (BMS982, 470), ALT-803, hetIL15, 울로쿠플루맙(Ulocuplumab), BKT140, CXCR2-특이적 mab, AD3100, 마라비록스(Maravirox), PF-4136309 이고;



- [0315] 면역물질은 또한 비제한적으로 m-TOR GSK3베타 억제제에 대해 지시된 약물, 로딩된 DC (예를 들어 프로벤지 (Provenge)), 방사선 요법, 외부 빔 방사선을 포함하는, APC 및 T 세포의 프라이밍 및 활성화를 개선시키는 작용제 또는 양식을 포함하고;
- [0316] 면역물질은 또한 비제한적으로 ID01, ID02, TD0에 대해 지시된 약물을 포함하는, 키누레닌 경로 조정제를 포함한다. 그러한 약물 중에서 INCB024360, 인독시모드 (NLG8189; 1-메틸-D-트립토판, D-1MT), GDC-0919, NLG919, LM10이 존재하고;
- [0317] 면역물질은 또한 비제한적으로 CD39, CD73, A2A 수용체, A2B 수용체에 대해 지시된 약물을 포함하는, 아데노신 경로 조정제를 포함한다. 이러한 약물은 캄파운드9, NCX-4016, AT38, SCH58261, SCH420814, PSB1115, ARL67176, AMPCP를 포함하고;
- [0318] 면역물질은 또한 TGF베타/ALK5 경로 조정제를 포함한다. 이러한 약물은 OY2157299, EW-7187을 포함하고;
- [0319] 면역물질은 또한 스팅 활성화제를 포함하고;
- [0320] 생물학적 반응 조절제는 살아있는 유기체의 방어 메커니즘 또는 조직 세포의 생물학적 반응, 예컨대 생존, 성장 또는 분화를 변형시켜 이들이 항종양 활성을 갖도록 지시하는 작용제이고; 이러한 작용제는, 예를 들어 크레스틴, 렌티난, 시조피란, 피시바닐, 프로문 및 우베니맥스를 포함하고;
- [0321] 항혈관신생 화합물은 아시트레틴, 아플리베르셉트, 안지오스타틴, 아플리딘, 아센타르, 악시티닙, 베바시주맵, 브리바닙 알라니네이트, 실렌그리드, 콰레타스타틴, 엔도스타틴, 펜레티니드, 할로푸기논, 파조파닙, 라니비주맵, 레비마스타트, 레센틴, 레고라페닙, 레모바, 레블리미드, 소라페닙, 스쿠알라민, 수니티닙, 텔라티닙, 탈리도미드, 우크라인, 바탈라닙 및 비타신을 포함하나 이에 제한되지는 않고;
- [0322] 항혈관신생제는 또한 소라페닙, 레고라페닙, 베바시주맵, 수니티닙, 레센틴, 악시티닙, 아플리베르셉트, 텔라티닙, 브리바닙 알라니네이트, 바탈라닙, 파조파닙, 및 라니비주맵을 포함하나 이에 제한되지는 않는 VEGF 억제제를 포함하고;
- [0323] 항체 약물은 트라스투주맵, 세특시맵, 베바시주맵, 리툽시맵, 티실리무맵, 이필리무맵, 트레멜리무맵, 펌브롤리주맵, 니블루맵, 피딜리주맵, RG-7446/MPDL3280A, BMS-936559 (MDX1105), 두르발루맵 (Medi-4736), MSB-0010718C, 루밀릭시맵, 카툼악소맵, 아타시셉트, 오레고보맵, 파니투무맵 및 알렘투주맵을 포함하나 이에 제한되지는 않고;
- [0324] 항체 약물은 또한 메소텔린, C4.4A, FGFR2, HER2, PSMA를 표적화하는 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는 항체 약물 접합체를 포함하고;
- [0325] 항체 약물은 또한 토포 표적화된 접합체, 비제한적으로 메소텔린, C4.4A, FGFR2, HER2, PSMA, CEACAM6을 표적화하는 것을 포함하고;
- [0326] 항체 약물은 또한 이중특이적 (또는 다중특이적) IgG 및 이중특이적 (또는 다중특이적) 항체 단편을 포함하나 이에 제한되지는 않는 이중특이적 (또는 다중특이적) 항체 포맷 뿐만 아니라 그의 단백질 융합 및 접합체 (예를 들어 크로스맵, DAF(2in1), DAF(4in1), 듀타맵, DT-IgG, KiH어셈블리된 IgG, 전하 쌍 어셈블리된 IgG, KiH-commonLC, Fab-아암 교환, 시드바디, 트리오맵, LUZ-Y, Fcab,  $\kappa$   $\lambda$ -mAb, 직교 Fab, DVD-IgG, IgG(H)-scFv, scFv-(H)IgG, IgG(L)-scFv, scFv-(L)IgG, IgG(L,H)-Fv, IgG(H)-V, V(H)-IgG, IgG(L)-V, V(L)-IgG, KiH-IgG-scFab, 2scFv-IgG, IgG-2scFv, scFv4-Ig, 지바디, DVI-IgG (4in1), 디-나노바디, BiTE, 디아바디, DART, DART-Fc, 텐드Ab, sc디아바디, sc디아바디-CH3, 디아바디-CH3, 트리플 바디, 미니안티바디, 미니바디, 트리비 미니바디, scFv-CH3 KiH, Fab-scFv, scFv-CH-CL-scFv, F(ab')<sub>2</sub>, F(ab')<sub>2</sub>-scFv2, scFv- KiH, Fab-scFv-Fc, 4가 HCAb, sc디아바디-Fc, 디아바디-Fc, 탠덤 scFv-Fc, 인트라바디, 독 앤 록 융합, ImmTAC, HSA바디, sc디아바디-HAS, 탠덤 scFv-독소, IgG-IgG, Cov-X-바디, scFv1-PEG-scFv2 및 다른 것)를 포함하고;
- [0327] 항체 약물은 또한 항체-유사 결합 특성을 갖는 재조합 기술에 의해 생성된 재조합 단백질, 예컨대 비제한적으로 DARPIN 분자를 포함하고;
- [0328] 세포 요법은 암 환자로부터 단리된 종양 침윤 림프구 예컨대 생체의 자극된 T 세포 예를 들어 시푸류셀-T를 포함하나 이에 제한되지는 않고;
- [0329] 세포 요법은 암 환자로부터 단리된 종양 침윤 림프구 예컨대 시푸류셀-T 및 키메라 항원 수용체 (CAR)를 보유하는 유전자 조작된 T 세포 예컨대 예를 들어 CD19-CAR-T 세포; CAR-Her2-T-세포를 포함하나 이에 제한되지는 않

고;

- [0330] 다른 항암제는 예를 들어 알리트레티노인, 앰플리젠, 아트라센탄 백사로텐, 보르테조미, 보센탄, 칼시트리올, 엑시술린드, 포테무스틴, 이반드론산, 밀테포신, 미톡산트론, I-아스파라기나제, 프로카르바진, 다카르바진, 히드록시카르바미드, 페가스파르가제, 펜토스타틴, 타자로텐, 벨케이드, 질산갈륨, 칸포스파미드, 다리나파르신, 및 트레티노인, PI3065, TG100-115;
- [0331] EGFR (HER1) 억제제 예컨대, 예를 들어, 세특시맙, 파니투무맙, 벡티빅스, 게피티닙, 에를로티닙 및 작티마;
- [0332] HER2 억제제 예컨대, 예를 들어, 라파티닙, 트라투주맙, 및 페르투주맙;
- [0333] mTOR 억제제 예컨대, 예를 들어, 템시롤리무스, 시롤리무스/라파마이신, 및 에베롤리무스;
- [0334] c-Met 억제제;
- [0335] PI3K 억제제 예컨대 PI3K 억제제 1 (2-아미노-N-[7-메톡시-8-(3-모르폴린-4-일프로폭시)-2,3-디히드로이미다조 [1,2-c]퀴나졸린-5-일]피리미딘-5-카르복사아미드 디히드로클로라이드 (실시예 1 및 2 WO 2012/136553의 화합물 참조)
- [0336] 및 AKT 억제제;
- [0337] CDK 억제제 예컨대 로스코비틴 및 플라보피리돌;
- [0338] 스펜들 어셈블리 체크포인트 억제제 및 표적화된 항유사분열제 예컨대 PLK 억제제, 오로라 억제제 (예를 들어 헤스페라딘), 체크포인트 키나제 억제제, 및 KSP 억제제;
- [0339] BRAFV600E 억제제 예컨대 베무라페닙, 다브라페닙;
- [0340] HDAC 억제제 예컨대, 예를 들어, 파노비노스타트, 보리노스타트, MS275, 벨리노스타트 및 LBH589;
- [0341] HSP90 및 HSP70 억제제;
- [0342] 프로테아솜 억제제 예컨대 보르테조미 및 카르필조미;
- [0343] MEK 억제제 및 Raf 억제제를 포함한 세린/트레오닌 키나제 억제제 예컨대 소라페닙;
- [0344] 파르네실 트랜스퍼라제 억제제 예컨대, 예를 들어, 티피파르닙;
- [0345] 예를 들어, 다사티닙, 닐로티닙, 레고라페닙, 보수티닙, 소라페닙, 베바시주맙, 수니티닙, 세디라닙, 악시티닙, 아플리베르셉트, 텔라티닙, 이마티닙 메실레이트, 브리바닙 알라니네이트, 파조파닙, 라니비주맙, 바탈라닙, 세특시맙, 파니투무맙, 벡티빅스, 게피티닙, 에를로티닙, 라파티닙, 트라투주맙, 페르투주맙, 및 c-Kit 억제제를 포함한 티로신 키나제 억제제;
- [0346] 비타민 D 수용체 효능제;
- [0347] Bcl-2 단백질 억제제 예컨대 오바토클락스, 오블리메르센 소듐 및 고시폴;
- [0348] 분화 클러스터 20 수용체 길항제 예컨대, 예를 들어, 리특시맙;
- [0349] 리보뉴클레오타이드 리덕타제 억제제 예컨대, 예를 들어, 겐시타빈;
- [0350] 종양 괴사 인자 관련 아폽토시스 유도 리간드 수용체 1 효능제 예컨대, 예를 들어, 마파투무맙;
- [0351] 종양 괴사 인자 관련 아폽토시스 유도 리간드 수용체 2 효능제 예컨대 예를 들어, 렉사투무맙, 코나투무맙, CS-1008, PR095780;
- [0352] 5-히드록시트립타민 수용체 길항제 예컨대, 예를 들어, rEV598, 크살리프로드, 팔로노세트론 히드로클로라이드, 그라니세트론, 진돌 및 AB-1001;
- [0353] 알파5-베타1 인테그린 억제제를 포함한 인테그린 억제제 예컨대, 예를 들어, E7820, JSM 6425, 불로식시맙, 및 엔도스타틴;
- [0354] 예를 들어 난드로론 데카노에이트, 플루옥시메스테론, 안드로이드, 프로스트-에이드, 안드로무스틴, 비칼루타미드, 플루타미드, 아포-시프로테론, 아포-플루타미드, 클로르마디논 아세테이트, 안드로큐어, 타비, 시프로테론 아세테이트 및 닐루타미드를 포함한 안드로겐 수용체 길항제;

- [0355] 아로마타제 억제제 예컨대, 예를 들어, 아나스트로졸, 레트로졸, 테스토라톤, 엑세메스탄, 아미노글루테티미드 및 포르메스탄;
- [0356] 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제를 포함하고;
- [0357] 또한, 본 발명의 항체는 자외선, 산화 처리, 열 쇼크, 표적화 및 비표적화 방사선요법, 쉬코닌, 높은-유체정역학적 압력, 종양용해 바이러스, 및 광역학 요법을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 면역원성 세포 사멸을 유발하는 양식과 조합될 수 있고;
- [0358] 또한, 본 발명의 항체는 수니티닙, JAK2 억제제, 안트라시클린, 독소루비신, 미톡산트론, 옥살리플라틴, 및 시클로포스파미드, 표적화 및 비표적화 미세관-탈안정화 약물을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 면역원성 세포 사멸을 유발하는 (예를 들어 아우리스타틴 및 메이탄시노이드와 같은) 작용제와 조합될 수 있고;
- [0359] 본 발명의 화합물은 또한 방사선 요법 및/또는 외과적 개입과 함께 암 치료에 사용될 수 있고;
- [0360] 게다가, 본 발명의 항체는 그대로 또는 조성물로, 연구 및 진단학에서, 또는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있는 분석용 참조 표준물 등으로서 이용될 수 있다.
- [0361] 진단 방법
- [0362] 항-CEACAM6 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 CEACAM6-발현 종양의 존재를 검출하는데 사용될 수 있다. 혈청 및 조직 생검 시편을 포함한 다양한 생물학적 샘플 내의 CEACAM6-함유 세포 또는 shedding CEACAM6의 존재는 항-CEACAM6 항체에 의해 검출될 수 있다. 또한, 항-CEACAM6 항체는 <sup>99</sup>Tc (또는 다른 동위원소) 접합된 항체를 사용하는 면역성광조영과 같은 다양한 영상화 방법론에 사용될 수 있다. 예를 들어, <sup>111</sup>In 접합된 항-PSMA 항체를 사용하여 기재된 것과 유사한 영상화 프로토콜을 사용하여 췌장 또는 난소 암종을 검출할 수 있다 (Sodee et al., Clin. Nuc. Med. 21: 759-766, 1997). 사용될 수 있는 또 다른 검출 방법은 본 발명의 항체를 적합한 동위원소와 접합시키는 것에 의한 양전자 방출 단층촬영이다 (문헌 [Herzog et al., J. Nucl. Med. 34:2222-2226, 1993] 참조).
- [0363] 제약 조성물 및 투여
- [0364] 임의의 상기 장애를 치료하기 위해, 본 발명에 따라 사용하기 위한 제약 조성물은 1종 이상의 생리학상 허용되는 담체 또는 부형제를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화될 수 있다. 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있고, 이는 치료할 장애의 유형에 따라 달라질 수 있다. 가능한 투여 경로는 비경구 (예를 들어, 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하) 투여, 폐내 투여 및 비강내 투여를 포함하고, 국부 면역억제 치료를 위해 원하는 경우에, 병변내 투여를 포함한다. 또한, 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체는, 예를 들어 항체의 용량을 감소시키면서 펄스 주입에 의해 투여될 수 있다. 바람직하게는, 투여는 부분적으로는 투여가 단기적인지 또는 장기적인지에 따라 주사, 가장 바람직하게는 정맥내 또는 피하 주사에 의해 제공된다. 투여할 양은 다양한 인자, 예컨대 임상 증상, 개체의 체중, 다른 약물이 투여되는지 여부에 의존할 것이다. 통상의 기술자는 투여 경로가 치료할 장애 또는 상태에 따라 달라질 것임을 인식할 것이다.
- [0365] 본 발명의 한 실시양태는 염수, 완충 염수, 텍스트로스 및 물을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 멸균, 생체적합성 제약 담체 중에서 투여될 수 있는, 항-CEACAM6 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체를 단독으로 또는 적어도 1종의 다른 작용제, 예컨대 안정화 화합물과 조합하여 포함하는 제약 조성물이다. 추가 실시양태는 CEACAM6 결합 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 및 CEACAM6 관련 질환, 예컨대 암을 치료하는데 적합한 추가의 제약 활성 화합물을 포함하는 제약 조성물이다. 임의의 이들 분자는 환자에게 단독으로, 또는 부형제(들) 또는 제약상 허용되는 담체와 혼합된 제약 조성물 중에서 다른 작용제, 약물 또는 호르몬과 조합되어 투여될 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체는 제약상 불활성이다.
- [0366] 본 발명은 또한 제약 조성물의 투여에 관한 것이다. 이러한 투여는 경구로 또는 비경구로 달성된다. 비경구 전달 방법은 국소, 동맥내 (종양에 직접), 근육내, 피하, 수질내, 척수강내, 뇌실내, 정맥내, 복강내 또는 비강내 투여를 포함한다. 활성 성분에 더하여, 이들 제약 조성물은 제약상 사용될 수 있는 제제 내로의 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 적합한 제약상 허용되는 담체를 함유할 수 있다. 제제화 및 투여를 위한 기술에 대한 추가의 세부사항은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Ed. Maack Publishing Co, Easton, Pa.)]의 최신판에서 찾아볼 수 있다.

- [0367] 경구 투여를 위한 제약 조성물은 관련 기술분야에 널리 공지된 제약상 허용되는 담체를 경구 투여에 적합한 투여량으로 사용하여 제제화할 수 있다. 이러한 담체는 제약 조성물이 환자가 섭취하기 위한 정제, 환제, 당의정, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로 제제화될 수 있게 한다.
- [0368] 경구 사용을 위한 제약 제제는 활성 화합물을 고체 부형제와 조합하고, 임의로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 원하는 경우에 적합한 보조제를 첨가한 후에 과립 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득하는 것을 통해 수득할 수 있다. 적합한 부형제는 탄수화물 또는 단백질 충전제, 예컨대 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함한 당; 옥수수, 밀, 벼, 감자 또는 다른 식물로부터의 전분; 셀룰로스, 예컨대 메틸-셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 또는 소듐 카르복시메틸 셀룰로스; 및 아라비아 검 및 트라가칸트를 포함한 검; 및 단백질, 예컨대 젤라틴 및 콜라겐이다. 원하는 경우에, 봉해제 또는 가용화제, 예컨대 가교 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 알긴산, 또는 그의 염, 예컨대 알긴산나트륨을 첨가할 수 있다.
- [0369] 당의정 코어는 농축 당 용액과 같은 적합한 코팅에 의해 제공될 수 있고, 이는 또한 아라비아 검, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 제품 확인을 위해, 또는 활성 화합물의 양, 즉 투여량을 특징화하기 위해 염료 또는 안료를 정제 또는 당의정 코팅에 첨가할 수 있다.
- [0370] 경구로 사용될 수 있는 제약 제제는 젤라틴으로 제조된 푸시-피트 캡슐, 뿐만 아니라 젤라틴으로 제조된 연질 밀봉 캡슐, 및 코팅, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨을 포함한다. 푸시-피트 캡슐은 충전제 또는 결합제, 예컨대 락토스 또는 전분, 윤활제, 예컨대 활석 또는 스테아르산마그네슘, 및 임의로 안정화제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 안정화제의 존재 또는 부재 하에 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액상 파라핀 또는 액상 폴리에틸렌 글리콜 중에 용해되거나 현탁될 수 있다.
- [0371] 비경구 투여를 위한 제약 제제는 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 주사를 위해, 본 발명의 제약 조성물은 수용액 중에, 바람직하게는 생리학상 상용성인 완충제, 예컨대 헵크 용액, 링거액 또는 생리학상 완충 염수 중에 제제화될 수 있다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 추가적으로, 활성 화합물의 현탁액은 적절한 유성 주사 현탁액으로 제조될 수 있다. 적합한 친지성 용매 또는 비휘발은 지방 오일, 예컨대 참깨 오일, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 또는 트리글리세리드 또는 리포솜을 포함한다. 임의로, 현탁액은 또한 고도로 농축된 용액의 제조가 가능하게 화합물의 용해도를 증가시키는 적합한 안정화제 또는 작용제를 함유할 수 있다.
- [0372] 국소 또는 비강 투여를 위해, 침투시킬 특정한 장벽에 적절한 침투제가 제제에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0373] 본 발명의 제약 조성물은 관련 기술분야에 공지된 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 연화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 동결건조 공정에 의해 제조될 수 있다.
- [0374] 제약 조성물은 염으로서 제공될 수 있고, 이는 염산, 황산, 아세트산, 락트산, 타르타르산, 말산, 숙신산 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 산에 의해 형성될 수 있다. 염은 상응하는 유리 염기 형태인 수성 또는 다른 양성자성 용매 중에서 보다 가용성인 경향이 있다. 다른 경우에, 바람직한 제제는 사용 전에 완충제와 조합되는, 임의로 폴리소르베이트와 같은 추가의 물질을 포함하는, pH 범위 4.5 내지 7.5의 1 mM - 50 mM 히스티딘 또는 포스페이트 또는 트리스, 0.1%-2% 수크로스 및/또는 2%-7% 만니톨 중의 동결건조 분말일 수 있다.
- [0375] 허용되는 담체 중에 제제화된 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제조한 후에, 이를 적절한 용기에 넣고, 지시된 상태의 치료에 대한 라벨을 붙일 수 있다. 항-CEACAM6 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 투여에 대해, 이러한 라벨은 투여량, 투여 빈도 및 방법을 포함할 것이다.
- [0376] 키트
- [0377] 본 발명은 추가로 상기 언급된 본 발명의 조성물의 성분 중 1종 이상이 충전된 1개 이상의 용기를 포함하는 제약 팩 및 키트에 관한 것이다. 이러한 용기(들)와 함께, 인간 투여를 위한 제품의 제조, 사용 또는 판매에 대한 정부 기관에 의한 승인을 반영하는, 제약 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 통지서가 있을 수 있다.
- [0378] 치료 유효 용량
- [0379] 본 발명에 사용하는데 적합한 제약 조성물은 의도된 목적, 즉 CEACAM6 발현을 특징으로 하는 특정한 질환 상태



의 치료를 달성하기 위해 활성 성분을 유효량으로 함유하는 조성물을 포함한다.

[0380] 유효 용량의 결정은 충분히 관련 기술분야의 통상의 기술자의 능력 내에 있다.

[0381] 본 발명의 신규 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체의 치료 유효량을 결정하는 것은, 주로 특정한 환자 특성, 투여 경로, 및 치료될 장애의 성질에 의존할 것이다. 일반적인 지침을, 예를 들어, 국제 조화 회의의 간행물 및 문헌 [REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, chapters 27 and 28, pp. 484-528 (18th ed., Alfonso R. Gennaro, Ed., Easton, Pa.: Mack Pub. Co., 1990)]에서 찾아볼 수 있다. 보다 구체적으로, 치료 유효량을 결정하는 것은 의약의 독성 및 효능과 같은 인자에 의존할 것이다. 독성은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고 상기 참고문헌에서 찾아볼 수 있는 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 효능은 하기 실시예에 기재된 방법과 함께 동일한 지침을 이용하여 결정될 수 있다.

[0382] 임의의 화합물에 대해, 치료 유효 용량은 먼저 세포 배양 검정, 예를 들어 신생물성 세포에서, 또는 동물 모델, 통상적으로 마우스, 토끼, 개, 돼지 또는 원숭이에서 추정될 수 있다. 또한, 동물 모델은 바람직한 농도 범위 및 투여 경로를 달성하기 위해 사용된다. 이어서, 이러한 정보를 사용하여 인간에서의 투여에 유용한 용량 및 경로를 결정할 수 있다.

[0383] 치료 유효 용량은 증상 또는 상태를 개선시키는 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 양을 지칭한다. 이러한 화합물의 치료 효능 및 독성은 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 제약 절차, 예를 들어 ED<sub>50</sub> (집단의 50%에서 치료상 유효한 용량) 및 LD<sub>50</sub> (집단의 50%에 치사성인 용량)에 의해 결정될 수 있다. 치료 및 독성 효과 사이의 용량 비가 치료 지수이고, 이는 비, ED<sub>50</sub>/LD<sub>50</sub>으로 표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 제약 조성물이 바람직하다. 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 인간 사용을 위한 투여량의 범위를 제재화하는데 사용된다. 이러한 화합물의 투여량은 바람직하게는 독성이 거의 또는 전혀 없이 ED<sub>50</sub>을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 투여량은 이러한 범위 내에서, 사용되는 투여 형태, 환자의 감수성 및 투여 경로에 따라 달라진다.

[0384] 정확한 투여량은 치료될 환자를 고려하여 개별 의사에 의해 선택된다. 투여량 및 투여는 충분한 수준의 활성 모이어티를 제공하거나 또는 목적하는 효과를 유지하도록 조정된다. 고려될 수 있는 추가의 인자는 질환 상태의 중증도, 예를 들어 종양 크기 및 위치; 환자의 연령, 체중 및 성별; 식이, 투여 시간 및 빈도, 약물 조합물(들), 반응 감수성, 및 요법에 대한 허용성/반응을 포함한다. 장기 작용 제약 조성물은 특정한 제제의 반감기 및 클리어런스율에 따라 3 내지 4일마다, 매주, 2주마다 1회, 또는 3주마다 1회 투여될 수 있다.

[0385] 통상의 투여량은 투여 경로에 따라 0.1 내지 100,000 마이크로그램, 최대 약 10 g의 총 용량으로 달라질 수 있다. 특정한 투여량 및 전달 방법에 관한 지침은 문헌에 제공되어 있다. 미국 특허 번호 4,657,760; 5,206,344; 또는 5,225,212를 참조한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 단백질 또는 그의 억제제의 경우와 달리 폴리뉴클레오타이드의 경우에는 상이한 제제를 사용할 것이다. 유사하게, 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드의 전달은 특정한 세포, 상태, 위치 등에 특이적일 것이다. 방사성표지된 항체에 대한 바람직한 특이적 활성은 0.1 내지 10 mCi/mg의 단백질 범위일 수 있다 (Riva et al., Clin. Cancer Res. 5:3275-3280, 1999; Ulaner et al., 2008 Radiology 246(3):895-902).

[0386] 본 발명의 추가의 바람직한 실시양태는 하기와 같다:

[0387] 1. 인간 CEACAM6 및 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0388] 2. 인간 CEACAM6의 성숙한 세포의 도메인 (서열식별번호: 179의 위치 35-320의 아미노산에 의해 나타내어짐) 및 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6의 성숙한 세포의 도메인 (서열식별번호: 177의 위치 35-320의 아미노산에 의해 나타내어짐)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0389] 3. 인간 CEACAM6 도메인 1 (서열식별번호: 179의 아미노산 35 - 142에 의해 나타내어짐) 및 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6 도메인 1 (서열식별번호: 177의 아미노산 35 - 142에 의해 나타내어짐)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0390] 4. 인간 CEACAM6 도메인 1 (서열식별번호: 179의 아미노산 35 - 142에 의해 나타내어짐)을 포함하는 단백질 및 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6 도메인 1 (서열식별번호: 177의 아미노산 35 - 142에 의해 나타내어짐)을 포함하는 단백질에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편.



- [0391] 5. 실시양태 1 내지 4 중 어느 한 실시양태에 있어서, 인간 CEACAM1, 인간 CEACAM3, 및 인간 CEACAM5와 유의하게 교차-반응하지 않는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.
- [0392] 6. 실시양태 1 내지 5 중 어느 한 실시양태에 있어서, 인간 및 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6, 또는 그의 성숙한 세포외 도메인, 또는 그의 도메인 1에 결합할 수 있고, 친화도가 한 자릿수의 1가  $K_D$  내인 항체 또는 그의 항원-결합 단편.
- [0393] 7. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 9A6 항체 (제노백/알테브론)와 인간 CEACAM6에의 결합에 대해 경쟁하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.
- [0394] 8. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, CEACAM6 및 CEACAM1 상호작용을 방해하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.
- [0395] 9. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 종양 항원 특이적 T 세포의 시토카인 프로파일을, IFN-감마 분비 증가, 바람직하게는 대조군 샘플과 비교하여  $\geq 1.5$ 배 (1.5배 이상) 증가를 특징으로 하는 보다 활성화된 표현형으로 변화시킬 수 있는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.
- [0396] 10. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 면역조정을 유도할 수 있는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.
- [0397] 11. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 종양 항원 특이적 T 세포의 IFN-감마 분비 또는 IFN-감마 분비 활성화된 T 세포의 수에 의한 측정 시, 종양 항원 특이적 T 세포의 CEACAM6 매개된 면역억제를 완화시킬 수 있는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.
- [0398] 12. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 종양 항원 특이적 T 세포의 시토카인 프로파일을, IFN-감마 및/또는 IL-2 및/또는 TNF-알파 분비 증가, 바람직하게는 대조군 샘플과 비교하여 IFN-감마 및/또는 IL-2 및/또는 TNF-알파 분비의  $\geq 1.5$ 배 (1.5배 이상) 증가를 특징으로 하는 보다 세포독성이고/거나 활성화된 표현형으로 변화시킬 수 있는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.
- [0399] 13. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 인간 CEACAM6의 에피토프에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 서열식별번호: 179의 Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Val83, Ile84, Gly85, Thr90, Ser127, Asp128 및 Leu129로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 것인 항체 또는 그의 항원-결합 단편.
- [0400] 14. 실시양태 13에 있어서, 인간 CEACAM6의 에피토프에 결합하며, 여기서 상기 에피토프는 서열식별번호: 179의 아미노산 잔기 Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Val83, Ile84, Gly85, Thr90, Ser127, Asp128 및 Leu129를 포함하는 것인 항체 또는 그의 항원-결합 단편.
- [0401] 15. 실시양태 13 또는 14에 있어서, 서열식별번호: 179 넘버링에 따라 Ile63Leu 돌연변이를 포함하는 인간 CEACAM6 단백질에 결합하고, Ile63Phe 돌연변이를 포함하는 인간 CEACAM6 단백질에는 결합하지 않는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.
- [0402] 16. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0403] i. 서열식별번호: 48을 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 49를 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 50을 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및 서열식별번호: 52를 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 53을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 54를 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역, 또는
- [0404] ii. 서열식별번호: 106을 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 107을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 108을 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및 서열식별번호: 110을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 111을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 112를 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역, 또는
- [0405] iii. 서열식별번호: 4를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 5를 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 6을 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및 서열식별번호: 8을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 9를 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 10을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역, 또는
- [0406] iv. 서열식별번호: 34를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 35를 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 36을 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및 서열식별번호: 38을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 39를 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 40을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역, 또는
- [0407] v. 서열식별번호: 120을 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 121을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 122를 포함

하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및 서열식별번호: 124를 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 125를 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 126을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역, 또는

- [0408] vi. 서열식별번호: 24를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 25를 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 26을 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및 서열식별번호: 28을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 29를 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 30을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역, 또는
- [0409] vii. 서열식별번호: 76을 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 77을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 78을 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및 서열식별번호: 80을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 81을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 82를 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역, 또는
- [0410] viii. 서열식별번호: 134를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 135를 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 136을 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및 서열식별번호: 138을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 139를 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 140을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역, 또는
- [0411] ix. 서열식별번호: 148을 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 149를 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 150을 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및 서열식별번호: 152를 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 153을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 154를 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역, 또는
- [0412] x. 서열식별번호: 14를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 15를 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 16을 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및 서열식별번호: 18을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 19를 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 20을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역, 또는
- [0413] xi. 서열식별번호: 62를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 63을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 64를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및 서열식별번호: 66을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 67을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 68을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역, 또는
- [0414] xii. 서열식별번호: 92를 포함하는 H-CDR1, 서열식별번호: 93을 포함하는 H-CDR2, 및 서열식별번호: 94를 포함하는 H-CDR3을 포함하는 중쇄 항원-결합 영역 및 서열식별번호: 96을 포함하는 L-CDR1, 서열식별번호: 97을 포함하는 L-CDR2, 및 서열식별번호: 98을 포함하는 L-CDR3을 포함하는 경쇄 항원-결합 영역
- [0415] 을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.
- [0416] 17. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0417] i. 서열식별번호: 47에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및 서열식별번호: 51에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열, 또는
- [0418] ii. 서열식별번호: 105에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및 서열식별번호: 109에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열, 또는
- [0419] iii. 서열식별번호: 3에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및 서열식별번호: 7에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열, 또는
- [0420] iv. 서열식별번호: 33에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및 서열식별번호: 37에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열, 또는
- [0421] v. 서열식별번호: 119에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및 서열식별번호: 123에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열, 또는
- [0422] vi. 서열식별번호: 23에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및 서열식별번호: 27에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열, 또는
- [0423] vii. 서열식별번호: 75에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및 서열식별번호: 79에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열, 또는
- [0424] viii. 서열식별번호: 133에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및 서열식별번호: 137에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열, 또는
- [0425] ix. 서열식별번호: 147에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및 서열식별번호: 151에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열, 또는

- [0426] x. 서열식별번호: 13에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및 서열식별번호: 17에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열, 또는
- [0427] xi. 서열식별번호: 61에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및 서열식별번호: 65에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열, 또는
- [0428] xii. 서열식별번호: 91에 의해 제시된 바와 같은 가변 중쇄 서열 및 서열식별번호: 95에 의해 제시된 바와 같은 가변 경쇄 서열
- [0429] 을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.
- [0430] 18. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, IgG 항체인 항체.
- [0431] 19. 실시양태 18에 있어서,
- [0432] i. 서열식별번호: 57에 상응하는 중쇄 영역 및 서열식별번호: 58에 상응하는 경쇄 영역, 또는
- [0433] ii. 서열식별번호: 115에 상응하는 중쇄 영역 및 서열식별번호: 116에 상응하는 경쇄 영역, 또는
- [0434] iii. 서열식별번호: 43에 상응하는 중쇄 영역 및 서열식별번호: 44에 상응하는 경쇄 영역, 또는
- [0435] iv. 서열식별번호: 129에 상응하는 중쇄 영역 및 서열식별번호: 130에 상응하는 경쇄 영역, 또는
- [0436] v. 서열식별번호: 85에 상응하는 중쇄 영역 및 서열식별번호: 86에 상응하는 경쇄 영역, 또는
- [0437] vi. 서열식별번호: 143에 상응하는 중쇄 영역 및 서열식별번호: 144에 상응하는 경쇄 영역, 또는
- [0438] vii. 서열식별번호: 157에 상응하는 중쇄 영역 및 서열식별번호: 158에 상응하는 경쇄 영역, 또는
- [0439] viii. 서열식별번호: 71에 상응하는 중쇄 영역 및 서열식별번호: 72에 상응하는 경쇄 영역, 또는
- [0440] ix. 서열식별번호: 101에 상응하는 중쇄 영역 및 서열식별번호: 102에 상응하는 경쇄 영역
- [0441] 을 포함하는 항체.
- [0442] 20. 실시양태 1 내지 17 중 어느 한 실시양태에 있어서, scFv, Fab, Fab' 단편 또는 F(ab')<sub>2</sub> 단편인 항원-결합 단편.
- [0443] 21. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 모노클로날 항체 또는 항원-결합 단편인 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0444] 22. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 인간, 인간화 또는 키메라 항체 또는 항원-결합 단편인 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0445] 23. 실시양태 1 내지 22 중 어느 한 실시양태에 따른 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 항체-약물 접합체.
- [0446] 24. 실시양태 1 내지 22 중 어느 한 실시양태에 따른 항체 또는 항원-결합 단편을 코딩하는 단리된 핵산 서열.
- [0447] 25. 실시양태 24에 따른 핵산 서열을 포함하는 벡터.
- [0448] 26. 실시양태 1 내지 22 중 어느 한 실시양태에 따른 항체 또는 항원-결합 단편을 발현하고/거나 실시양태 24에 따른 핵산 또는 실시양태 25에 따른 벡터를 포함하는 단리된 세포.
- [0449] 27. 실시양태 26에 있어서, 원핵 또는 진핵 세포인 단리된 세포.
- [0450] 28. 실시양태 1 내지 22 중 어느 한 실시양태에 따른 항체 또는 항원-결합 단편을 생산하는 방법이며, 실시양태 27에 따른 세포의 배양 및 항체 또는 항원-결합 단편의 정제를 포함하는 방법.
- [0451] 29. 실시양태 1 내지 23 중 어느 한 실시양태에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 항체 또는 항원-결합 단편 또는 항체-약물 접합체.
- [0452] 30. 실시양태 1 내지 23 중 어느 한 실시양태에 있어서, 진단제로서 사용하기 위한 항체 또는 항원-결합 단편 또는 항체-약물 접합체.
- [0453] 31. 실시양태 1 내지 23 중 어느 한 실시양태에 있어서, 암의 치료를 위한 의약으로서 사용하기 위한 항체 또는

항원-결합 단편 또는 항체-약물 접합체.

- [0454] 32. 실시양태 1 내지 23 중 어느 한 실시양태에 있어서, 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 항체 또는 항원-결합 단편 또는 항체-약물 접합체.
- [0455] 33. 실시양태 1 내지 23 중 어느 한 실시양태에 있어서, 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 항체 또는 항원-결합 단편 또는 항체-약물 접합체.
- [0456] 34. 실시양태 1 내지 22 중 어느 한 실시양태에 따른 항체 또는 항원-결합 단편 또는 실시양태 23에 따른 항체-약물 접합체를 포함하는 제약 조성물.
- [0457] 35. 실시양태 34에 따른 제약 조성물 및 1종 이상의 치료 활성 화합물의 조합물.
- [0458] 36. 바람직하지 않은 CEACAM6의 존재와 연관된 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 실시양태 34에 따른 제약 조성물 또는 실시양태 35에 따른 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애 또는 상태를 치료하는 방법.
- [0459] 37. 인간 CEACAM6 및 마카카 파시쿨라리스 CEACAM6에 특이적으로 결합하는 항-CEACAM6 항체의 제조 방법이며, 서열식별번호: 177의 아미노산 35 - 142에 의해 나타내어지는 시노몰구스 CECAM6 도메인 1을 포함하는 단백질에 의한 동물, 우선적으로는 마우스의 면역화, 인간 CEACAM6 및 시노몰구스 CECAM6에 특이적으로 결합하는 항체의 아미노산 서열의 결정, 이어서 임의로 인간화 또는 키메라 항체의 생성, 및 상기 항체의 재조합 발현을 포함하는 방법.
- [0460] 실시예
- [0461] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 기재된다. 실시예는 단지 구체적 실시양태를 참조함으로써 본 발명을 예시하기 위해 제공된다. 이들 예시는 본 발명의 특징의 구체적 측면을 예시하지만, 개시된 발명의 제한을 나타내거나 그의 범주를 국한시키지 않는다.
- [0462] 상세하게 달리 기재된 경우를 제외하고는, 모든 실시예는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고 상용되는 표준 기술을 사용하여 수행하였다. 하기 실시예의 상용 분자 생물학 기술은 표준 실험실 매뉴얼, 예컨대 문헌 [Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989]에 기재된 바와 같이 수행할 수 있다.
- [0463] 실시예 1: 원숭이 CEACAM6 서열 & 도구 생성

[0464] 사용된 항원 및 참조 화합물의 단백질 서열의 개관을 표 2에 제공한다:

명칭	단백질-ID	설명	SEQ-ID
인간 CEACAM6	TPP-4639	전장	SEQ-ID NO:179
마카카 파시쿨라리스 CEACAM6	TPP-4189	전장	SEQ-ID NO:177
인간 CEACAM1	TPP-4185	전장	SEQ-ID NO:173
인간 CEACAM3	TPP-4187	전장	SEQ-ID NO:175
인간 CEACAM5	TPP-4188	전장	SEQ-ID NO:176
인간 CEACAM8	TPP-4190	전장	SEQ-ID NO:178
인간 CEACAM19	TPP-4186	전장	SEQ-ID NO:174
인간 CEACAM6	TPP-1436	세포외 (성숙 형태) (알앤디 시스템즈 3934-CM)	SEQ-ID NO:162
인간 CEACAM1	TPP-1437	세포외 (성숙 형태) (알앤디 시스템즈 2244-CM)	SEQ-ID NO:163
인간 CEACAM3	TPP-2755	세포외 (성숙 형태) (시노 바이올로지칼 인크. 11933-H08H)	SEQ-ID NO:172
인간 CEACAM5	TPP-1438	세포외 (성숙 형태) (알앤디 시스템즈 4128-CM)	SEQ-ID NO:164
마카카 몰라타 CEACAM6-Xa-Fc-His	TPP-1306	세포외 (성숙 형태), Xa-Fc-His에의 융합체	SEQ-ID NO:161
인간 CEACAM6-Xa-Fc- His	TPP-1790	세포외 (성숙 형태), Xa-Fc-His에의 융합체	SEQ-ID NO:165
인간 CEACAM6-Dom1- MacMul-Xa-Fc-His	TPP-1791	세포외 (성숙 형태), Xa-Fc-His에의 융합체, 도메인 1이 상응하는 마카카 몰라타	SEQ-ID NO:166

[0465]



명칭	단백질-ID	설명	SEQ-ID
		도메인에 의해 대체됨	
인간 CEACAM6-Dom2-MacMul-Xa-Fc-His	TPP-1792	세포외 (성숙 형태), Xa-Fc-His에의 융합체, 도메인 2가 상응하는 마카카 몰라타 도메인에 의해 대체됨	SEQ-ID NO:167
인간 CEACAM6-Dom3-MacMul-Xa-Fc-His	TPP-1793	세포외 (성숙 형태), Xa-Fc-His에의 융합체, 도메인 3이 상응하는 마카카 몰라타 도메인에 의해 대체됨	SEQ-ID NO:168
인간 CEACAM6	APP-320	세포외 (성숙 형태), TPP-1790의 인자 Xa 절단에 의해 수득됨	
인간 CEACAM6-도메인 1-His	TPP-1794	도메인 1, His에의 융합체 (이. 콜라이에서 발현됨)	SEQ-ID NO:169
마카카 파시쿨라리스 CEACAM6-Xa-Fc-His	TPP-2443	세포외 (성숙 형태), Xa-Fc-His에의 융합체	SEQ-ID NO:170
마카카 파시쿨라리스 CEACAM6	APP-319	세포외 (성숙 형태), TPP-2443의 인자 Xa 절단에 의해 수득됨	
마카카 파시쿨라리스 CEACAM6-도메인 1-Xa-Fc-His	TPP-2452	도메인 1, Xa-Fc-His에의 융합체	SEQ-ID NO:171
마카카 파시쿨라리스 CEACAM6-도메인 1	APP-325	도메인 1, TPP-2452의 인자 Xa 절단에 의해 수득됨	
Neo201 (인간 IgG1)	TPP-1173	US20130189268에 기초함	SEQ-ID NO:1 & SEQ-ID NO:2
Neo201 (인간 IgG2)	TPP-3688	US20130189268에	SEQ-ID NO:89 &

[0466]

명칭	단백질-ID	설명	SEQ-ID
		기초함	SEQ-ID:90
9A6 (마우스 IgG1)	TPP-1744	제노백/알테브론 (GM-0509)에 기초함	
9A6 (키메라 hIgG1)	TPP-1745	제노백/알테브론 (GM-0509)에 기초함	
9A6 (키메라 hIgG2)	TPP-3470	제노백/알테브론 (GM-0509)에 기초함	

[0467]

[0468]

표 2: 본 연구에 사용된 명칭, 단백질-ID 및 SEQ-ID

[0469]

인간 CEACAM에 대한 단백질 서열은 유니프루트KB/TrEMBL 데이터베이스로부터 수득하였다: 인간 CEACAM6 (P40199), 인간 CEACAM1 (P13688), 인간 CEACAM3 (P40198), 인간 CEACAM5 (P06731), 인간 CEACAM8 (P31997), 인간

CEACAM19 (Q7Z692). CEACAM6의 마카카 몰라타 (레스스 원숭이) 단백질 서열이 또한 입수가가능하였다 (F6YVW1). CEACAM6의 마카카 파시쿨라리스 (시노물구스 원숭이) 단백질 서열은 공중 이용가능한 뉴클레오티드 서열로부터 a) 통상적인 인트론/엑손 스플라이싱 규칙의 적용 b) 상이한 원숭이/영장류 단백질 서열과의 비교 및 c) 인간/영장류/원숭이 사이의 게놈 구조의 보존에 의해 추론하였다. 시노물구스 CEACAM6은 TPP-4189에 의해 나타내어진다.

[0470] CEACAM의 제조합 세포의 도메인은 상업적 공급원으로부터 취득하거나 또는 사내 생산하였다. 이를 위해, 세포 외 도메인에 인자 Xa 절단 부위, 인간 IgG1 Fc 단편 뿐만 아니라 His 태그를 C-말단 부가하고, 표준 일시적 형질감염 절차를 사용하여 HEK293 세포에서 발현시켰다. 단백질을 세포 배양 상청액으로부터 단백질-A 및 크기 배제 크로마토그래피를 통해 정제하였다. Fc-부분을 제거할 필요가 있는 경우에, 단백질을 제조업체의 권고에 따라 인자 Xa (예를 들어 헤마톨로지 테크놀로지스 인크.(Hematologic Technologies Inc.)로부터의 인자 Xa 프로테아제 HTI 번호 HCXA-0060)로 절단하고, 이어서 단백질-A 및 크기 배제 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 비오틴화 단백질이 필요한 경우에, 상업적 비오틴화 키트를 사용하였고 (예를 들어 피어스(Pierce)로부터의 EZ-링크 아민-PEG3-비오틴 #21347), 비오틴화의 정도는 상업용 키트에 의해 특징화되었다 (예를 들어 피어스로부터의 비오틴 정량화 키트 #28005).

[0471] 인간 CEACAM6의 단일 N-말단 도메인 1을 이. 콜라이 BL21 DE3에서 pET28a 벡터 (노바젠(Novagen))를 사용하여 6x His 융합된 단백질 구축물로서 생산하였다. 37°C에서 IPTG에 의한 밤샘 유도 후에, 제조합 단백질을 봉입체로부터 분리하고 재폴딩시켰다. 재폴딩 전에, 봉입체를 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0.1% 트윈20을 함유하는 트리스 완충제 pH 8.5 중에서 세척하고, 8 M 우레아를 함유하고 세제는 함유하지 않는 동일한 완충제 중에 가용화시켰다. 용액을 500 mM 아르기닌을 함유하는 50 mM CHES pH 9.2 중에 천천히 희석시키고 (1:10), 4°C에서 16시간 동안 인큐베이션하였다. 정제는 슈퍼덱스 75 상에서 30 mM 트리스 완충제 pH 8.5, 150 mM NaCl 중 표준 니켈-NTA 크로마토그래피 및 크기 배제 크로마토그래피를 수행하여 달성하였다.

[0472] 9A6 류틴 IgG1 항체 (GM-0509)는 제노백으로부터 취득하여 인간 IgG1 및 인간 IgG2로 키메라화하였다. 인간 IgG1 또는 인간 IgG2로서 Neo201 단백질 서열의 기초는 US20130189268이었다. 모든 항체를 표준 일시적 형질감염 절차를 사용하여 HEK293 세포에서 발현시키고, 세포 배양 상청액으로부터 단백질-A 및 크기 배제 크로마토그래피를 통해 정제하였다.

[0473] 상이한 전장 인간 CEACAM-수용체를 발현하는 안정한 HeLa 세포주를 생성하였다. 따라서 하기 수용체의 서열을 형질감염시켰다: 인간 CEACAM1 (TPP-4185), 인간 CEACAM3 (TPP-4187), 인간 CEACAM5 (TPP-4188), 인간 CEACAM6 (TPP-4639), 인간 CEACAM8 (TPP-4190), 인간 CEACAM19 (TPP-4186) 또는 시노물구스 CEACAM6 (TPP-4189). FACS 분석에 의해 확인된 바와 같이 HeLa 세포주는 이들 수용체 중 어떠한 것도 표면 상에 내인성으로 발현하지 않고, 표면 발현은 오직 각각의 CEACAM-수용체의 형질감염 후에만 검출될 수 있었다. 간략하게, 발현 구축물을 UCOE-기반 벡터 (이앤티 밀리포어 코포레이션(EMD Millipore Corporation)) 내로 클로닝하고, HeLa 세포를 형질감염시켰다. 히그로마이신에 의한 선택 후, 총 세포 용해물의 웨스턴 블롯팅 뿐만 아니라 적합한 항체를 사용한 세포 표면의 FACS 염색에 의해 적합한 안정한 클론을 스크리닝하였다 (인간 CEACAM1: 알앤디 시스템즈(R&D Systems)로부터의 #MAB22441; 인간 CEACAM5: 알앤디 시스템즈로부터의 #MAB41281; 인간 CEACAM6: 알앤디 시스템즈로부터의 #MAB3934; 인간 CEACAM8: 압캠(abcam)으로부터의 ab90294; 인간 CEACAM19: 노부스(Novus)로부터의 #NBP1-70494; 인간 CEACAM3: 알앤디 시스템즈로부터의 AF4166; 시노물구스 CEACAM6: Neo201-hIgG1).

[0474] 실시예 2: 면역조정 9A6-mIgG1 항체의 특징화

[0475] 9A6 항체는 면역조정제인 것으로 문헌에 기재된 바 있다 (Witzens-Harig et al., Blood 2013 May 30;121(22):4493-503). 이 항체는 그의 친화도, 다른 인간 CEACAM에 대한 그의 선택성, 원숭이 CEACAM6에 대한 그의 교차-반응성, CEACAM6 상의 특정 도메인에 대한 그의 특이적 결합, 및 다른 인간 CEACAM에 대한 그의 선택성과 관련하여 특징화되어 있다.

[0476] 표면 플라즈몬 공명 (SPR)을 사용한 친화도 측정

[0477] 시리즈 S 센서 칩 CM5 (지이 헬스케어 비아코어, 인크.)가 구비된 비아코어 T100, 비아코어 T200 또는 비아코어 4000 기기 (지이 헬스케어 비아코어, 인크.)를 사용하여 정량적 결합 분석을 위한 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 실험을 수행하였다. 결합 검정은 검정 완충제 HBS-EP+ (10 mM HEPES pH 7.4, 150 mM NaCl, 3 mM EDTA, 0.05 % 계면활성제 P20)를 사용하여 25°C에서 수행하였다. 항체는 칩 표면에 공유 고정된 항-hIgG 포획 항체에 의해 아민 커플링 화학을 통해 포획되었다. 아민 커플링 키트 (지이 헬스케어, 제품 코드 BR-1000-50)로부터의 아민

커플링을 위한 시약 (1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 히드로클로라이드 (EDC), N-히드록시숙신이미드 (NHS), 에탄올아민-HCl pH 8.5)을 사용하였다. 각각 인간 항체 포획 키트 (지이 헬스케어, BR-1008-39) 및 마우스 항체 포획 키트 (지이 헬스케어, BR-1008-38)로부터의 항-hIgG, 항-mIgG 포획 항체 및 고정화 완충제 (10 mM 아세트산나트륨 pH 5.0)를 사용하였다. 센서 칩 표면을 칩 표면 위로 0.2 M EDC 및 0.05 M NHS의 새롭게 제조된 용액을 420초 동안 10  $\mu$ l/분의 유량으로 통과시켜 활성화시키고, 이어서 항-hIgG 또는 항-mIgG 포획 항체 (고정화 완충제 중 25  $\mu$ g/ml로 용해됨)를 180초 동안 5  $\mu$ l/분의 유량으로 주입하였다. 과잉의 활성화된 기는 에탄올아민 1 몰 용액을 420초 동안 10  $\mu$ l/분의 유량으로 주입하여 차단시켰다.

[0478] CEACAM 항원을 분석물로서 사용하여  $K_D$  값을 결정하였다. 각각의 분석물 주입 전 항체를 20초 동안 10  $\mu$ l/분의 유량으로 포획시켰다. 동역학적 친화도 결정을 위해 검정 완충제 (상기 참조) 중 1.56 및 200 nM 사이의 다양한 농도의 인간 CEACAM1, 인간 CEACAM3, 인간 CEACAM5, 인간 CEACAM6, 시노몰구스 CEACAM6, 시노몰구스 CEACAM6-도메인 1 단백질을 포획된 항체 위로 3분 동안 60  $\mu$ l/분의 유량으로 주입하고, 10분 동안 해리를 모니터링하였다.

[0479] 수득된 센소그램을 이중-참조하였고, 즉 인-라인 참조 셀 보정에 이어 완충제 샘플 감산하였다.  $K_D$  값은 비아코어 평가 소프트웨어 패키지 (비아코어 T100/T200/4000 평가 소프트웨어, 지이 헬스케어 비아코어, 인크.)에서 구현되는 1차 1:1 랭뮤어 결합 모델과 센소그램을 전반적으로 피팅시킴으로써 수득되는 해리 ( $k_d$ ) 및 회합 ( $k_a$ )을 상수의 비에 기초하여 계산하였다.

[0480] SPR에 의한 샌드위치 경쟁 실험

[0481] SPR에 의한 샌드위치 경쟁 실험을 상기 약술된 것과 유사한 방식으로 약간의 변형을 가하여 수행하였다. 먼저, 분석하기 위한 각 항체를 센서 표면 상에 아민 커플링을 통해 공유 고정시켰다 (세부사항에 대해서는 상기 참조). 상이한 항체가 특정 CEACAM 항원에의 결합에 대해 경쟁하는지 여부를 체크하기 위해, 각각의 항원을 고정된 항체 위에 주입하여 포획시키고, 이어서 경쟁에 대해 시험하기 위한 제2 항체를 즉시 주입하였다. 제2 항체가 제1 항체에 의해 결합된 항원에 결합하면 (+), 둘 다의 항체는 경쟁을 나타내지 않고, 그 반대의 경우로 제2 항체의 주입에 의해 어떠한 결합도 관찰되지 않으면 (-), 둘 다의 항체는 유사한 에피토프에 대해 경쟁한다.

[0482] ELISA를 사용한 도메인 맵핑 연구

[0483] 특정 에피토프 정보를 규명하기 위해, 여러 키메라 도메인 구축물을 설계하고, 발현시키고, 정제하였다. 간략하게, 야생형 인간 CEACAM6 서열을 인간 IgG1 Fc 단편과 C-말단 융합시키고, HEK293 세포에서 발현시키고, 상청액으로부터 단백질-A 및 크기 배제 크로마토그래피를 통해 정제하였다 (TPP-1790). 상이한 도메인 키메라를 생성하기 위해, 이에 따라 하나의 단일 도메인의 인간 서열을 Fc-융합된 인간 CEACAM6에서 상응하는 마카카 몰라타 서열 (F6YVW1)에 의해 대체하였다. 이는 대조군으로서 야생형 마카카 몰라타 Fc 융합체 구축물 (TPP-1306)과 함께, 3종의 상이한 도메인 키메라 hDom1-hDom2-mDom3 (TPP-1793), hDom1-mDom2-hDom3 (TPP-1792), 및 mDom1-hDom2-hDom3 (TPP-1791)을 생성하였다. 키메라에 더하여, 인간 CEACAM6의 단일 도메인 1을 이. 콜라이로부터 상기 기재된 바와 같이 생산하였다 (TPP-1794).

[0484] 항체의 도메인 특이성의 맵핑은 ELISA 검정을 사용하여 수행하였다:

[0485] ELISA 분석을 위해, Fc-융합된 도메인 키메라 및 단일 도메인 1을 닌크 맥시소르브 플레이트 상에 코팅하고, 스마트블록 용액으로 차단시켰다. IgG-농도 시리즈 (1 nM - 1000 nM)와의 1시간 인큐베이션 후에, 플레이트를 PBS/T로 세척하였다. CEACAM6 도메인 구축물들의 결합된 IgG의 분석은 항-인간 IgG (Fab 특이적)-퍼옥시다제 항체 (A0293, 시그마(Sigma))를 통한 검출에 의해 달성하였다. 형광 검출은 암플렉스레드 (A12222, 인비트로젠 (Invitrogen))를 사용하여 표준 프로토콜에 따라 수행하였다.

[0486] ELISA-기반 결합 분석

[0487] ELISA를 사용하여 다양한 CEACAM 파라로그 및 오르토크에 대한 항체의 결합을 특징화하였다. 흑색 384-웰 플레이트를 코팅 완충제 (칸돌(Candor)) 중 2  $\mu$ g/ml의 다양한 CEACAM 단백질 체제로 25  $\mu$ l/웰로 37°C에서 1시간 동안 코팅하였다. PBS/0.05% 트윈-20으로 1회 세척 후, 웰을 100% 스마트 블록 (칸돌)으로 37°C에서 1시간 동안 차단시켰다. PBS/0.05% 트윈-20으로 3회 세척 후, PBS/0.05% 트윈-20/10% 스마트 블록 중 2  $\mu$ g/ml 내지 2 ng/ml 범위의 항체의 일련의 희석물을 첨가하고, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. PBS/0.05% 트윈-20으로 3회 세척 후, 적절한 2차 항체를 첨가하였다. 인간 Fc 예컨대 TPP-1173을 갖는 단백질

의 검출을 위해, 항-인간 IgG HRP (시그마 A0170)를 1:10.000 희석으로 사용하였다. 마우스 Fc 예컨대 TPP-1744를 갖는 단백질의 검출을 위해, 항-마우스 IgG HRP (써모사이언티픽(ThermoScientific) 31432)를 1:10.000 희석으로 사용하였다. PBS/0.05% 트윈-20/10%스마트 블록을 희석 완충제로서 사용하였다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 3회 세척 후, 플레이트를 암플렉스 레드 (라이프 테크놀로지스(Life Technologies))로 발색시키고, 방출 파장 590 nm에서 형광을 판독하였다. 그래프패드 프리즘 6.0 소프트웨어를 사용하여 4-파라미터 비-선형 곡선 피트를 사용하여 EC<sub>50</sub> 값을 계산하였다.

[0488] 결과

[0489] 인간 CEACAM6에 대한 9A6의 1가 친화도를 측정하고 원숭이 CEACAM6에 대한 그의 교차-반응성을 평가하기 위해, SPR 실험을 상기 약술된 바와 같이 수행하였다. 결과를 표 3에 제시한다:

	가명	제조합 인간 CEACAM6 (알앤디 시스템즈; TPP- 1436)	제조합 마카카 몰라타 CEACAM6 (TPP-1306)
9A6-mIgG1	TPP-1744	22	-
Neo201-hIgG1	TPP-1173	10	23

[0490]

[0491] "-": 어떠한 결합도 검출되지 않음

[0492] 표 3: SPR 분석: 1가 K<sub>D</sub> (nM 단위)

[0493] 제시된 바와 같이, 9A6-mIgG1은 제조합 인간 CEACAM6에 높은 친화도 (22 nM)로 결합할 수 있다. 그러나, 마카카 몰라타 CEACAM6에 대해서는 어떠한 결합도 검출되지 않았다. 비교를 위해, Neo201-hIgG1을 또한 시험하였다. 이 항체는 인간 및 원숭이 CEACAM6 둘 다에 대해 높은 친화도 결합을 디스플레이하였다. 요약하면, 9A6은 인간 CEACAM6에 대해 높은 친화도 결합을 디스플레이하지만 원숭이 CEACAM6과는 교차-반응성이 아니다.

[0494] CEACAM6 상의 9A6의 결합 도메인을 맵핑하기 위해, 상이한 인간/원숭이 키메라에 대한 결합을 ELISA에 의해 상기 약술된 바와 같이 평가하였다. Neo201-hIgG1 (TPP-1173)과 비교할 수 있기 위해, 9A6을 인간 IgG1 (TPP-1745)로 키메라화하였다. 결과를 표 4에 제시한다:

	TPP-#	도메인 1의 기원	도메인 2의 기원	도메인 3의 기원	9A6- hIgG1 (TPP- 1745)	Neo201- hIgG1 (TPP- 1173)
hWT	1790	인간	인간	인간	+	+
DOM1 MM	1791	M. 몰라타	인간	인간	-	+
DOM2 MM	1792	인간	M. 몰라타	인간	+	+
DOM3 MM	1793	인간	인간	M. 몰라타	+	+
hDOM1	1794	인간	-	-	+	-
MM WT	1306	M. 몰라타	M. 몰라타	M. 몰라타	-	+

[0495]

[0496] "+"는 결합이 검출되었음을 나타냄; "-"는 어떠한 결합도 검출되지 않았음을 나타냄

[0497] 표 4: ELISA 결합 검정에 의한 도메인 맵핑 분석

[0498] 9A6은 야생형 인간 CEACAM6, 및 마카카 물라타 CEACAM6의 도메인 2 또는 3을 사용한 키메라에 결합할 수 있다. 그러나, 이는 마카카 물라타 CEACAM6의 도메인 1을 사용한 키메라 또는 야생형 마카카 물라타 CEACAM6에는 결합하지 못한다. 이와 일치하게, 이는 인간 CEACAM6의 단일 도메인 1에 결합할 수 있다. 대조적으로, Neo201-hIgG1은 인간 CEACAM6의 단일 도메인 1을 제외하고 시험된 모든 형태에 결합한다. 결론적으로, 9A6은 인간 CEACAM6의 N-말단 도메인 1에 결합한다.

[0499] 결과를 입증하기 위해, 경쟁 실험을 상기 약술된 바와 같이 수행하였다. 결과를 표 5에 제시한다.

	9A6-mIgG1 (TPP-1744)	Neo201-hIgG1 (TPP-1173)
9A6-mIgG1 (TPP-1744)	-	+
Neo201-hIgG1 (TPP-1173)	+	-

[0500]

[0501] 제2 항체가 제1 항체에 의해 결합된 항원에 결합하면 (+), 둘 다의 항체는 경쟁을 나타내지 않고, 그 반대의 경우로 제2 항체의 주입에 의해 어떠한 결합도 관찰되지 않으면 (-), 둘 다의 항체는 유사한 에피토프에 대해 경쟁함

[0502] 표 5: 재조합 인간 CEACAM6 (알앤디 시스템즈, TPP-1436)에 대한 SPR에 의한 샌드위치 경쟁 실험

[0503] 표 5로부터 분명한 바와 같이, 9A6-mIgG1 및 Neo201-hIgG1은 인간 CEACAM6에의 결합에 대해 서로 경쟁하지 않는다. 이는 도메인 1 외부에 존재하는 Neo201의 공개된 에피토프와 일치한다.

[0504] 상이한 CEACAM6 오르토로그에 대한 9A6의 선택성을 분석하고 Neo201-hIgG1과의 비교를 가능하게 하기 위해, 9A6을 hIgG1로 키메라화하였다 (TPP-1745). 상기 약술된 바와 같이 수행된 ELISA 결합 실험에서, 표 6에 열거된 EC<sub>50</sub> 값이 획득되었다:

	TPP-	인간 CEACAM6 (TPP-1436)	인간 CEACAM3 (TPP-2755)	인간 CEACAM5 (TPP-1438)	시노물구스 CEACAM6 (APP-319)
9A6-hIgG1	TPP-1745	0.09	-	-	-
Neo201-hIgG1	TPP-1173	0.11	-	0.09	1.35

[0505]

[0506] "-"는 EC<sub>50</sub> > 10 nM을 나타냄

[0507] 표 6: 결합 ELISA에 의한 선택성/교차-반응성 분석 - EC<sub>50</sub> 값, nM 단위

[0508] 인간 CEACAM6에 대한 9A6의 높은 친화도 결합이 확인되었다. 레서스 원숭이 CEACAM6을 사용한 SPR 실험과 일치하게, 9A6은 또한 시노물구스 원숭이 CEACAM6에는 결합하지 못했다. 그러나, 인간 CEACAM3 또는 CEACAM5에 대한 어떠한 결합도 관찰되지 않았기 때문에, 이는 CEACAM6에 대해 선택적이다.

[0509] 대조적으로, Neo201-hIgG1은 인간 CEACAM6에 대해 유사한 높은 친화도 결합을 디스플레이하고, 심지어 시노물구스 CEACAM6과 교차-반응성이다. 이는 또한 인간 CEACAM5에 대해 높은 친화도 결합을 디스플레이하기 때문에, 감소된 선택성을 갖는다.

[0510] 실시예 3: CEACAM의 단백질 서열 정렬

[0511] 인간 CEACAM6의 성숙한 세포의 형태 (유니프루트KB/스위스-프루트: P40199.3의 아미노산 35-320)는 상이한 도메인으로 이루어진다: N-말단 도메인 1 (www.uniprot.org에 따라 유니프루트KB/스위스-프루트: P40199.3의 아미노산 35-142), 도메인 2 (www.uniprot.org에 따라 유니프루트KB/스위스-프루트: P40199.3의 아미노산 145-232), 및 도메인 3 (www.uniprot.org에 따라 유니프루트KB/스위스-프루트: P40199.3의 아미노산 237-314). 목적이 시노물구스 원숭이 CEACAM6에 대해 교차-반응성이면서 CEACAM6의 N-말단 도메인 1에 대한 선택적, 높은 친화도 항체를 확인하는 것이기 때문에, 목적하는 특성이 하나의 분자 내에 조합될 확률을 평가하였다.



[0512] 이를 위해, Blastp 알고리즘 (NCBI)을 사용하여 가장 관련된 CEACAM6 상동체를 확인하기 위해 표준 설정을 사용하여 인간 CEACAM6의 N-말단 도메인 1의 단백질 서열을 다른 단백질과 비교하였다. 인간 CEACAM6 (유니프룻KB/스위스-프룻: P40199.3의 아미노산 35-320), 인간 CEACAM1 (유니프룻KB/스위스-프룻: P13688.2의 아미노산 35-428), 인간 CEACAM3 (유니프룻KB/스위스-프룻: P40198.2의 아미노산 35-155), 인간 CEACAM5 (유니프룻KB/스위스-프룻: P06731.3의 아미노산 35-417) 및 시노몰구스 (마카카 파시쿨라리스) CEACAM6 (TPP-4189의 아미노산 35-320)의 (부분) 성숙한 세포외 도메인을 필로소퍼 소프트웨어 (진데이터(Genedata))에서 "전반적 정렬 - 윌부르(Wilbur) 및 립만(Lipman) (신속)"을 사용하여 정렬시켰다. 정렬을 도 1에 제시한다. 인간 CEACAM6의 N-말단 도메인1의 다른 N-말단 도메인에 대한 백분율 서열 동일성 (정렬에 따름)을 벡터 NTI 소프트웨어 (라이프 테크놀로지스)를 사용하여 결정하였다. 그 결과를 표 7에 제시한다.

	인간 CEACAM6의 N-말단 도메인 1에 대한 N-말단 도메인의 서열 동일성
인간 CEACAM6	(100%)
인간 CEACAM3	90%
인간 CEACAM1	90%
인간 CEACAM5	89%
시노몰구스 CEACAM6	81%

[0513]

[0514] 표 7: 인간 CEACAM6의 N-말단 도메인 1에 대한 상이한 CEACAM의 N-말단 도메인의 단백질 서열 동일성의 백분율.

[0515] 도 1에서의 서열 정렬은 전체 세포외 영역에 걸쳐 인간 CEACAM6 및 인간 CEACAM3, 인간 CEACAM5 및 인간 CEACAM1의 단백질 서열의 매우 높은 유사성 정도를 제시한다. 표적 영역 (인간 CEACAM6의 도메인 1)은 다른 CEACAM과 특히 유사하고, 이는 또한 표 7에 반영되어 있다. 인간 CEACAM6의 파라로그는 시노몰구스 오르토로그보다 인간 CEACAM6과 훨씬 더 유사하다. 실제로, 1차 서열의 N-말단 영역에 인간 및 시노몰구스 CEACAM6에서는 동일하지만 다른 인간 파라로그에서는 이 위치에서 아미노산이 상이한 위치가 단지 2개만 존재한다 (도 1에 별표로 표시됨).

[0516] 결론: 선택적이지만 원숭이 CEACAM6과 여전히 교차-반응성인 인간 CEACAM6의 N-말단 도메인 1에 대한 높은 친화도 항체를 확인하는 것은 매우 도전적이다.

[0517] 실시예 4: 파지 디스플레이에 의한 항체 생성

[0518] 인간 항-CEACAM6 항체를 확인하기 위해, 본질적으로 이전에 기재된 바와 같이 (Hoet et al., 2005; Huang et al., 2006), 다이엑스(DYAX)로부터의 인간 Fab-파지 라이브러리 FAB-300을 사용하여 다양한 선택을 수행하였다. 표 8에 요약된 바와 같이, 스트렙타비딘-비드 상에 코팅된 인간 및 시노몰구스 원숭이로부터의 비오틀화된 Fc-태그부착된 재조합 CEACAM6 (TPP-1436 & TPP-2443), 및 세포 표면 상에 다량의 내인성 표적 단백질을 발현하는 인간 종양 세포주 KPL-4 (Kurebayashi et al., Br J Cancer. 1999 Feb;79 (5-6):707-17)를 사용하여 최대 4라운드의 파지 선택에 의하는 상이한 전략을 사용하였다. 또한, 단백질 표적에 대한 각각의 선택 전에 제시된 바와 같이 CEACAM5 (TPP-1438; hC5) 및 CEACAM1 (TPP-1437; hC1) (비-표적) 또는 재조합 인간 IgG1-Fc (Fc)에 대한 결합체의 고갈을 포함시켰다. 예를 들어, 전략 A에서 인간 CEACAM1-코팅된 비드 (hC1) 고갈 후, 인간 CEACAM6 (hC6)에 대해 제1라운드의 패닝을 행하였다. 생성된 산출물을 나누고, 한 부분을 인간 CEACAM6에 대한 제2 및 제3라운드의 선택에 사용하였다. 다른 부분은 KPL-4 세포에 대한 제2라운드의 패닝, 인간 CEACAM6에 대한 제3라운드 및 KLP-4 세포에 대한 최종 제4 패닝 라운드에 사용하였다. 전략 C에서, 마우스 mAb 9A6-mIgG1 (TPP-1744)을 사용하여 특이적 용리 단계를 수행하였다.

전략:	A		B		C		D
라운드 1	hC6		hC6		hC6		시노C6
라운드 2	hC6	KPL-4	hC6	KPL-4	hC6	KPL-4	hC6
라운드 3	hC6	hC6	hC6	hC6	hC6	hC6	시노C6
라운드 4	-	KPL-4	-	KPL-4	-	KPL-4	hC6
고갈	hC1		hC1 및 hC5		hC1		Fc
특이적 용리	-		-		9A6		-

[0519]

[0520]

표 8: 파지 선택 전략: 인간 hC6 = TPP-1790; 시노몰구스 시노C6 = TPP-2443, hC1 = TPP-1438, hC5 = TPP-1437, Fc = 재조합 인간 IgG1 Fc (알앤디 시스템즈 #110-HG-100)

[0521]

상이한 라운드의 선택으로부터 풍부화된 파지 풀을 Fab-파지 ELISA에 의해 기재된 바와 같이 (Hoet et al., Nat Biotechnol. 2005 Mar;23(3):344-8) 또는 CEACAM6-발현 세포에 대한 FACS-분석에 의해 표적 및 비-표적에 대한 결합체를 스크리닝하였다. 바람직한 프로파일을 갖는 파지 풀을 유전자III-체거 및 ELISA에서의 가용성 Fab의 후속 ELISA-스크리닝을 위해 선택하였다. 생성된 sFab-히트의 DNA를 서열분석하고, 고유한 대표물을 KPL-4 세포 상에서 FACS-분석에 의해 세포-결합에 대해 특징화하였다 (표 9). 일부 전략에서 본 발명에 따른 파지 결합체를 IgG로 바로 재-클로닝하였다.

단백질-ID (hlgG1로서)	KPL-4 세포 상의 sFab로서 FACS-적정
TPP-1667	++
TPP-1668	+
TPP-1669	+
TPP-1670	+
TPP-1672	+
TPP-1673	+
TPP-1674	+
TPP-1676	+
TPP-1677	0
TPP-1678	0
TPP-1679	+++
TPP-1680	+
TPP-1684	0
TPP-1686	+

[0522]

[0523]

+++ : >1000 이벤트 @ ~2.2 µg/ml sFab

[0524]

++ : >100 이벤트 @ ~2.2 µg/ml sFab

[0525]

+: >100 이벤트 @ ~6.7 µg/ml sFab

[0526]

0: 역치 미만

[0527]

표 9: 고유한 sFab-히트의 FACS-적정:

[0528]

파지 디스플레이 선택된, 정제된 Fab 단편 (표 9에서의 목록 참조)의 인간 CEACAM1 (TPP-1437), 인간 CEACAM5 (TPP-1438) 및 인간 CEACAM6 (TPP-1436)의 비오틴화된 변이체에의 결합을, 옥테트 RED384 기기 (폴 포르테바이오 코포레이션(Pall ForteBio Corp.))를 사용하여 생물층 간섭측정법에 의해 분석하였다. 비오틴화된 항원을 스트렙타비딘 (SA) 바이오센서 (포르테바이오 파트 번호 18-5019) 상에 로딩하고, 검정 완충제 (0.1% (w/v) BSA, 0.02% (v/v) 트윈20 및 0.05% (v/v) 아지드화나트륨으로 보충된 PBS; 포르테바이오 파트 번호 18-5032) 중에서의 기준선 평형 단계 후에, 검정 완충제 중 최종 농도 200 nM까지 희석된 Fab의 결합을 300초 동안, 이어서 해리 단계 300초 동안 모니터링하였다.

[0529] 표 9로부터의 상응하는 정제된 Fab 단편은 또한 인간 CEACAM6에 대한 결합은 디스플레이하였지만 인간 CEACAM5 또는 인간 CEACAM1에 대한 결합은 디스플레이하지 않았다.

[0530] Fab가 9A6과 인간 CEACAM6에의 결합에 대해 경쟁하는지 여부를 분석하기 위해, 경쟁 실험을 수행하였다. 여기서, 비오틴화된 인간 CEACAM6 (TPP-1436)을 SA 바이오센서 상에 로딩하고, Fab의 결합 반응을 9A6-mIgG1 (TPP-1744)로 포화된 로딩된 CEACAM6에 의해 수득된 Fab의 결합 반응과 비교하였다 (실시예 1에 약술된 바와 같음). 9A6의 존재 하에서의 결합 반응이 유의하게 감소되거나 없어진다면, 이는 시험된 Fab가 9A6의 것과 유사한 에피토프에 결합한다는 강한 표시이다.

[0531] 놀랍게도, 시험된 모든 Fab는 인간 CEACAM6에의 결합에 대해 9A6과 경쟁할 수 있었다.

[0532] 추가의 특징화를 위해 Fab 서열을 인간 IgG1 포맷으로 재포맷하였다.

[0533] 재조합 인간 CEACAM6 (TPP-1436)에 대한 재포맷된 항체의 친화도 (1가  $K_D$ )를 실시예 2에 기재된 실험 절차와 유사하게 SPR에 의해 결정하였다. 센소그램은 비아코어 평가 소프트웨어 (비아코어 T200/4000 평가 소프트웨어) 패키지에서 구현되는 1차 1:1 랭뮤어 결합 모델 또는 정상-상태 친화도 분석과 센소그램을 전반적으로 피팅시켜 평가하였다. 결과를 표 10에 제시한다:

단백질-ID	$K_D$ (nM 단위)
TPP-1667	(750)
TPP-1668	(550)
TPP-1669	(185)
TPP-1670	(340)
TPP-1672	(580)
TPP-1673	(515)
TPP-1674	(600)
TPP-1676	(1980)
TPP-1677	(580)
TPP-1678	(300)
TPP-1679	76
TPP-1680	(870)
TPP-1684	(480)
TPP-1686	(310)
TPP-2968	약함

[0534]

[0535] 괄호 안의 값: 현 실험 조건 하에 정확하게 결정되지 않았지만 서로 간의 비교에는 충분함

[0536] 표 10: SPR 분석: 1가  $K_D$  (nM 단위)

[0537] 표 10으로부터 분명한 바와 같이, 항체는 다소 낮은 1가 친화도를 디스플레이하였고, 최저 값 (최고 친화도)은 TPP-1679의 경우의 76 nM이었다. 최고 1가 친화도를 디스플레이하는 3종의 IgG를 ELISA 결합 실험에서 그의 선택성 및 시노물구스 CEACAM6과의 교차-반응성에 대해 분석하였다 (실시예 2에 주어진 프로토콜과 유사하게 수행함)

TPP-	인간 CEACAM6 (TPP-1436)	인간 CEACAM3 (TPP-2755)	인간 CEACAM5 (TPP-1438)	시노물구스 CEACAM6 (APP-319)
TPP-1679	0.16	2.24	0.86	-
TPP-1669	0.22	-	1.01	-
TPP-1678	0.19	-	-	42.74

[0538]

[0539] "-"는  $EC_{50} > 10$  nM을 나타냄 (시노물구스 CEACAM6의 경우에  $> 100$  nM)

[0540] 표 11: 결합 ELISA에 의한 선택성/교차-반응성 분석:  $EC_{50}$  값, nM 단위

- [0541] 요약하면, 다소 불량한 1가 친화도를 갖는 항체가 수득되었다. 이는 다른 파라로그에 대한 결합을 회피하는 것으로 인해 모순될 수 있다. 여전히, 선택성 프로파일은 종종 불충분하다 (표 11에서 TPP-1679 & TPP-1669 참조). 시험된 모든 항체에서, TPP-1678은 제조합 시노물구스 CEACAM6과 매우 미미한 교차-반응성을 갖는 유일한 것이다 (표 11 참조).
- [0542] 결론적으로, 어떠한 치료상 유용한 항-CEACAM6 항체도 추가 성숙 없이 파지 디스플레이를 사용하여 수득되지 않는다.
- [0543] 실시예 5: 파지 디스플레이-유래된 항체의 항체 성숙
- [0544] 바람직한 친화도, 선택성 및 교차-반응성 프로파일을 갖는 항체를 수득하기 위해, 일부 파지 디스플레이-유래된 항체를 친화도-성숙시켰다.
- [0545] 따라서, TPP-1669, TPP-1678 및 TPP-1679의 모든 CDR 아미노산 위치를 개별적으로 무작위화하였다. 생성된 변이체를 발현시키고, 세포 상청액에서 결합 ELISA에 의해 다중 CEACAM 패밀리 구성원 (인간 CEACAM6, 시노물구스 CEACAM6, 인간 CEACAM3 및 인간 CEACAM5)에 대한 결합을 평가하였다.
- [0546] TPP-1669의 경우에, 다른 인간 CEACAM 패밀리 구성원에 대한 결합을 또한 동시에 증진시키지 않으면서 시노물구스 CEACAM6에 대한 결합을 증진시키는 개별 돌연변이는 확인할 수 없었다.
- [0547] TPP-1679의 경우에, 다른 인간 CEACAM 패밀리 구성원에 대한 결합을 병행 증진시키지 않으면서 인간 CEACAM6에 대한 결합을 증진시키는 여러 개별 돌연변이가 확인되었고, 모든 가능한 순열을 함유하는 제조합 라이브러리를 생성하였다. 상응하는 변이체를 인간 IgG2 이소형으로 발현시키고, 정제하고, 실시예 2에 기재된 실험 절차와 유사하게 SPR에 의해 다중 CEACAM 패밀리 구성원에 대한 결합을 평가하였다. 표 12는 이러한 과정에 의해 수득된 선택된 항체의 특성을 요약한 것이다.

	인간 CEACAM6 (알앤디 시스템즈; TPP-1436)	시노물구스 CEACAM6 (APP-319; (절단된 TPP- 2443)	인간 CEACAM5 (알앤디 시스템즈; TPP-1438)	인간 CEACAM3 (시노 바이올로지칼; TPP-2755)	인간 CEACAM1 (알앤디 시스템즈; TPP-1437)
TPP-3399	9	-	약함	약함	-
TPP-3400	6	약함	약함	-	-
TPP-3401	16	-	(94)	-	-
TPP-3402	18	-	(172)	-	-
TPP-3403	13	약함	(144)	-	-
TPP-3404	11	(363)	(138)	-	-
TPP-3405	14	(522)	(126)	약함	-
TPP-3406	(15)	-	-	-	-
TPP-3407	(12)	-	-	약함	-
TPP-3408	(27)	-	-	-	-

- [0548]
- [0549] 괄호 안의 값: 현 실험 조건 하에 정확하게 결정되지 않음
- [0550] "-": 현행 실험 조건 하에 어떠한 결합도 검출되지 않음
- [0551] "약함" : 분석된 최대 2종의 최고 분석물 농도 (즉 100 및 200 nM)가 신호 대 잡음 비의 3배와 이론적 최대 결합 반응 ( $R_{max,이론적}$ )의 20 퍼센트 사이인 결합 신호를 생성하는 경우
- [0552] 표 12: SPR 분석: 1가  $K_D$  (nM 단위)

[0553] 표 12에서 수득된 결과는 친화도 및 선택성 증진이 매우 가능하다는 것을 나타낸다. 그러나, 이는 또한 인간 CEACAM6에 대한 1가 친화도에 가까운 적어도 한 자릿수 내인 시노물구스 CEACAM6 교차-반응성 결합체를 수득하는 것에 대한 도전을 강조한다.

[0554] TPP-1678의 경우에, 다른 인간 CEACAM 패밀리의 구성원에 대한 결합을 더 크게 병행 증진시키지 않으면서 인간 CEACAM6 및 시노물구스 CEACAM6에 대한 결합을 증진시키는 여러 개별 돌연변이가 확인되었고, 여러 순열을 함유하는 재조합 라이브러리를 생성하였다. 상응하는 변이체를 인간 IgG2 이소형으로 발현시키고, 정제하고, 실시예 2에 기재된 실험 절차와 유사하게 SPR에 의해 다중 CEACAM 패밀리의 구성원에 대한 결합을 평가하였다 (표 13에 요약됨).

[0555] 이들 항체의 결합 특징을 또한 결합 ELISA에 의해 결정하였다 (1가 결합, 비오틀화된 CEACAM 단백질): 코팅 완충제 (칸돌) 중 항-인간 IgG (시그마, I2136)의 1:440 희석물을 사용하여 흑색 384-웰 맥시소프 플레이트 (눈크(Nunc))를 37°C에서 1시간 동안 코팅하였다. PBS/0.05% 트윈-20으로 1회 세척 후, 플레이트를 100% 스마트블록 (칸돌)으로 37°C에서 1시간 동안 차단시켰다. 3회 세척 후, 2 µg/ml의 관련 항체를 PBS/0.05% 트윈-20/10% 스마트블록 중 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 3회 세척 후 PBS/0.05% 트윈-20/10% 스마트블록 중 관련 비오틀화된 CEACAM 단백질의 일련의 희석물을 첨가하고, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 3회 세척 후 PBS/0.05% 트윈-20/10% 스마트블록 중 스트렙타비딘-퍼옥시다제 (시그마, S5512) 1 µg/ml를 첨가하고, 플레이트를 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 3회 세척 후, 플레이트를 암플렉스 레드 (라이프 테크놀로지스)로 발색시키고, 방출 파장 590 nm에서 형광을 판독하였다. 그래프패드 프리즘 6.0 소프트웨어를 사용하여 4-파라미터 비-선형 곡선 피트를 사용하여 EC<sub>50</sub> 값을 계산하였다.

[0556] 이러한 과정에 의해 수득된 선택된 항체에 대해 표 13 및 표 14에 요약된 바와 같이 실질적으로 개선된 친화도, 선택성 및 교차-반응성 프로파일을 갖는 변이체가 확인되었다.

	인간 CEACAM6 (알앤디 시스템즈; TPP-1436)	시노물구스 CEACAM6 (APP-319; (절단된 TPP- 2443)	인간 CEACAM5 (알앤디 시스템즈; TPP-1438)	인간 CEACAM3 (시노 바이올로지칼; TPP-2755)	인간 CEACAM1 (알앤디 시스템즈; TPP-1437)
TPP-3705	28	32	-	-	-
TPP-3707	28	32	-	-	-
TPP-3708	3	5	-	약함	(158)
TPP-3709	8	20	-	-	(408)

[0557]

[0558] 괄호 안의 값: 현 실험 조건 하에 정확하게 결정되지 않음

[0559]

"-": 현행 실험 조건 하에 어떠한 결합도 검출되지 않음

[0560]

"약함": 분석된 최대 2종의 최고 분석물 농도 (즉 100 및 200 nM)가 신호 대 잡음 비의 3배와 이론적 최대 결합 반응 (R<sub>max</sub><sub>이론적</sub>)의 20 퍼센트 사이인 결합 신호를 생성하는 경우



[0561] 표 13: SPR 분석: 1가 K<sub>D</sub> (nM 단위)

TPP-	인간 CEACAM6 (알앤디 시스템즈 비오티닐화된 TPP-1436)	시노몰구스 CEACAM6 (APP-319- 비오티닐화됨)	인간 CEACAM1 (알앤디 시스템즈 비오티닐화된 TPP-1437)	인간 CEACAM3 (시노 바이올로지칼 인크. 비오티닐화된 TPP-2755)	인간 CEACAM 5 (알앤디 시스템즈 비오티닐 화된 TPP- 1438)
TPP-3705	0.18	0.12	$\sim 3.82 \times 10^6$ (모호한 피트)	113.04	-
TPP-3707	0.19	0.11	$\sim 8.94 \times 10^5$ (모호한 피트)	139.18	-
TPP-3708	0.02	0.03	9.64	1.04	-
TPP-3709	0.04	0.07	36.53	4.68	-
TPP-3470 (9A6- hlgG2)	0.08	-	-	-	-

[0562]

[0563] "-"는 시험된 최고 농도까지 검출가능한 결합이 없다는 것을 나타냄 (인간 및 시노몰구스 CEACAM6의 경우에 150 ng/ml; 인간 CEACAM1, 인간 CEACAM3, 인간 CEACAM5의 경우에 2000 ng/ml)

[0564] 표 14: 결합 ELISA에 의한 선택성/교차-반응성 분석: EC<sub>50</sub> 값, nM 단위

[0565] 결론적으로, TPP-1678 전구체를 사용하면, 시노몰구스 CEACAM6에 대해 참 교차-반응성이고 CEACAM6에 대해 선택성인 인간 CEACAM6에 대한 소수의 높은 친화도 인간 항체를 획득하는 것이 가능하고: 인간 CEACAM6에 대한 TPP-3707의 결합은, 그의 반응하는 EC<sub>50</sub> 값을 비교하여 판단 시, 인간 CEACAM3에 대한 것보다 약 730-배 더 우수하다 (TPP-3705의 경우에 620-배).

[0566] 실시예 6: 마우스 면역화에 의한 항체 생성

[0567] CEACAM6에 대한 마우스 모노클로날 항체를 생성하기 위해, Balb/c 마우스에 적용되는 면역원의 서열에 기초하여 2종의 상이한 면역화 전략을 수행하였다 (표 15에서 전략 A 및 B). 각각의 전략에서, 표 15에 도시된 바와 같이 5 라운드의 주사에 걸쳐 항원의 발바닥 또는 복강내 적용을 통해 마우스를 면역화하였다. 전략 A는 시노몰구스 CEACAM6-도메인1에 의한 면역화에 초점을 맞추었고, 반면에 전략 B는 면역원으로서 인간 및 시노몰구스 원숭이로부터의 전장 세포외 CEACAM6의 조합물에 기초하였다.

[0568] 발바닥에 의한 면역화는 매주 1회 1 µg 항원의 5회 주사를 기초로 하였다. 복강내 경로에 의한 면역화는 격주 4회 IP 주사 (10 µg 항원)에 이어 정맥내 주사에 의한 1회 부스팅을 기초로 하였다.

	전략 A		전략 B	
	발마닥 면역화	복강내 면역화	발마닥 면역화	복강내 면역화
1 <sup>st</sup> 주사	시노C6-D1 (APP-325)	시노C6-D1 (APP-325)	hC6 (APP-320)	hC6 (APP-320)
2 <sup>nd</sup> 주사	시노C6-D1 (APP-325)	시노C6-D1 (APP-325)	시노C6 (APP-319)	시노C6 (APP-319)
3 <sup>rd</sup> 주사	시노C6-D1 (APP-325)	시노C6-D1 (APP-325)	hC6 (APP-320)	hC6 (APP-320)
4 <sup>th</sup> 주사	시노C6-D1 (APP-325)	시노C6-D1 (APP-325)	시노C6 (APP-319)	시노C6 (APP-319)
5 <sup>th</sup> 주사	시노C6-D1 (APP-325)	시노C6-D1*(APP-325)	hC6 (APP-320) + 시노C6 (APP-319)	hC6 (APP-320) + 시노C6 (APP-319)*

\*: i.v. 부스팅

표 15: 면역화 스케줄

마지막 주사 4일 후에, 마우스의 림프절 또는 비장 세포를 표준 방법에 따라 융합시켰다 (예를 들어 문헌 [Koehler and Milstein Nature. 1975 Aug 7;256(5517):495-7]). 생성된 하이브리도마-클론의 스크리닝은 ELISA에서 비오틴화된 항원 및 비-표적 단백질을 사용하여 행하였다 (표 16에 열거된 바와 같음). 보다 상세하게, 마이크로타이터-플레이트를 염소 항-마우스 항체로 4℃에서 밤새 코팅하였다. 다음 날 플레이트를 세척하고, 5% BSA로 실온에서 2시간 동안 차단시킨 다음, 또 다른 세척 단계를 행하였다. 하이브리도마 상청액 20  $\mu$ l를 비오틴화된 항원과 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하고, 혼합물을 코팅된 웰로 옮긴 다음, 인큐베이션 단계를 행하였다 (실온에서 1시간). 플레이트를 세척한 후, 항-스트렙타비딘-HRP 접합체를 실온에서 30분 동안 첨가하였다. 마지막으로, 웰을 세척하고, 50  $\mu$ l TMB의 첨가에 의해 발색 반응을 전개시키고, 플레이트 판독기에 기록하였다.

표적 (모두 비오틴화됨)	비-표적 (모두 비오틴화됨)
인간 CEACAM-6 (TPP-1436)	hCEACAM1 (TPP-1437)
시노물구스 CEACAM6-Fc (TPP-2443)	hCEACAM5 (TPP-1438)
시노물구스 CEACAM6 (APP-319) Fc 절단됨	

표 16: 하이브리도마 (표적 및 비-표적)의 ELISA-스크리닝에 사용된 단백질의 목록

놀랍게도, 전략 A만이 인간 & 시노물구스 CEACAM6 교차-반응성 뿐만 아니라 선택성과 관련하여 바람직한 프로파일을 제시하는 클론을 생성하였다. 또한, 일부 종 특이적 클론이 둘 다의 전략으로부터 획득되었다.

ELISA에 의해 양으로 선택된 후보를 적어도 3회의 클로닝 라운드에 걸쳐 서브클로닝하였고, 복수액으로부터 단백질 A 크로마토그래피에 의해 보다 많은 양으로 생산하였다.

마우스 면역화로부터의 항체를 또한 세포 상황에서 CEACAM6에 대한 결합에 대해 특징화하였다. 인간 또는 시노물구스 CEACAM6을 과발현하는 HeLa-세포를 하이브리도마로부터의 상청액 또는 정제된 mIg와 함께 FACS 실험에 사용하였다 (실시예 1 참조). 비-형질감염된 HeLa-세포를 음성 대조군으로서 제공하였다. 표 17은 ELISA 및 FACS-분석으로부터 확인된 후보의 프로파일을 요약한다:

단백질-ID	인간 CEACAM6	시노물구스 CEACAM6
TPP-2969	검출가능한 결합 없음	결합
TPP-2970	검출가능한 결합 없음	결합
TPP-2971	결합	결합
TPP-3100	결합	결합
TPP-3187	결합	결합
TPP-3101	결합	결합
TPP-3186	결합	결합

[0578]

[0579]

표 17: ELISA (비오틴화된 TPP-1436, TPP-2443 및 APP-319 사용) 및 FACS-분석 (형질감염된 HeLa 세포 사용, 실시예 1 참조: TPP-4639 및 TPP-4189)으로부터의 인간 및 시노물구스 CEACAM6에 대한 뮤린 하이브리도마-유래 항체의 결합에 대한 정성적 결과의 요약

[0580]

수득된 뮤린 항체를 정제된 mIgG로서 SPR 분석에 의해 그의 1가 친화도 ( $K_D$ ), 다른 인간 파라로그에 대한 그의 선택성 및 시노물구스 CEACAM6과의 그의 교차-반응성 정도와 관련하여 보다 면밀하게 특징화하였다.

[0581]

SPR은 실시예 2에 기재된 실험 절차와 유사하게 수행하였다.

[0582]

결과를 표 18에 요약한다:

	인간 CEACAM6 (알앤디 시스템즈; TPP-1436)	시노물구스 CEACAM6 (APP-319; (절단된 TPP-2443))	시노물구스 CEACAM6 도메인 1 (APP-325; 절단된 TPP-2452)	인간 CEACAM5 (알앤디 시스템즈; TPP-1438)	인간 CEACAM3 (시노 바이올로지 칼; TPP-2755)	인간 CEACAM1 (알앤디 시스템즈; TPP-1437)
TPP-2969	72	(109)	51	-	-	-
TPP-2970	72	56	47	-	-	-
TPP-2971	61	25	30	-	-	-
TPP-3100	79	n.t.	52	-	-	n.t.
TPP-3101	69	n.t.	13	(300)	약함	n.t.
TPP-3186	74	n.t.	53	-	-	n.t.
TPP-3187	68	n.t.	42	-	-	n.t.

[0583]

[0584]

괄호 안의 값: 현 실험 조건 하에 정확하게 결정되지 않음

[0585]

"-": 현행 실험 조건 하에 어떠한 결합도 검출되지 않음

[0586]

"약함": 분석된 최대 2종의 최고 분석물 농도 (즉 100 및 200 nM)가 신호 대 잡음 비의 3배와 이론적 최대 결합 반응 ( $R_{max}$ 이론적)의 20 퍼센트 사이인 결합 신호를 생성하는 경우

[0587]

n.t. - 시험하지 않음

- [0588] 표 18: SPR 분석: 1가  $K_D$  (nM 단위)
- [0589] 관찰된 TPP-2969 & TPP-2970에 대해 해결되지 않은 불일치가 존재하였다: 처음의 ELISA 및 FACS 분석에서 이들은 시노물구스 CEACAM6 특이적인 것으로 보인 반면에, 이후의 SPR 실험에서 이들은 또한 재조합 인간 CEACAM6에의 결합을 나타내었다.
- [0590] 요약하면: 시노물구스 CEACAM6 N-말단 도메인 1 (APP-325)에 의한 마우스의 면역화는 놀랍게도 참 인간 - 시노물구스 CEACAM6 교차-반응성이고 동시에 다른 인간 파라로그와 관련하여 선택적인 일부 항체 (예를 들어 TPP-3186, TPP-2971, TPP-3187)를 생성하였다. 친화도는 치료 목적을 위해 허용되는 범위 내이지만, 그의 무린 기원 및 연관 면역원성은 인간에서의 치료 용도를 불가능하게 한다.
- [0591] 실시예 7: 항체 인간화
- [0592] 인간에서의 치료 용도에 적합한 항체를 생성하기 위해, 선택된 무린 항체를 인간화하였다.
- [0593] 무린 하이브리도마-유래 항체의 선택된 서열은 각각의 하이브리도마 세포주의 항체 cDNA를 서열분석함으로써 결정하였다 (표 17 참조). 서열분석 결과에 따르면, TPP-3100 및 TPP-3186은 동일하였다. TPP-3101은 단일 중쇄이지만 2개의 경쇄 서열을 생성하였다. TPP-2971 및 TPP-3187은 매우 유사하였다. 이들은 4개의 아미노산에서 상이하였다 (도 2 참조).
- [0594] 카바트 정의에 따른 CDR을 인간 배선 프레임워크에 그래프팅시켜 항체 TPP-2971 및 TPP-3187의 해독된 무린 VH 및 VL 서열을 인간화하였다. 예외로서, HCDR2는 부분적으로 그래프팅시켰다. 이러한 CDR은 카바트 정의에 따르면 매우 길기 때문에 (16개 아미노산), 단지 처음 9개의 아미노산만을 그래프팅시켰다. 이들 아미노산은 코티아 정의에 따르면 HCDR2와 동일한, HCDR2의 부분을 나타낸다 (카바트 및 코티아에 따른 CDR 정의의 경우, 문헌 [Andre C.R. Martin, "Protein sequence and structure analysis of antibody variable domains" in Antibody Engineering (Springer Lab Manuals), Eds.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg] 참조).
- [0595] 인간 배선 프레임워크는 인간 VH 및 VL 뿐만 아니라 J 요소 배선 서열 세트와 무린 프레임워크 조각 FW1, FW2, FW3 및 FW4의 유사성 검색에 기초하여 선택하였다. 무린 CDR을 최상의 매칭 배선 서열 (CDR 제외)과 그래프팅시켰고, 이는 VL의 경우에 IGKV1-9\*01 및 IGKJ2\*01 (동일성 69.6%, FW1; 86.7%, FW2; 71.9%, FW3; 80.0%, FW4) 및 VH의 경우에 IGHV2-70\*01 및 IGHJ6\*01 ((동일성: 73.3% (TPP-2971) 및 70.0% (TPP-3187), FW1; 85.7%, FW2; 71.9%, FW3; 90.9%, FW4))이었다. 유사성 검색에 적용된 배선 서열은 VBASE2 데이터 세트로부터 유래되었다 (Retter I, Althaus HH, Muench R, Mueller W: VBASE2, an integrative V gene database. Nucleic Acids Res. 2005 Jan 1; 33(Database issue):D671-4). 가장 유사한 배선 서열에 할당된 명칭은 IMGT 시스템으로부터 취하였다 (Lefranc, M.-P., Giudicelli, V., Ginestoux, C., Jabado-Michaloud, J., Folch, G., Bellahcene, F., Wu, Y., Gemrot, E., Brochet, X., Lane, J., Regnier, L., Ehrenmann, F., Lefranc, G. and Duroux, P. IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system®. Nucl. Acids Res, 37, D1006-D1012 (2009); doi:10.1093/nar/gkn838)).
- [0596] TPP-2971로부터 유래된 인간화 서열의 2종의 변이체를 생성하였다: TPP-3310 및 TPP-3714. TPP-3310의 VH에서 J 요소는 무린 원조와 비교하여 변화되지 않은 채로 유지시켰고, 반면에 TPP-3714의 VH에서 J 요소는 완전히 인간 배선-유사하게 만들었다 (도 3 참조). 어떠한 글리코실화 부위 또는 쌍형성되지 않은 시스테인도 인간화 서열에서 발견되지 않았다.
- [0597] 또한, TPP-3187로부터 유래된 인간화 서열의 2종의 변이체를 생성하였다: TPP-3820 및 TPP-3821 (도 4 참조). TPP-3714와 비교하여, TPP-3820의 VH는 HFW1의 위치 30에서 세린 대신 트레오닌, 및 HFW2의 위치 46에서 알라닌 대신 글리신을 함유하였고, 한편 VL은 LCDR3의 위치 92 및 93에서 2개의 세린 잔기 대신 2개의 아스파라긴 잔기를 함유하였다. 이들 4개의 아미노산 교환은 TPP-3187 및 TPP-2971의 무린 원조 서열 사이의 차이를 반영한다.
- [0598] TPP-3821의 가변 도메인 VH는 TPP-3714와 동일하였고, 한편 VL은 TPP-3714와 비교하여 LCDR3의 위치 92 및 93에서 2개의 세린 잔기 대신 2개의 아스파라긴 잔기를 함유하였다. 이들 2개의 아미노산 교환은 TPP-3187 및 TPP-2971의 무린 원조 서열 사이의 CDR에서의 차이를 반영한다. TPP-3820 및 TPP-3821의 서열에서 어떠한 글리코실화 부위 또는 쌍형성되지 않은 시스테인 잔기도 발견되지 않았다.
- [0599] 키메라화 및 인간화 항체의 친화도 결정 및 샌드위치 경쟁 실험을 실시예 2에 기재된 실험 절차와 유사하게 SPR

에 의해 수행하였고, 결과를 표 19 및 표 20에 요약한다:

	TPP-3308 (TPP-2971의 hlgG2 키메라)	TPP-3322 (TPP-3186의 hlgG2 키메라)	TPP-3323 (TPP-3187의 hlgG2 키메라)	TPP-3470 (9A6의 hlgG2 키메라)
TPP-3308 (TPP-2971의 hlgG2 키메라)	-	-	-	-
TPP-3322 (TPP-3186의 hlgG2 키메라)	-	-	-	-
TPP-3323 (TPP-3187의 hlgG2 키메라)	-	-	-	-
TPP-3470 (9A6의 hlgG2 키메라)	-	-	-	-

[0600]

[0601]

제2 항체가 제1 항체에 의해 결합된 항원에 결합하면 (+), 둘 다의 항체는 경쟁을 나타내지 않고, 그 반대의 경우로 제2 항체의 주입에 의해 어떠한 결합도 관찰되지 않으면 (-), 둘 다의 항체는 유사한 에피토프에 대해 경쟁함

[0602]

표 19: 재조합 인간 CEACAM6 (알앤디 시스템즈, TPP-1436)에 대한 SPR에 의한 샌드위치 경쟁 실험

	인간 CEACAM6 (알앤디 시스템즈; TPP-1436)	시노물구스 CEACAM6 (APP-319; (절단된 TPP-2443)	인간 CEACAM5 (알앤디 시스템즈; TPP-1438)	인간 CEACAM3 (시노 바이올로지칼; TPP-2755)	인간 CEACAM1 (알앤디 시스템즈; TPP-1437)
TPP-3310	13	31	-	-	-
TPP-3714	13	27	-	-	-
TPP-3820	27	54	-	-	-
TPP-3821	24	49	-	-	-

[0603]

"-"는 현행 실험 조건 하에 어떠한 결합도 검출되지 않음을 나타냄

[0604]

표 20: SPR 분석: 1가  $K_D$  (nM 단위)

[0605]

실시에 5에 제공된 프로토콜과 유사하게 결합 ELISA (1가, 비오틴화된 CEACAM 단백질)에 의해 선택성 및 교차-반응성 분석을 수행하였다. 수득된 결과를 표 21에 요약한다.

[0606]

TPP-	인간 CEACAM6 (알앤디 시스템즈 비오틴화된 TPP-1436)	시노물구스 CEACAM6 (APP-319- 비오틴화됨)	인간 CEACAM1 (알앤디 시스템즈 비오틴화된 TPP-1437)	인간 CEACAM3 (시노 바이올로지칼 인크. 비오틴화된 TPP-2755)	인간 CEACAM5 (알앤디 시스템즈 비오틴화된 TPP-1438)
TPP-3310	0.09	0.07	-	-	-
TPP-3714	0.09	0.07	-	-	-
TPP-3470 (9A6의 hlgG2 키메라)	0.08	-	-	-	-

[0607]

"-"는 시험된 최고 농도까지 검출가능한 결합이 없다는 것을 나타냄 (인간 및 시노물구스 CEACAM6의 경우에 150

[0608]



ng/ml; 인간 CEACAM1, 인간 CEACAM3, 인간 CEACAM5의 경우에 2000 ng/ml)

[0609]

표 21: 결합 ELISA에 의한 선택성/교차-반응성 분석: EC<sub>50</sub> 값, nM 단위

[0610]

표 19의 결과는 TPP-2971, TPP-3186 & TPP-3187이 9A6-hIgG2와 인간 CEACAM6 상의 동일 또는 유사 에피토프에 대해 경쟁한다는 것을 나타낸다. 표 20 및 표 21의 결과는 CEACAM6에 대해 선택적이고 CEACAM6 파라로그에는 결합하지 않으면서 참 교차반응성으로의 인간 & 시노물구스 CEACAM6에 대한 높은 친화도 결합을 강조한다.

[0611]

결론적으로, 인간화는 완전히 성공적이었고, 항체는 심지어 그의 무린 전구체보다 더 높은 친화도를 나타내어, 인간에서의 치료 용도를 가능하게 하였다.

[0612]

실시예 8: 세포 상에서의 선택적 CEACAM6 결합

[0613]

진정한 항원에 대한 항-CEACAM6 항체의 결합 및 선택성을 입증하기 위해, FACS 실험에 의해 상이한 세포주의 세포 표면 상의 천연 CEACAM6에 항체가 결합하는지 시험하였다.

[0614]

CEACAM6 선택성을 상이한 CEACAM-수용체 (인간 CEACAM1, 인간 CEACAM3, 인간 CEACAM5, 인간 CEACAM6, 인간 CEACAM8, 인간 CEACAM19 및 시노물구스 CEACAM6 - 실시예 1 참조)로 형질감염시킨 한 패널의 HeLa-세포 상에서, CEACAM6 음성인 것으로 제시된 HeLa 야생형 세포의 결합과 비교하여 시험하였다. 인간 및 시노물구스 원숭이 CEACAM6 형질감염된 HeLa 세포에의 결합에 대해 EC<sub>50</sub> 값을 결정하였다. 결과를 표 22에 제시한다.

[0615]

FACS 실험을 위해, HeLa 야생형 세포를 RPMI-1640, 10% FCS 중에서 배양하는 한편, CEACAM-수용체 형질감염된 HeLa 세포에게 또한 0.5% 겐타마이신 (스톡 10 mg/ml, Fa. PAA) 및 200 µg/ml 히그로마이신 B (스톡 50 mg/ml, 인비트로젠)를 제공하였다. 세포를 PBS w/o Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>로 3회 세척하고, EDTA 해리 완충제 (깁코(Gibco))를 사용하여 비-효소적으로 배양 플레이트로부터 탈착시켰다. 세포를 차가운 FACS 완충제 (PBS w/o Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup> 및 열-불활성화된 3% FCS) 중에서 세척하고, 카운테스 기계 (인비트로젠)를 사용하여 카운팅하였다. 웰당 10<sup>5</sup> 개의 세포를 플레이팅하고, 각각의 1차 항체 (5 µg/ml)와 함께 플레이트 진탕기 상에서 4°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서 세포를 FACS 완충제로 2회 세척하고 (400 g, 5'), 2차 항체 (PE-항-마우스 또는 항-인간 IgG, 1:150 희석, 디아노바(Dianova) #115-115-164, #109-115-098)를 함유하는 100 µl 중에 재현탁시키고, 다시 플레이트 진탕기 상에서 4°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 2회 세척 후 세포를 100 µl FACS 완충제 중에 재현탁시키고, FACS 칸토 II 기계 (벡톤 디킨슨(Beckton Dickinson)) 또는 FACS 어레이 (벡톤 디킨슨) 상에서 분석하였다.

[0616]

EC<sub>50</sub> 분석을 위해, 1차 항체를 0.1 nM 내지 100 nM의 범위에서 증가하는 농도로 사용하였다. 반수 최대 결합 값 (EC<sub>50</sub>)은 중앙 형광 강도 신호를 농도 (로그 눈금)에 대해 플롯팅시켜 결정하였다. 데이터의 곡선 피팅을 그래프 패드 프리즘 분석 소프트웨어를 사용하여 수행하였다.

시험 항체	종, 이소형	HeLa 야생형	HeLa 인간 CEA CAM1 TPP-4185	HeLa 인간 CEA CAM3 TPP-4187	HeLa 인간 CEA CAM5 TPP-4188	HeLa 인간 CEA CAM6 TPP-4639	HeLa 인간 CEA CAM8 TPP-4190	HeLa 인간 CEA CAM19 TPP-4186	HeLa 시노-물구스 CEA CAM6 TPP-4189
						EC <sub>50</sub> [nM]			EC <sub>50</sub> [nM]
TPP-2971	mlgG1		-	-	-	+ 0.5	-		++ 0.5
TPP-3100	mlgG1		-	-	-	++ 0.35	-		++ 3
TPP-3186	mlgG1		-	-	-	++ 0.5	-		++ 0.5
TPP-3187	mlgG1		-	-	-	++ 0.35	-		++ 4

[0617]

시험 항체	종, 이소형	HeLa 야생 형	HeLa 인간 CEA CAM1 TPP- 4185	HeLa 인간 CEA CAM3 TPP- 4187	HeLa 인간 CEA CAM5 TPP- 4188	HeLa 인간 CEA CAM6 TPP- 4639	HeLa 인간 CEA CAM8 TPP- 4190	HeLa 인간 CEA CAM 19 TPP- 4186	HeLa 시노- 폴구스 CEA CAM6 TPP- 4189
						EC <sub>50</sub> [nM]			EC <sub>50</sub> [nM]
TPP-3322	Hu/ mIgG1	-	-	-	-	+ 0.6	-		++ 0.8
TPP-3323	Hu/ mIgG1	-	-	-	-	+ 0.6	-		++ 0.8
TPP-3308	Hu/ mIgG1	-	-	-	-	+ 0.45	-		++ 0.6
TPP-3820	hIgG2	-	-	-	-	+++ (+) 1	-	-	1
TPP-3821	hIgG2	-	-	-	-	+++ (+) 1	-	-	1
TPP-3310	hIgG2	-	-	-	-	+++ (+) 0.6	-	-	1.5
TPP-3714	hIgG2	-	-	-	-	+++ (+) 1	-	-	1
TPP-3707	hIgG2	-	+	+	-	+++ 19	-	-	4
TPP-3470 (9A6- hIgG2)	hIgG2					1			>100
항- CEACAM 6 클론 9A6 (제노백 #GM0509)	mIgG1	-	-	-	-	+++	-	-	

[0618]

[0619]

FACS 중앙 형광 로그 변화로부터 결정된 바와 같은 -, +, ++, +++의 정의: - = 변화 없음; + = 대조군 항체와 비교하여 로그 변화, 중앙값 10-100; ++ = 2 로그 변화, 중앙값 100-1,000; +++ = 3 로그 변화, 중앙값 1,000-10,000

[0620]

표 22: CEACAM-수용체 형질감염된 HeLa 세포주 패널에 대한 특이적 결합.

[0621]

항-CEACAM6 항체를 또한 FACS 분석에 의해 CEACAM6을 내인성으로 발현하는 상이한 암 세포주에 대한 그의 결합에 대해 시험하였다. 세포주를 아메리칸 티슈 컬처 콜렉션 (ATCC)에 의해 제공된 프로토콜에 따라 배양하였다. 비-결합 이소형 대조군이 형광 신호의 변화를 발생시키지 않았기 때문에 관찰된 결합 신호는 특이적이었다. 반수 최대 결합 (EC50) 값은 낮은 나노몰 범위 내였다 (표 23).

세포주*	TPP-3310	TPP-3470 (9A6-hIgG2)
	EC50 [nM]	EC50 [nM]
PaTu-8902	0.15	0.2
SNU-C1	0.5	0.8
KS	0.8	1.0
NCI-H1993	0.8-1.6	1.6
T84	0.3	0.35

[0622]

[0623] \* 브리지테 귀켈 박사 (튀빙겐 대학교)가 친절히 제공한 KS 유방암 세포주를 제외하고, 모든 세포주는 공공 조직 은행 예컨대 아메리칸 티슈 컬처 콜렉션 등으로부터의 것임.

[0624] 표 23: 내인성으로 CEACAM6 양성인 종양 세포주에 대한 항-CEACAM6 항체의 결합 ( $EC_{50}$  값)

[0625] 결론적으로, 뮤린 TPP-2971, TPP-3100, TPP-3186 & TPP-3187 항체 뿐만 아니라 인간 TPP-3820, TPP-3821, TPP-3310, TPP-3714 & TPP-3707 항체의 경우에, 인간 진정된 세포-표면 CEACAM6에 대한 선택적 결합이 입증되었다 (다른 인간 파라로그에는 결합하지 않음). 인간 CEACAM6에 대한 이들 항체의 결합은 인간 CEACAM6 발현 세포주 상에서의 9A6과 대등하였다. TPP-3310의 경우에, 인간 종양 세포주 상에 내인성으로 발현된 CEACAM6에 대한 9A6-hIgG2와 유사한 결합이 입증되었다.

[0626] 본 발명의 항체는 또한 인간 수용체에 대한 것과 단일-숫자 내지 서브나노몰 결합  $EC_{50}$  범위 내의 대등한 결합력으로 시노물구스 CEACAM6에 결합하였고, 한편 세포 표면 상의 시노물구스 CEACAM6에 대한 9A6의 결합은 100nM까지 검출되지 않았다. 이러한 결과는 9A6은 분명히 인간 CEACAM6에 우선적으로 결합하지만 본 발명의 항체의 경우는 인간 및 시노물구스 CEACAM6에 대해 참 교차반응성을 나타낸다.

[0627] 실시예 9: 열 안정성 분석

[0628] IgG의 열 안정성은 시차 주사 열량측정 (DSC)을 사용하여 0.137 mL의 세포 부피로 VP-모세관 DSC 시스템 (마이크칼 인크.(MicoCal Inc.))을 사용하여 조사하였다. 모든 샘플을 DPBS pH.7.4 중에 0.5 mg/mL의 최종 농도로 희석하고, 단백질이 없는 완충제 대조군을 참조물질로서 사용하였다. 샘플을 20°C에서 120°C까지 120°C/h의 스캔 속도로 스캐닝하였다. 완충제 대조군 스캔을 차감하여 생성된 온도기록도를 보정하고, 오리진 7.0 데이터 분석 (오리진랩 코퍼레이션(OriginLab Corp.))을 사용하여 단백질 농도에 대해 정규화하였다. DSC 데이터를 오리진에 의해 제공된 비선형 회귀 루틴 ("비-2-상태: 커서 init")에 피팅시켜 용융 온도를 획득하였다.

	Fab 도메인의 열 안정성
TPP-3310	88.2 °C
TPP-3714	88.5 °C * / 95.1 °C *
TPP-3400	74.7 °C
TPP-3707	80.6 °C
TPP-3470 (9A6-hIgG2)	80.2 °C

[0629]

[0630] \* Fab는 비-협동적으로 언폴딩됨

[0631] 표 24: Fab 도메인의 열 안정성

[0632] 측정된 모든 IgG는 Fab 도메인 내에서 높은 열 안정성을 디스플레이하였다. TPP-3310 및 TPP-3714의 열 안정성은 두드러지게 높았고, TPP-3470 (9A6-hIgG2)의 열 안정성을 훨씬 초과하였다. 이는 높은 안정성이 VH3 프레임워크를 보유하는 항체와 연관되어 있기 때문에 (Honegger et al., 2009, Protein Eng Des Sel. 22(3):121-134) 놀라운 것이다.

[0633] 높은 열 안정성은 TPP-3470 (9A6-hIgG2)과 비교하여 TPP-3310 및 TPP-3714의 보다 우수한 제약 적합성을 나타낸다 (보다 우수한 안정성, 보다 낮은 응집 성향, 보다 낮은 면역원성의 위험)

[0634] 실시예 10: CEACAM6 및 CEACAM1 사이의 상호작용의 방해

[0635] CEACAM1은 활성화된 T 세포 상에서의 CEACAM6에 대한 트랜스 결합 파트너일 수 있는 것으로 가설화된 바 있고 (Witzens-Harig et al., Blood 2013 May 30;121(22):4493-503): CEACAM 사이의 트랜스 및 시스 동중친화성 및 이중친화성 상호작용은, 예를 들어 CEACAM1 및 CEACAM5 또는 CEACAM6 및 CEACAM8 사이에서 기재된 바 있다. CEACAM1은 활성화된 T 세포 상에 디스플레이되고, CEACAM1 라이게이션 및 인산화는 SH2-도메인-함유 단백질 티로신 포스파타제 1 (SHP1)을 동원한다. SHP1은 ZAP70을 탈인산화하고, 이는 TCR 신호전달의 억제를 발생시킨다. 그에 의해, CEACAM1 라이게이션은 활성화 후 10분 이내의 T-세포 활성화의 조기 억제로 이어진다.

[0636] 더욱이, 결장직장암 세포에 대한 자연 킬러 (NK) 세포 반응의 억제에서의 CEACAM5 역할이 보고되어 있고 (Zheng et al., PLoS One. 2011;6(6):e21146), 이는 NK 세포 상에서 발현된 억제 CEACAM1에 대한 그의 이중친화성 결

함에 기초한 것일 수 있다.

[0637] 따라서, 결합 ELISA에서 재조합 단백질을 사용하여 직접 CEACAM6-CEACAM1 상호작용을 시험하였다. CEACAM1 및 CEACAM6 사이의 중간 정도이지만 특이적인 상호작용을 검출할 수 있는 예비 실험을 확립한 후에, 하기 프로토콜을 사용하였다: 흑색 384-웰 맥시소르브 플레이트 (눈크)를 코팅 완충제 (칸돌) 중 1 µg/ml CEACAM1 (알앤디 시스템즈, TPP-1437)을 사용하여 37℃에서 1시간 동안 코팅하거나, 또는 대조군으로서 코팅되지 않은 채로 두었다. PBS/0.05% 트윈-20으로 1회 세척 후, 웰을 100% 스마트 블록 (칸돌)으로 37℃에서 1시간 동안 차단시켰다. 별개의 플레이트에서, PBS/0.05% 트윈-20, 10% 스마트블록 중 관심 항체의 일련의 희석물을 2 µg/ml CEACAM6-Fc (TPP-1790)와 함께 RT에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 차단된 플레이트를 3회 세척하고, 사전형성한 항체-CEACAM6-복합체를 첨가하였다. 플레이트를 RT에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 3회 세척 후 항-인간 IgG HRP (시그마 A1070)를 1:10,000으로 첨가하고, 플레이트를 RT에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 3회 세척 후 플레이트를 암플렉스 레드 (라이프 테크놀로지스)로 발색시키고, 방출 파장 590 nm에서 형광을 판독하였다.

	인간 CEACAM1에 대한 인간 CEACAM6-Fc의 결합과의 경쟁
TPP-3400	+
TPP-3310	+
TPP-3714	+
TPP-3323	+
TPP-3705	+
TPP-3707	+
TPP-3470 (9A6-hlgG2)	+
TPP-3688 (Neo201-hlgG2)	-

[0638]

"+"는 경쟁을 나타냄

[0639]

"-"는 경쟁이 없음을 나타냄

[0640]

[0641] 표 25: 수동 코팅된 인간 CEACAM1 (TPP-1437)에 대한 인간 CEACAM6-Fc (TPP-1790)의 결합과 경쟁하는 항체에 대한 경쟁 ELISA.

[0642] 표 25에 제시된 바와 같이, TPP-3688 (Neo201-hlgG2)을 제외하고 시험된 모든 항체를 사용하여 CEACAM6과 CEACAM1의 상호작용과 경쟁하는 것이 가능하였다.

[0643] 결론적으로, 이러한 관찰은 하기의 가설과 일치한다: a) 활성화된 T 세포 상의 CEACAM1은 T 세포의 억제로 이어지는 CEACAM6에 대한 가능한 상호작용 파트너임, b) CEACAM6의 N-말단 D1 도메인은 CEACAM1 및 CEACAM6 사이의 상호작용에 연루됨, 및 c) 본 발명의 항체는 CEACAM6-CEACAM1 상호작용을 방해할 수 있음.

[0644] 실시예 11: 시험관내 CEACAM6의 면역억제 활성의 억제

[0645] 종양 세포에 대한 CEACAM6의 면역억제 기능은 최근에 시험관내 (Witzens-Harig et al., Blood 2013 May 30;121(22):4493-503) 및 생체내 (Khandelwal et al., Poster Abstract 61, Meeting Abstract from 22nd Annual International Cancer Immunotherapy Symposium October 6-8, 2014, New York City, USA)에서 연구되었다. 상업적으로 입수가능한 9A6 항체 (제노백/알테브론)는 CEACAM6의 면역억제 활성을 억제할 수 있고, 이는 시험관내 T 세포에 의한 증진된 시토카인 분비 및 생체내 항종양 효능으로 이어질 수 있는 것으로 제시되었다.

[0646] CEACAM6의 면역억제 활성에 대한 본 발명의 항체의 효과를 연구하기 위해, 모델 종양 항원-특이적 T 세포 클론과 모델 종양 세포주의 공동-배양 실험을 수행하였다:

[0647] 문헌 [Brackertz et al. (Brackertz et al., Blood Cancer J. 2011 Mar;1(3):e11)]에 기재된 절차에 의해 종양-항원 특이적 T 세포를 생성하였다. 간략하게, CD8-특이적 자기-활성화 세포 분류를 통해 서바이빈 특이적 CD8<sup>+</sup> T 세포를 말초 단핵 세포로부터 분리하였다. 분리된 HLA-A2<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup> T 세포를 10 µg의 HLA-제한 펩티드 에피토프 서바이빈<sub>95-104</sub> (ELTLGEFLKL)이 로딩된 동종 HLA-A2<sup>+</sup> 수지상 세포로 반복적으로 자극하였다. 자극 후에, 증

식 T 세포를 HLA-A2/서바이빈<sup>95-104</sup> 다량체 (APC로 표지된 A\*02:01 391 LMLGEFLKL 서바이빈 96-104, 프로이문 리미티드(ProImmune Limited), #F391-4A-E)로 염색하고, FACS 분류하고, 96-웰 플레이트에서 한계 희석에 의해 클로닝하였다.

[0648] 2 x 10<sup>5</sup>개의 T 세포 클론, 및 5 x 10<sup>7</sup>개의 방사선조사된 PBMC (30 Gy) 및 상이한 공여자로부터의 1 x 10<sup>7</sup>개의 방사선조사된 LCL (문헌 [Brackertz et al., Blood Cancer J. 2011 Mar;1(3):e11 and Dissertation Andreas Moosmann, Ludwig-Maximilians-University Munich, Germany, 2002]에 기재된 바와 같이, 건강한 공여자로부터의 말초 혈액 B 세포를 EBV-감염된 원숭이 세포주 (B95/8, ATTC)로 EBV 형질도입시켜 생성한 이들 B 림프모구형 세포주 (100-150 Gy)로 구성된 피더 세포를 글루타민 (시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)), 10% 인간 혈청 (인간 AB 혈청, 밸리 바이오메디칼, 인크.(Valley Biomedical, Inc.), #HP1022), 1% 페니실린/스트렙토마이신 (라이프 테크놀로지스)이 함유된 RPMI-1640 배지 40 ml 중에서 37℃ 및 5% CO<sub>2</sub>에서 배양함으로써 T 세포 클론 확장을 수행하였다. 확장은 50 U/ml IL-2 (프로류킨, 노파르티스(Novartis), #1003780), 2.5 ng/ml IL-15 (rhIL-15-CF R&D #247\_IL-025/CF) 및 30 ng/ml 항-인간 CD3 항체 (OKT3 이바이오사이언시스 16-0037-85)의 존재 하에서 14일 동안 발생하였다. KS 인간 유방암 세포주 (브리지테 귀켈 박사 (튀빙겐 대학교, 독일)로부터 수득함)는 10% FCS (FBS 슈퍼리어, 바이오크롬(Biochrom)) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 함유된 DMEM (시그마-알드리치) 중에서 37℃ 및 5% CO<sub>2</sub>에서 배양하였다.

[0649] 시험관내 CEACAM6의 면역억제 기능에 대한 항-CEACAM6 항체의 조정 활성을 분석하기 위해, 서바이빈-펩티드 특이적 CD8<sup>+</sup> T 세포 클론을 CEACAM6<sup>+</sup>, HLA-A2<sup>+</sup> 및 서바이빈<sup>+</sup> 인간 유방암 세포주 KS와 함께 공동-배양하고, T 세포 활성화에 대한 관독으로서 IFN-감마 분비를 IFN-감마 ELISpot 또는 IFN-감마 ELISA에 의해 측정하였다.

[0650] 공동-배양을 위해, KS 종양 세포를 PBS-EDTA를 사용하여 5분 동안 비-효소적으로 탈착시키고, 원심분리하고, 세척하고, 카운팅하였다. 세포 농도를 엑스-비보-20 (론자(Lonza)) 중 1 x 10<sup>5</sup>개 세포/ml로 조정하고, 세포를 항-CEACAM6 항체 또는 이소형-매칭 대조군 항체로 빙상에서 10분 동안 전처리하였다. 인큐베이션 단계 후에, 10,000개의 KS 표적 세포를 IFN-감마-ELISpot 또는 U-96-웰 ELISA 플레이트 각각에 직접 삼중으로 시딩하였다. 한편, 서바이빈-펩티드 특이적 T 세포를 수거하고, 엑스-비보-20으로 세척하고, KS 표적 세포에 대해 표시된 세포 수로 시딩하였다. 종양 세포, 항-CEACAM6 항체 및 T 세포의 공동-배양물을 37℃에서 20 - 40시간 동안 인큐베이션하였다. IFN-감마 ELISpot 플레이트 (맵테크(MABTECH): 인간 인터페론 감마에 대한 ELISpot 검정 #3420-3PT, 항체 mAB 1-D1K 항-IFN $\gamma$ , mAB 7-B6-1-비오틴, 스트렙타비딘-ALP, BCIP/NBT 플러스 ELISpot을 위한 기질 #3650-10) 및 IFN-감마-ELISA (BD 인간 IFN-감마 ELISA 세트 #555142)를 제조업체의 지침에 따라 발색시켰다. ELISpot 플레이트를 C.T.L. ELISpot 플레이트 판독기를 사용하여 카운팅하고, ELISA 플레이트에 대한 광학 밀도는 테칸 인피니트 M200 플레이트 판독기를 사용하여 측정하였다. 양성 대조군 TPP-3470 (9A6-hIgG2)이 이소형-매칭 항체 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 경우에 실험을 유효한 것으로 간주하였다.

[0651] 항-CEACAM6 항체의 존재 하에서의 KS 종양 세포와 서바이빈-펩티드 특이적 CD8<sup>+</sup> T 세포의 공동-배양은 항-CEACAM6 항체로 처리되지 않거나 또는 이소형-매칭 대조군 항체로 처리된 샘플과 비교하여 T 세포에 의한 IFN-감마 생산의 통계적으로 유의한 증가를 발생시켰다 (도 5).

[0652] 결론적으로, 시노플구스 교차-반응성 항체 TPP-3310, TPP-3707 및 TPP-3323은 서바이빈-펩티드 특이적 CD8<sup>+</sup> T 세포의 IFN-감마 분비 또는 IFN-감마 분비 활성화된 T 세포의 수에 의한 측정 시, 종양 항원 특이적 T 세포의 CEACAM6 매개된 면역억제를 TPP-3470 (9A6-hIgG2)과 동일한 정도로 완화시킬 수 있었다.

[0653] 실시예 12: 항-CEACAM6 항체로 처리된 T 세포에 의해 분비된 시토카인/케모카인 프로파일의 분석

[0654] 개선된 세포독성 및 효과적인 항종양 면역 반응으로의 인간 T 세포 시토카인/케모카인 프로파일에 대한 항-CEACAM6 항체의 효과를 연구하기 위해, 모델 종양 세포주 및 모델 종양 항원 특이적 T 세포 클론의 공동-배양 실험의 루미넥스-기반 멀티플렉스 시토카인 분석을 수행하였다.

[0655] 서바이빈-펩티드 특이적 CD8<sup>+</sup> T 세포 클론을 실시예 11에 기재된 바와 같이 생성하고 시험관내 확장시켰다. 종양 세포 배양 및 ELISA 공동-배양을 실시예 11에 기재된 바와 같이 수행하였다.

[0656] 공동-배양 20시간 후에 플레이트를 1400 rpm에서 10분 동안 원심분리하고, 상청액을 수집하였다. 멀티플렉스 분석은 바이오플렉스100 시스템 (바이오-라드) 상에서 멀티플렉스 인간 시토카인/케모카인 자기 비드 패널 - 사



전혼합된 38 플렉스 분석물 (머크(Merck) 밀리포어(Millipore) #HCYTMAG-60K-PX38)을 사용하여 제조업체의 지침에 따라 수행하였다. 표준 곡선 및 농도를 바이오-플렉스 매니저 6.0으로 계산하였다. 양성 대조군 TPP-3470 (9A6-hIgG2)이 이소형-매칭 항체 대조군과 비교하여 >1.5x 증가한 경우에 실험을 유효한 것으로 간주하였다.

[0657] 서바이빈-펩티드 특이적 T 세포와 KS 종양 세포의 공동-배양물에서 본 발명의 항체에 의한 CEACAM6의 차단은 이소형-매칭 대조군으로 처리된 대조군 샘플과 비교하여 IFN-감마, IL-2 및 TNF-알파 분비에서 >1.5배 증가를 발생시켰다 (도 6).

[0658] 결론적으로, 시노물구스 교차-반응성 항체 TPP-3310 및 TPP-3707은 서바이빈-펩티드 특이적 CD8<sup>+</sup> T 세포의 시토카인 프로파일을, 루미넥스-기반 멀티플렉스 분석에 의한 측정 시 TPP-3470 (9A6-hIgG2)과 동일한 정도까지 증가된 IFN-감마, IL-2 및 TNF-알파 분비에 의해 특징화되는, 보다 세포독성이고 활성화된 표현형으로 변화시킬 수 있었다.

[0659] 실시예 13: 입양 T 세포 전달 KS 모델에서의 항종양 효능

[0660] 항-CEACAM6 항체 (9A6; 제노백/알테브론)의 항종양 효능은 입양 인간 T 세포 전달 시스템에서 생체내 연구된 바 있고, 여기서 종양-항원 특이적 인간 T 세포는 시험관내 확장되어 항-CEACAM6 항체와 함께 인간 이중이식 종양을 보유하는 누드 마우스 내로 공동-주사되었다 (Khandelwal et al., Poster Abstract 61, Meeting Abstract from 22nd Annual International Cancer Immunotherapy Symposium October 6-8, 2014, New York City, USA).

[0661] 항종양 효능에 대한 본 발명의 항체의 효과를 연구하기 위해, 하기 입양 T 세포 전달 실험을 수행하였다:

[0662] 서바이빈-펩티드 특이적 CD8<sup>+</sup> T 세포 클론을 실시예 11에 기재된 바와 같이 생성하고 시험관내 확장시켰다.

[0663] 6 내지 8주령의 암컷 NOD-Scid 마우스 (NOD.CB17-Prkdc<sup>scid</sup>/J; 찰스 리버(Charles River), 프랑스)에게  $2 \times 10^6$  개의 KS 종양 세포를 피하로 주사하였다 (실시예 11 참조). 제16일에 마우스 무작위화를 수행하고, 40 mm<sup>2</sup>보다 작은 종양 면적을 갖는 마우스는 제외하였다 (= 종양에 걸리지 않음). 마우스 (군당 n = 8-10마리의 마우스)를 제23일 및 제27일에  $5 \times 10^6$  개의 서바이빈-펩티드 특이적 T 세포 클론의 i.v. 입양 전달에 의해 처리하였다. 200 µg의 항-CEACAM6 항체 TPP-3740, TPP-3707, TPP-3310 또는 각각의 이소형-매칭 대조군 항체를 제22일, 제24일, 제26일 및 제28일에 i.p. 투여하였다. 대조군에는 T 세포 및 항체 대신 PBS를 주사하였다. 피하 성장 종양을 캘리퍼로 측정된 다음, 식 "길이 x 폭"을 사용하여 면적을 계산하였다. 비히클-처리된 마우스 대조군이 전체 연구 기간 내내 종양 면적 및 종양 부피의 지속적이고 유의한 증가를 나타내는 실험만을 유효한 것으로 간주하였다. 실험의 결과는 제어하기 어려운 파라미터에 의해 영향을 받을 수 있으며: 가변적인 것으로 입증된 KS 세포주의 생체내 성장 뿐만 아니라 마우스에서의 인간 T 세포의 생존, 또한 종양 내로의 T 세포 침윤은 상당한 변동을 나타내었다.

[0664] 시험된 항-CEACAM6 항체와 조합된 서바이빈-펩티드 특이적 T 세포의 입양 전달은 매칭 이소형 대조군 또는 PBS 대조군이 주사된 T 세포와 비교하여 감소된 종양 부담을 발생시켰다 (도 7). TPP-3740 (9A6-hIgG2)을 사용하여 유사한 효능이 관찰되었다.

[0665] 결론적으로, 시노물구스 교차-반응성 항체 TPP-3310 및 TPP-3707은 서바이빈-펩티드 특이적 CD8<sup>+</sup> T 세포 및 KS 종양을 사용한 입양 T 세포 전달 모델에서 항종양 효능을 TPP-3470 (9A6-hIgG2)과 동일한 정도로 나타내었다.

[0666] 실시예 14: CEACAM6 양성인 종양 세포주 및 종양 조직

[0667] CEACAM6은 CEACAM6 면역조절 항체에 의한 치료를 위한 잠재적인 표적 적응증인 다양한 암에서 발현된다. 따라서 상이한 기원의, 및 상이한 암을 대표하는 암 세포주를 FACS 분석에 의해 CEACAM6 발현에 대해 시험하였다. 결과를 표 26에 제시한다.

[0668] 공공 조직 은행 예컨대 아메리칸 티슈 컬처 콜렉션 (ATCC) 등으로부터 획득한 암 세포주를 제공자의 지침에 따라 배양하였다.

[0669] 세포를 PBS w/o Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>로 3회 세척하고, EDTA 해리 완충제 (김코)를 사용하여 비-효소적으로 배양 플레이트로부터 탈착시켰다. 세포를 차가운 FACS 완충제 (PBS w/o Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup> 및 열-불활성화된 3% FCS) 중에서 세척하고,

세포 카운터 카운테스 기계 (인비트로젠)를 사용하여 카운팅하였다. 웰당  $10^5$  개의 세포를 플레이트팅하고, 마우스 모노클로날 항체 9A6 (TPP-1744; 5  $\mu$ g/ml) 또는 정제된 NA/LE 마우스 IgG1 이소형 대조군 항체 (비디 파밍겐 (BD Pharmingen) #553447)와 함께 플레이트 진탕기 상에서 4℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서 세포를 FACS 완충제로 2회 세척하고 (400 g, 5'), PE-표지된 항-마우스 2차 항체 (1:150 희석, 디아노바 #115-115-164)를 함유하는 100  $\mu$ l 중에 재현탁시키고, 다시 플레이트 진탕기 상에서 4℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 2회 세척 후 세포를 100  $\mu$ l FACS 완충제 중에 재현탁시키고, FACS 칸토 II 기계 (벡톤 디킨슨) 또는 FACS 어레이 (벡톤 디킨슨) 상에서 분석하였다. 비-결합 이소형 대조군이 형광 신호의 변화를 발생시키지 않았기 때문에 관찰된 결합 신호는 특이적이었다 (표 26).

세포주*	암 기원	유형	CEACAM6 표면 발현
MCF7	유방	선암종	+
MCF7/AdrVp (MDR 유방 CA)	유방	선암종	+
KS	유방	악성 삼출액, 유방암 환자	+++
BT-20	유방	선암종, ER 음성	-
BT-474	유방	관 암종;	+++
HCC38	유방	원발성 관 암종	-
MDA-MB-361	유방	선암종, 전이 부위: 뇌로부터 유래됨	+++
MDA-MB-453	유방	전이성 암종, 전이 부위: 심막 삼출액으로부터 유래됨	-
MFM-223	유방	상피-유사, 관 암종	+/-
MX-1	유방	침윤성 관 암종, ER-음성	-
SUM 149	유방	침습성 관 암종, ER-PR-염증성 유방암	-
SUM 159	유방	유방의 Er-, PR- 역형성 암종	-
T-47D	유방	관 암종, 전이 부위: 흉막 삼출액으로부터 유래됨	+
ZR-75-1	유방	관 암종, 전이 부위: 복수로부터 유래됨	++
HPAC	췌장	선암종	++++
SW1990	췌장	선암종, 전이 부위: 비장으로부터 유래됨	-
PaTu 8902	췌장	선암종	+++
AsPC-1	췌장	선암종, 전이 부위: 복수로부터 유래됨	+++

[0670]

세포주*	암 기원	유형	CEACAM6 표면 발현
DAN-G	췌장	선암종	+
MIA PaCa-2	췌장		-
Panc1	췌장	관, 상피양 췌장 암종	- -
BxPc3	췌장	선암종	+++
Capan-2	췌장	선암종	-
PC3.gd.neo (PaCa)	전립선	선암종, 전이 부위: 골로부터 유래됨	-
HPAFII (PaCa)	췌장	선암종	+++
SW 1463	직장	상피, 듀크스' 유형 C, 결장직장 선암종	+/-
SNU-C1	결장	선암종, 전이 부위: 복막으로부터 유래됨	++
HT55	결장	상피	+++
Colo 201	결장	듀크스 유형 D, 선암종, 전이 부위: 복수로부터 유래됨	-
Colo320DM	결장	듀크스 유형 D, 결장직장 선암종	-
CaCo-2	결장	선암종	+ - ++
SW403	결장	듀크스 유형 C 선암종	-
HCC2998	결장	선암종	++
RKO	결장		-
KM-12	결장	선암종	++
CL-34	대장	선암종	+
COLO 205	결장	듀크스 유형 D, 선암종	' +/-
HCT 116	결장		-
SW480	결장	듀크스 유형 B, 결장직장 선암종	- -

[0671]

세포주*	암 기원	유형	CEACAM6 표면 발현
WiDr	결장	선암종	++
DLD-1	결장	듀크스 유형 C, 선암종	-
SW 620	결장	듀크스 유형 C, 선암종, 전이 부위: 림프절로부터 유래됨	-
SW1116	결장	선암종	+++
T-84	결장	폐로부터의 결장 전이	+ - ++
LoVo	결장	선암종	++
HCT15	결장	듀크스 유형 C, 선암종	-
HT29	결장	선암종	++
LS174T	결장	듀크스 유형 B, 선암종	+/-
EKVX	폐	선암종	-
A549	폐		+++
NCI-H1688	폐	SCLC	+
Calu-1	폐	표피양 암종, K-ras 양성	-
Calu-3	폐	선암종	+
HCC827	폐	선암종	++
LXF-289	폐	선암종	-
NCI-H1299	폐	전이 부위: 림프절로부터 유래됨	-
NCI-H1437	폐	선암종, 전이 부위: 흉막 삼출액으로부터 유래됨	+++
NCI-H146 (SCLC)	폐	전이 부위 (골수)로부터 유래됨	+/-
NCI-H1581	폐	대세포 NSCLC	-
NCI-H1975	폐	선암종	-

[0672]

세포주*	암 기원	유형	CEACAM6 표면 발현
NCI-H1993	폐	선암종, 전이 부위: 림프절로부터 유래됨	+++
NCI-H2228	폐	선암종	++
NCI-H226	폐	편평 세포 암종, 중피종, 전이 부위: 흉막 삼출액으로부터 유래됨	-
NCI-H23	폐	선암종	-
NCI-H292	폐	점액표피양 폐 암종	-
NCI-H322	폐	기관지폐포 암종	-
NCI-H358	폐	기관지폐포 암종, 전이 부위: 폐포로부터 유래됨	-
NCI-H441	폐	유두상 선암종	++
NCI-H460	폐	대세포 폐 암종, 전이 부위: 흉막 삼출액으로부터 유래됨	-
NCI-H520	폐	편평 세포 암종	-
NCI-H522	폐	선암종 K-ras, 돌연변이된 p53	-
NCI-H661	폐	대세포 폐 암종, 전이 부위: 림프절로부터 유래됨	-
NCI-H69 (SCLC)	폐		-
NCI-H82 (SCLC)	폐	전이 부위: 흉막 삼출액으로부터 유래됨	-
SW 900	폐	편평 세포 암종	-
HCC-2935	폐	선암종	++++
HCC-1395	폐	원발성 관 암종	-
RPMI-8226	골수종	형질세포종; 다발성 골수종 (IgG 람다-유형) B 림프구; 림프모구	+
SKMM2	골수종		-
L-363	골수종	형질 세포 백혈병	-
JJN-3	골수종	형질 세포 백혈병	-

[0673]



세포주*	암 기원	유형	CEACAM6 표면 발현
KMS-12-BM	골수종		-
KMS-12-PE	골수종		-
LP-1	골수종		-
MOLP-2	골수종		
MOLP-8	골수종		-
SNU-1	위	전이 부위: 복수로부터 유래됨	+++
Hela	자궁경부	선암종	-
DMS-153 (SCLC)	폐	전이 부위 : 간으로부터 유래됨	-
MeWo	피부	섬유모세포, 악성 흑색종, 전이 부위: 림프절로부터 유래됨	-

[0674]

[0675]

FACS 중앙 형광 로그 변화로부터 결정된 바와 같은 -, +, ++, +++의 정의: - = 변화 없음; + = 대조군 항체와 비교하여 로그 변화, 중앙값 10-100; ++ = 2 로그 변화, 중앙값 100-1,000; +++ = 3 로그 변화, 중앙값 1,000-10,000; ++++ = 4 로그 변화; 중앙값 > 10000

[0676]

\* 귀켈 박사 (튀빙겐)가 친절히 제공한 KS 유방암 세포주를 제외하고, 모든 세포주는 공공 조직 은행 예컨대 아메리칸 티슈 컬처 콜렉션 등으로부터의 것임; B.Gueckel, Cancer Cell International 2004, 4(Suppl 1):S38).

[0677]

표 26: CEACAM6 특이적 항체 9A6 mIgG1 (TPP-1744)의 결합 및 이에 따른 CEACAM6 발현에 대한 FACS에 의한 인간 암 세포주 스크리닝의 결과

[0678]

결론적으로, CEACAM6은 다양한 암 (예를 들어 결장직장암, 비소세포 폐암 (NSCLC), 소세포 폐암 (SCLC), 췌장암, 위암, 유방암 및 다발성 골수종)을 대표하는 세포주에서 발현되며, 이는 CEACAM6 면역조절 항체 및 다른 반응 조절제 (예를 들어 펩티드, 소분자, 인공 스캐폴드 결합체 등)에 의한 치료를 위한 잠재적 표적 적응증을 구성한다.

[0679]

실시예 15: 인간 및 시노몰구스 CEACAM6의 단일 도메인 1에 대한 결합

[0680]

본 발명의 항체가 인간 및 시노몰구스 CEACAM6의 단리된 단일 도메인 1에 결합할 수 있는지 여부를 시험하기 위해, SPR 실험을 실시예 1에서와 같이 수행하였다.

[0681]

시노몰구스 CEACAM6의 단일 N-말단 도메인 1 (TPP-2453)을 실시예 1에 기재된 바와 같이 TPP-1794와 유사하게 생산하였다:

명칭	단백질-ID	설명	SEQ-ID
마카카 파시쿨라리스 CEACAM6-도메인 1-His	TPP-2453	도메인 1, His에의 융합체 (이. 콜라이에서 발현됨)	SEQ-ID NO:180

[0682]

[0683]

서열식별번호: 180 (TPP-2453)

[0684]

MLTIESRPFNVAEQKEVLLLAHNLPQNTLGFNWKGERVDAKRLIVAYVIGTQQTPGPAHSGREMIYS  
NASLLIQNVNTQNDTGSYTLQAikedLVTEEATGRFVWVYPGLSGSHHHHHHHH

[0685]

인간 및 시노몰구스 CEACAM6의 재조합 단일 도메인 1에 대한 본 발명의 항체의 친화도 (1가  $K_D$ )를 실시예 1에 기재된 실험 절차와 유사하게 SPR에 의해 결정하였고, 이를 표 27에 제시한다.

시험 항체	이소형	인간 CEACAM6의 제조합 단일 도메인 1 (TPP-1794) K <sub>D</sub> [nM]	마카카 파시쿨라리스 CEACAM6의 제조합 단일 도메인 1 (TPP-2453) K <sub>D</sub> [nM]
TPP-2971	마우스 IgG1	11	5.3
TPP-3186	마우스 IgG1	15	8.7
TPP-3187	마우스 IgG1	12	6.9
TPP-3308	인간 IgG2 키메라	9.5	5.4
TPP-3310	인간 IgG2	3.7	3.4
TPP-3322	인간 IgG2 키메라	12	8.8
TPP-3323	인간 IgG2 키메라	9	6.9
TPP-3705	인간 IgG2	6.7	2.7
TPP-3707	인간 IgG2	6.4	2.4
TPP-3714	인간 IgG2	3.7	3.2
TPP-3820	인간 IgG2	5.1	5.2
TPP-3821	인간 IgG2	4.5	4.7
TPP-1745	인간 IgG1	3.3	-

[0686]

[0687]

"-": 어떠한 결합도 검출되지 않음

[0688]

표 27: SPR 분석: 1가 K<sub>D</sub> (nM 단위)

[0689]

결론적으로, 본 발명의 항체는 CEACAM6의 인간 및 시노물구스 N-말단 도메인 1 둘 다에 대등한 친화도로 결합하였다.

[0690]

실시예 16: Fab 단편 APP-1574와 복합체화된 인간 CEACAM6 단일 N-말단 도메인1의 X선 결정 구조

[0691]

TPP-3310과 관련된 Fab 단편 (APP-1574로 불림)에 결합된 인간 CEACAM6의 단일 N-말단 도메인 1 (TPP-1794; 서열식별번호: 169)의 결정 구조를 결정하였다.

[0692]

Fab 단편의 생산을 용이하게 하기 위해 TPP-3310을 인간 IgG1 변이체로서 생산하였다 (TPP-5468로 불림, 표 28 참조). TPP-5468의 파파인 절단 및 후속 정제에 의해 APP-1574를 생성하였다. 이러한 Fab 단편은 TPP-3310의 가변 도메인 (VH 및 VL)을 포함하였다 (표 28 참조).

단백질	중쇄	경쇄
TPP-5468	SEQ ID NO: 181	SEQ ID NO:182
APP-1574	SEQ ID NO: 183	SEQ ID NO: 184

[0693]

[0694]

표 28: 결정 구조 결정에 사용된 IgG 및 Fab의 아미노산 서열

[0695]

실시예 1에 상술된 바와 같이, CEACAM6 도메인 1을 이. 콜라이에서 발현시키고 재폴딩시켰다. 항체를 파파인으로 소화시켜 Fab-단편을 생성한 다음, 복합체 형성을 행하였다. 이어서 단백질 결정학을 사용하여 APP-1574 Fab에 결합된 인간 CEACAM6의 단일 N-말단 도메인 1에 대한 원자 해상도를 생성함으로써 에피토프를 규정하였다.

[0696]

단백질 생산

[0697]

인간 CEACAM6의 단일 N-말단 도메인 1 (TPP-1794; 서열식별번호: 169)을 실시예 1에 기재된 바와 같이 6x His

융합된 단백질 구축물로서 생산하였다. 단백질을 복합체 형성 전에 6.7 mg/ml로 농축시켰다.

- [0698] TPP-5468 (인간 IgG1)의 상응하는 Fab-단편은 프로테아제 파파인에 의한 절단에 의해 수득하였다. 항체 1 mg을 소화 완충제 (20 mM Na-포스페이트 pH 7.0, 10 mM EDTA, 20 mM 시스테인-HCl) 중에서 50  $\mu$ l 고정된 파파인 (써모피셔(ThermoFisher) #20341)과 혼합하고, 계속 교반하면서 37°C에서 4시간 동안 인큐베이션하였다. 고정된 파파인을 원심분리에 의해 분리하고, 생성된 Fc-단편 및 비-절단된 IgG는 맵셀렉트슈어(MabSelectSURE) (지이 헬스케어, #11-0034-89 AC) 위를 통과시켜 분리하였다. 관통물 중 Fab-단편을 추가로 슈퍼텍스 75 상에서 30 mM 트리스 완충제 pH 8.5, 150 mM NaCl 중 크기 배제 크로마토그래피를 통해 정제하고, 7.2 mg/ml로 농축시켰다.
- [0699] 복합체 형성을 위해, 정제된 Fab-단편 및 인간 CEACAM6 N-말단 도메인 1을 1 Fab 대 1.4 인간 CEACAM6 N-말단 도메인 1의 비로 4°C에서 1시간 동안 혼합하였다. 생성된 단백질 복합체를 슈퍼텍스 75 상에서 30 mM 트리스 완충제 pH 8.5, 150 mM NaCl 중 크기 배제 크로마토그래피에 의해 분리하고, 결정화 전에 추가로 21.2 mg/ml로 농축시켰다.
- [0700] 결정화 및 구조 결정
- [0701] 인간 CEACAM6의 단일 N-말단 도메인1 및 Fab 단편 APP-1574의 복합체를 21.2 mg/ml로 농축시키고, 20,000 g에서 10분 동안 원심분리하고, 결정화에 대해 스크리닝하였다. 데이터 수집을 위한 결정을 20°C에서 행잉 드롭 증기 확산에 의해 성장시켰다. 상세하게, 복합체 0.2  $\mu$ l를 100 mM 시트르산삼나트륨 pH 4.9, 19% (w/v) PEG 4000 및 10% (v/v) 이소프로판올을 함유하는 저장 용액 0.2  $\mu$ l와 혼합하였다. 이어서, 드롭을 동일한 저장 용액 80  $\mu$ l에 대해 평형화시켰다. 데이터 수집 전에, 결정을 액체 질소 중에서 급속 냉각시켰다.
- [0702] 회절 데이터를 BESSY II 싱크로트론 소스 (헬름홀츠 젠트룸 베를린)에서 빔라인 14-1에서 수집하고, XDS를 사용하여 프로세싱하였다 (Kabsch, W. XDS. Acta Cryst. D66, 125-132 (2010)). 인간 CEACAM6 단일 N-말단 도메인 1-Fab 단편 APP-1574 복합체의 데이터는 셀 치수  $a=64.7$  Å,  $b=65.2$  Å,  $c=78.6$  Å,  $\alpha=66.1^\circ$ ,  $\beta=87.2^\circ$  및  $\gamma=88.5^\circ$  를 갖는 공간군 P1에서 2.7 Å으로 프로세싱되었다. 복합체의 구조는 검색 모델로서 인간 CEACAM6 단일 N-말단 도메인1 및 Fab의 사내 구조를 사용하여, 페이저(PHASER)를 사용하여 분자 대체에 의해 해석하였다 (McCoy AJ et al., J Appl Cryst (2007). 40, 658-674). 최종 모델을 COOT에서 구축하고 (Emsley, P. et al., Acta Cryst D66, 486-501 (2010)), CCP4를 사용하여 정밀화하였다 (Winn, M. D. et al. Acta Cryst. D67, 235-242 (2011)).
- [0703] 에피토프는 Fab 단편 APP-1574 내의 임의의 원자에 대해 5 Å 내에 원자를 함유하는 인간 CEACAM6 단일 N-말단 도메인1의 잔기로서 규정되었고, 이는 CCP4 프로그램 스위트에서 NCONT에 의해 확인되었고 (Winn, M. D. et al. Acta Cryst. D67, 235-242 (2011)), 표 29에 열거되었다. 2종의 카피의 인간 CEACAM6 단일 N-말단 도메인1-Fab 단편 APP-1574 복합체가 비대칭 유닛 내에 존재하였다 (결정 내 최소 고유 유닛). 둘 다의 카피에서 공통인 그러한 항체-접촉 잔기만을 에피토프 잔기로서 열거하였다.
- [0704] 에피토프
- [0705] 인간 CEACAM6 단일 N-말단 도메인1 -Fab 단편 APP-1574 복합체의 결정 구조를 사용하여 CEACAM6 상의 Fab 단편 APP-1574의 에피토프를 확인하였다. Fab 단편 APP-1574에 의한 인간 CEACAM6 단일 N-말단 도메인1 상의 상호작용 표면은 여러 연속적이고 불연속적인 (즉, 비연속적인) 서열; 즉 표 29에 상술된 바와 같은 잔기 Pro59, Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Gly64, Val83, Ile84, Gly85, Thr86, Gln88, Thr90, Pro91, Ile125, Ser127, Asp128 및 Leu129 (서열식별번호: 179에 따른 넘버링; TPP-4639)에 의해 형성되었다.
- [0706] 매우 근접하게 직접 접촉하여 항체로부터 3.6 Å 이하로 떨어져 있는 적어도 1개의 원자를 갖는 잔기가 존재한다. 이들 잔기는 Gln60, Asn61, Arg62, Ile63, Val83, Ile84, Gly85, Thr90, Ser127, Asp128 및 Leu129이다 (서열식별번호: 179에 따른 넘버링; TPP-4639).
- [0707] 이들 잔기는 Fab 단편 APP-1574에 의해 인식되는 예시적인 3-차원 입체형태적 에피토프를 형성한다 (도 9 및 10).

인간 CEACAM6의 N-말단 도메인 1 (TPP-1794; SEQ-ID 169)		Fab APP-1574		
아미노산	SEQ-ID 169에서의 번호 (괄호는 SEQ-ID NO: 179에서의 번호)	아미노산	번호	쇄
Pro	26 (59)	Tyr	32	H
Gln	27 (60)	Tyr	32	H
Asn	28 (61)	Trp	55	H
		Asn	56	H
		Tyr	32	H
		Asn	58	H
Arg	29 (62)	Trp	55	H
		Tyr	32	H
		Gly	33	H
Ile	30 (63)	Ser	101	H
		Gly	33	H
		Trp	54	H
		Leu	102	H
		Ser	101	H
		Pro	103	H
		Trp	55	H
Gly	31 (64)	Leu	102	H

[0708]

Val	50 (83)	Ser	101	H
		Leu	102	H
		Tyr	104	H
Ile	51 (84)	Gly	33	H
		Tyr	32	H
Gly	52 (85)	Ile	34	H
		Gly	33	H
		Ser	101	H
		Tyr	32	H
		Thr	31	H
Thr	53 (86)	Ser	101	H
		Ile	34	H
		Arg	99	H
Gln	55 (88)	Tyr	49	L
Thr	57 (90)	Tyr	49	L
		Asn	53	L
Pro	58 (91)	Asn	53	L
Ile	92 (125)	Leu	102	H
Ser	94 (127)	Tyr	94	L
		Trp	54	H
		Tyr	60	H
		Trp	55	H
		Asn	56	H
		Asn	58	H
Asp	95 (128)	Tyr	94	L
		Tyr	60	H
Leu	96 (129)	Tyr	94	L
		Ser	92	L

		Ser	93	L
		Tyr	91	L
		Pro	103	H

표 29: 인간 CEACAM6의 단일 N-말단 도메인 1 및 Fab APP-1574 사이의 상호작용

CEACAM6 N-말단 도메인1 잔기는 서열식별번호: 169에서와 같이 넘버링되었다. 항체 잔기는 그의 선형 아미노산 서열 (서열식별번호: 183 및 서열식별번호: 184)에 기초하여 넘버링되고, 상응하는 쇠가 라벨링된다 (중쇄의 경우에 "H", 경쇄의 경우에 "L"). Fab 단편 APP-1574 내의 임의의 원자에 대해 5 Å 내에 적어도 1개의 원자를 갖는 것으로 본원에 제시된 인간 CEACAM6 단일 N-말단 도메인1 잔기는 잠재적인 물 매개 상호작용을 설명한다.

에피토프를 주의깊게 분석하였을 때, 인간 CEACAM6의 이소류신-63 (서열식별번호: 179에 따름)이 에피토프의 중심 부분이라는 것이 분명해진다. 이소류신 측쇄는 APP-1574와 상보적인 우수한 형상을 갖는다. 모델링은 시노물구스 CEACAM6에서 이 위치에 류신이 입체적으로 수용될 수 있고, 상호작용을 방해하지 않을 것임을 나타낸다.



이는 시노몰구스 CEACAM6 활성화에 대한 보유 결합 활성을 설명하고, 인간-시노몰구스 교차-반응성의 기초가 된다. 대조적으로, 이 위치에서 페닐알라닌은 (인간 CEACAM1, 인간 CEACAM3, 및 인간 CEACAM5에서와 같음) 입체적으로 수용될 수 없고, 결합 활성에서의 손실로 이어질 것이다. 이는 CEACAM6 선택성의 기초가 된다.

[0714] 따라서, 이소류신-63 (서열식별번호: 179에 따름)의 인식은 표적 CEACAM 사이에서 가장 유의한 "선택성 조정자"를 나타낸다. 인간 CEACAM6의 APP-1574 인식 모드는 표적 및 비-표적 사이의 주요 잔기 차이를 최적으로 이용한다. N-말단 도메인 1과의 복합체로의 TPP-1679의 Fab 단편의 구조의 이전 분석 (선택성 프로파일은 불충분함, 실시예 4 참조)은 또한 잠재적인 선택성 스위치로서 이소류신-63 (서열식별번호: 179에 따름)을 확인하였다 (테이터는 제시되지 않음). 그러나, TPP-1679에 의한 분자 인식 메카니즘이 상이하고 그에 의해 이소류신-63 (서열식별번호: 179에 따름)은 결합 부위 주변에 위치하기 때문에, 이용이 어려웠다.

[0715] 요약하면, 에피토프를 형성하는 다른 잔기에 더하여 (표 29) CEACAM6의 선택성 & 교차-반응성 결정 잔기 이소류신-63 (서열식별번호: 179에 따름)에 대한 결합을 또한 최적으로 이용하고, 게다가 이 위치에서 페닐알라닌이 아닌 류신의 수용을 허용하는 결합체는 CEACAM6 선택적일 것이지만, 동시에 인간-시노몰구스 CEACAM6 교차-반응성일 것이다.

[0716] 돌연변이유발

[0717] 결합 연구에서의 발견 및 구조적 분석의 예측을 입증하기 위해, 인간 CEACAM6의 N-말단 도메인 1의 하기 돌연변이체를 생성하였다:

단백질	단백질-ID	아미노산 서열
인간 CEACAM6- 도메인 1-His 야생형	TPP-1794; SEQ-ID NO:169	MKLT <del>I</del> ESTPF NVAEGKEVLL LAHNLPQNR <del>I</del> GYSWYKGERV DGNSLIVGYV IGTQQATPGP AYSGRETIYP NASLLIQNV QNDTGFYTLQ VIKSDLVNEE ATGQFHVYPG SGSHHHHHHH H
인간 CEACAM6- 도메인 1-His - I30L (SEQ-ID NO: 179에 따르면 I63L)	TPP-8697 SEQ-ID NO:185	MKLT <del>I</del> ESTPF NVAEGKEVLL LAHNLPQNR <del>L</del> GYSWYKGERV DGNSLIVGYV IGTQQATPGP AYSGRETIYP NASLLIQNV QNDTGFYTLQ VIKSDLVNEE ATGQFHVYPG SGSHHHHHHH H
인간 CEACAM6- 도메인 1-His - I30F (SEQ-ID NO: 179에 따르면 I63F)	TPP-8698 SEQ-ID NO:186	MKLT <del>I</del> ESTPF NVAEGKEVLL LAHNLPQNR <del>F</del> GYSWYKGERV DGNSLIVGYV IGTQQATPGP AYSGRETIYP NASLLIQNV QNDTGFYTLQ VIKSDLVNEE ATGQFHVYPG SGSHHHHHHH H

[0718]

[0719] 표 30: 돌연변이 결합 연구에 사용된 단백질의 아미노산 서열

[0720] 단백질을 실시예 1에 기재된 바와 같이 이. 콜라이에서 발현시키고, 재폴딩시키고, 정제하였다. 도메인 1 야생형 단백질 및 2종의 단일 돌연변이에 대한 비교 결합 활성을 ELISA 방법에 의해 결정하였다. PBS 중 1.5 ug/ml 단백질 용액을 384 눈크 맥시소르프 플레이트 (시그마, P6491)에 밤새 코팅하였다. 플레이트를 PBS/T로 세척하고, 스마트 블록 (칸돌 바이오사이언스 게엠베하(CANDOR Bioscience GmbH), 113125)으로 차단시켰다. 후속하여, TPP-3310, TPP-1679 및 이소형 대조군 항체의 일련의 희석물을 웰에 적용하였다. PBS/T로 세척한 후, 결합된 항체를 항 인간 IgG Fc POD (시그마, A0170) 및 10 µM 암플렉스 레드 용액 (써모, A12222)으로 검출하였다. 양성 결합 신호를 형광을 통해 검출하였다 (Ex. 535 nm / Em. 590 nm). 표 32는 TPP-3310의 경우의 도메인 1 야생형 단백질 및 이소류신 63 (서열식별번호: 179에서와 같음)의 류신 (시노몰구스에서와 같음)으로의 돌연변이에 대한 결합 활성을 제시한다. 아미노산 위치 63 (서열식별번호: 179에서와 같음)의 페닐알라닌 (인간 CEACAM1, 인간 CEACAM3 및 인간 CEACAM5에서와 같음)으로의 돌연변이는 결합 활성의 완전한 상실을 발생시켰다. CEACAM6 N-말단 도메인 1 단백질의 효율적인 재폴딩의 입증을 위한 대조군으로서, 표 31에서 시험된 모든 항원에 대해 유사한 정도로 결합하는 것이 관찰된 TPP-1679를 사용하였다 (실시예 4 참조).

	인간 CEACAM6- 도메인 1-His  야생형  TPP-1794; SEQ-ID NO:169	인간 CEACAM6- 도메인 1-His  I30L (SEQ-ID NO: 179에 따르면 I63L)  TPP-8697; SEQ-ID NO:185	인간 CEACAM6- 도메인 1-His  I30F (SEQ-ID NO: 179에 따르면 I63F)  TPP-8698; SEQ-ID NO:186
항체			
TPP-3310	+	+	-
TPP-1679	+	+	+
이소형 대조군	-	-	-

[0721]

[0722]

"+"는 결합이 검출되었음을 나타냄; "-"는 어떠한 결합도 검출되지 않았음을 나타냄

[0723]

표 31: CEACAM6 N-말단 도메인 1 돌연변이체에 대한 결합 활성.

[0724]

결론적으로, 동시에 다른 인간 파라로그에 관하여 선택적인, 참 인간 - 시노물구스 CEACAM6 교차-반응성 항체 TPP-3310은, X선 결정학으로부터 수득되고 본 발명자들의 예측을 입증하는 결과와 일치하게, 인간 CEACAM6 N-말단 도메인 1과 관련하여 I63L 치환 (서열식별번호: 179에 따름) (시노물구스 CEACAM6 잔기에 상응함)은 용인할 수 있었지만 I63F 치환 (서열식별번호: 179에 따름) (인간 파라로그 CEACAM1, CEACAM3, 및 CEACAM5에서의 상응하는 잔기)은 그렇지 않았다.

[0725]

실시에 17: CEACAM6 항체의 존재 하에서의 T 세포 매개 세포독성의 분석

[0726]

T 세포 매개 세포독성에 대한 항-CEACAM6 항체의 효과를 CEACAM6 양성 종양 세포 및 상이한 공급원으로부터 유래된 T 세포의 공동-배양을 사용하는 세포독성 실험에서 연구하였다. 이들 T 세포는 CD8<sup>+</sup> 서바이빈 T 세포 또는 체장암으로부터의 환자-유래 T 세포였다. 이들 종양 세포 사멸 실험을 위해 임피던스 기반 세포독성 검정 (엑스셀리젠스) 시스템을 사용하였다.

[0727]

서바이빈-웹티드 특이적 CD8<sup>+</sup> T 세포 클론을 실시에 11에 기재된 바와 같이 생성하고 시험관내 확장시켰다. 체장암 종양 침윤 림프구 세포주 (TIL)를 수술로부터의 종양 조직의 새로운 1차 배양으로부터 단리하였다. 간략하게, 새로운 1차 조직 물질을 작은 조각으로 절단하고, 작은 접시 내의 6000 IU/IL-2가 포함된 2% 인간 혈청 알부민, 2.5 µg/ml 푸기존, 20 µg/ml 겐타마이신, 1% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 엑스-비보-15 배지 (론자) 중에서 10-18일 동안 배양하였다. 이후 상청액으로부터 세포를 수거하고, 동결시키거나 또는 바로 "신속 확장 프로토콜" (REP)에 사용하였다. TIL의 신속 확장을 위해, 동결된 TIL을 서서히 해동시키고, 0.6\*10<sup>6</sup>개 세포/ml로 6000 IU/ml IL-2가 포함된 완전 림프구 배지 CLM RPMI-1640 (라이프 테크놀로지스 #21875034), 10% 인간 AB 혈청 (밀란 애널리티카(MILAN Analytica) #000083), 1% 페니실린/스트렙토마이신 (라이프 테크놀로지스 #15140122), 1% ml HEPES (라이프 테크놀로지스 #15630056), 0.01% β-메르캅토에탄올 [스톡 50 mM] (라이프 테크놀로지스 #31350010)) 중에서 1일 동안 배양하였다. TIL을 수거하고, G-REX-100 플라스크 (월슨 울프 (Wilson Wolf) #80500S) 내의 400 ml REP 배지 (3000 IU/ml IL-2 및 30 ng/ml OKT-3 항체 (이바이오사이언스 #16-0037-85)를 함유하는 50% AIM-V 무혈청 배지 (갑코 #12055091)와 혼합된 50% CLM) 중에서 3명의 상이한 공여자로부터의 60 Gy 방사선조사된 피더 PBMC와 1:100 비로 확장시켰다. 문헌 [Jin et al., J Immunother. 2012 Apr;35(3):283-92]에 기재된 바와 같이 세포를 배양하고 분할하였다. 14일 후에 세포를 수거하고 분취물로 동결시켰다. 공동-배양 세포독성 검정 전, TIL의 개별 분취물을 서서히 해동시키고, 0.6\*10<sup>6</sup>개 세포/ml로 6000 IU/ml IL-2를 함유하는 CLM 중에서 2일, 및 IL-2가 없는 CLM 중에서 1일 동안 배양하였다.

[0728]

종양 세포를 표준 프로토콜 및 제공자의 지침에 따라 배양하였다.

[0729]

T 세포 매개 세포독성을 임피던스 기반 세포독성 검정 (엑스셀리젠스) 시스템에서 분석하였다. 이러한 무표지 검정 시스템에서 세포독성은 약 100-150시간 (실시간)의 장시간에 걸쳐 직접적이고 연속적으로 측정된다. 유착성 종양 세포를 96-웰 E-플레이트 (E-플레이트 뷰 96 PET; 아세아 바이오사이언시스(ACEA Biosciences) #ID:H000568)의 바닥의 마이크로전극에 부착시켰고, 이는 이들 전극의 전기 임피던스를 변화시켰다. 이는 무차

원 "세포 지수"의 증가로서 모니터링되었다. 종양 세포의 부착 후 (~24시간) 항체 및 T 세포를 웰에 첨가하였고, T 세포가 세포독성 활성을 발휘하는 경우에 종양 세포의 용해 및 전극으로부터의 탈착이 발생하였다. 이러한 탈착은 웰의 임피던스를 변화시켰고, 이는 "세포 지수" 또는 T 세포 첨가의 시점으로 정규화된 "세포 지수"인 "정규화된 세포 지수"의 감소로서 측정되었다. T 세포 단독은 전극의 전기 임피던스에 영향을 미치지 않고, 따라서 오직 종양 세포의 세포용해만이 측정되었다 (Peper et al., J Immunol Methods. 2014 Mar;405:192-8).

[0730] 첫번째 실험에서 본 발명자들은 본 검정 시스템에서 관찰된 종양 세포 사멸이 T 세포 용량 의존성이고, 상이한 종양 세포:T 세포 비 및 상이한 T 세포 공급원 (서바이빈-펩티드 특이적 CD8<sup>+</sup> T 세포, 췌장암 환자로부터의 TIL)에 대해 작용한다는 것을 확립하였다.

[0731] 이어서 본 발명자들은 서바이빈 T 세포의 세포용해 효능에 대한 항-CEACAM6 항체의 효과를 연구하였다. 따라서, CEACAM6 양성 유방암 KS 또는 CEACAM6 형질감염된 결장암 HCT-116 (HCT116-hC6)을 96-웰 플레이트에 첨가하고 24시간 후 서바이빈-펩티드 특이적 T 세포를 항-CEACAM6 mAb와 함께 상이한 세포 비로 첨가하였다. 공동배양은 ~100시간 동안 이어졌다. 이들 실험에서, 본 발명자들은 항-CEACAM6 항체 TPP-3310 및 TPP-3470의 존재 하에 둘 다의 세포주에 대해 ~21%의 개선된 T 세포 의존성 세포독성을 관찰하였다. 결과는 도 11 A 및 B에 1종의 세포 비에 대해 예시적으로 디스플레이된다. 주목할 것은, 서바이빈-펩티드 특이적 CD8<sup>+</sup> T 세포 단독은 이미 45-62%의 높은 세포독성 영향을 제시하였고, 이는 대부분 아마도 배양된 T 세포의 사전활성화로 인한 것일 수 있으며 따라서 이는 배경 세포용해로 간주된다. 요약하면, 이전의 ELISA 검정에서 관찰된 IFN-감마 분비의 증가는 공동-배양 대략 24시간 내의 세포독성 효과로 해석된다. 본 발명자들은 항-CEACAM6 항체에 의한 CEACAM6 양성 종양 세포의 처리가 둘 다의 종양 세포주의 개선된 서바이빈-펩티드 특이적 CD8<sup>+</sup> T 세포 매개 사멸로 이어진다고 결론지었다.

[0732] 후속 실험에서 본 발명자들은 췌장암 환자-유래 TIL 세포의 세포용해 활성에 대한 CEACAM6 항체의 효과를 시험하였다. 따라서, CEACAM6 양성 폐암 세포주 HCC2935를 96-웰 플레이트에 첨가하고, 24시간 동안 배양하였다. 이어서, TIL을 CEACAM6 항체 (30 µg/ml) 및 이중특이적 항체 항-CD3 x 항-EPCAM IgG (0.25 ng/ml)의 존재 하에 상이한 비로 첨가하여 (Marme et al., Int J Cancer. 2002 Sep 10;101(2):183-9; Salnikov et al., J Cell Mol Med. 2009 Sep;13(9B):4023-33) HLA-비의존성 T 세포 매개 종양 세포 사멸을 가능하게 하였다. 항-CEACAM6 항체 TPP-3310 및 TPP-3470의 존재 하에 본 발명자들은 이소형 매칭 대조군 항체의 존재 하에서는 관찰되지 않았던 임피던스의 완전한 강하를 관찰하였다. 임피던스의 강하는 표적 세포주 HCC2935의 완전한 세포용해 사멸로 해석된다. 추가의 실험에서 CEACAM6 항체 TPP-3310의 효과는 용량 의존성임을 입증할 수 있었고, 0.62-0.21 µg/ml의 IC<sub>50</sub> 값이 결정되었다. 도 12는 TIL-12에 대한 예시적인 결과를 제시한다.

[0733] 요약하면 이들 실험은 본 발명의 CEACAM6 항체가 면역억제 수용체 CEACAM6을 효과적으로 차단하고, CEACAM6 양성 종양 세포에 대한 모델 T 세포 뿐만 아니라 환자-유래 종양 침윤 림프구의 세포독성 효능을 개선시키는 잠재력을 갖는다는 것을 제시한다.

[0734] 서열의 표

"TPP ID"	"서열 명칭"	"서열 영역"	"서열 유형"	"SEQ ID"
TPP-1173	h16C3-hlgG1	중쇄	PRT	SEQ ID NO:1
TPP-1173	h16C3-hlgG1	경쇄	PRT	SEQ ID NO:2
TPP-2971	792.15H12C9	VH	PRT	SEQ ID NO:3
TPP-2971	792.15H12C9	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:4
TPP-2971	792.15H12C9	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:5
TPP-2971	792.15H12C9	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:6
TPP-2971	792.15H12C9	VL	PRT	SEQ ID NO:7
TPP-2971	792.15H12C9	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:8
TPP-2971	792.15H12C9	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:9
TPP-2971	792.15H12C9	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:10
TPP-3186	792.11G2D10	VH	PRT	SEQ ID NO:13
TPP-3186	792.11G2D10	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:14
TPP-3186	792.11G2D10	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:15
TPP-3186	792.11G2D10	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:16
TPP-3186	792.11G2D10	VL	PRT	SEQ ID NO:17
TPP-3186	792.11G2D10	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:18
TPP-3186	792.11G2D10	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:19
TPP-3186	792.11G2D10	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:20
TPP-3187	792.15C4F4	VH	PRT	SEQ ID NO:23
TPP-3187	792.15C4F4	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:24
TPP-3187	792.15C4F4	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:25
TPP-3187	792.15C4F4	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:26
TPP-3187	792.15C4F4	VL	PRT	SEQ ID NO:27
TPP-3187	792.15C4F4	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:28
TPP-3187	792.15C4F4	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:29
TPP-3187	792.15C4F4	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:30
TPP-3308	TPP-2971X1-hlgG2카파	VH	PRT	SEQ ID NO:33
TPP-3308	TPP-2971X1-hlgG2카파	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:34
TPP-3308	TPP-2971X1-hlgG2카파	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:35
TPP-3308	TPP-2971X1-hlgG2카파	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:36
TPP-3308	TPP-2971X1-hlgG2카파	VL	PRT	SEQ ID NO:37
TPP-3308	TPP-2971X1-hlgG2카파	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:38
TPP-3308	TPP-2971X1-hlgG2카파	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:39
TPP-3308	TPP-2971X1-hlgG2카파	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:40
TPP-3308	TPP-2971X1-hlgG2카파	VH	DNA	SEQ ID NO:41
TPP-3308	TPP-2971X1-hlgG2카파	VL	DNA	SEQ ID NO:42

[0735]

"TPP ID"	"서열 명칭"	"서열 영역"	"서열 유형"	"SEQ ID"
	hlgG2카파			
TPP-3308	TPP-2971X1-hlgG2카파	중쇄	PRT	SEQ ID NO:43
TPP-3308	TPP-2971X1-hlgG2카파	경쇄	PRT	SEQ ID NO:44
TPP-3308	TPP-2971X1-hlgG2카파	중쇄	DNA	SEQ ID NO:45
TPP-3308	TPP-2971X1-hlgG2카파	경쇄	DNA	SEQ ID NO:46
TPP-3310	TPP-2971HU1-hlgG2카파	VH	PRT	SEQ ID NO:47
TPP-3310	TPP-2971HU1-hlgG2카파	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:48
TPP-3310	TPP-2971HU1-hlgG2카파	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:49
TPP-3310	TPP-2971HU1-hlgG2카파	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:50
TPP-3310	TPP-2971HU1-hlgG2카파	VL	PRT	SEQ ID NO:51
TPP-3310	TPP-2971HU1-hlgG2카파	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:52
TPP-3310	TPP-2971HU1-hlgG2카파	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:53
TPP-3310	TPP-2971HU1-hlgG2카파	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:54
TPP-3310	TPP-2971HU1-hlgG2카파	VH	DNA	SEQ ID NO:55
TPP-3310	TPP-2971HU1-hlgG2카파	VL	DNA	SEQ ID NO:56
TPP-3310	TPP-2971HU1-hlgG2카파	중쇄	PRT	SEQ ID NO:57
TPP-3310	TPP-2971HU1-hlgG2카파	경쇄	PRT	SEQ ID NO:58
TPP-3310	TPP-2971HU1-hlgG2카파	중쇄	DNA	SEQ ID NO:59
TPP-3310	TPP-2971HU1-hlgG2카파	경쇄	DNA	SEQ ID NO:60
TPP-3322	TPP-3186X1-hlgG2	VH	PRT	SEQ ID NO:61
TPP-3322	TPP-3186X1-hlgG2	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:62
TPP-3322	TPP-3186X1-hlgG2	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:63
TPP-3322	TPP-3186X1-hlgG2	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:64
TPP-3322	TPP-3186X1-hlgG2	VL	PRT	SEQ ID NO:65
TPP-3322	TPP-3186X1-hlgG2	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:66
TPP-3322	TPP-3186X1-hlgG2	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:67
TPP-3322	TPP-3186X1-hlgG2	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:68
TPP-3322	TPP-3186X1-hlgG2	VH	DNA	SEQ ID NO:69
TPP-3322	TPP-3186X1-hlgG2	VL	DNA	SEQ ID NO:70
TPP-3322	TPP-3186X1-hlgG2	중쇄	PRT	SEQ ID NO:71
TPP-3322	TPP-3186X1-hlgG2	경쇄	PRT	SEQ ID NO:72

[0736]



"TPP ID"	"서열 명칭"	"서열 영역"	"서열 유형"	"SEQ ID"
TPP-3322	TPP-3186X1-hlgG2	중쇄	DNA	SEQ ID NO:73
TPP-3322	TPP-3186X1-hlgG2	경쇄	DNA	SEQ ID NO:74
TPP-3323	TPP-3187X1-hlgG2	VH	PRT	SEQ ID NO:75
TPP-3323	TPP-3187X1-hlgG2	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:76
TPP-3323	TPP-3187X1-hlgG2	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:77
TPP-3323	TPP-3187X1-hlgG2	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:78
TPP-3323	TPP-3187X1-hlgG2	VL	PRT	SEQ ID NO:79
TPP-3323	TPP-3187X1-hlgG2	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:80
TPP-3323	TPP-3187X1-hlgG2	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:81
TPP-3323	TPP-3187X1-hlgG2	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:82
TPP-3323	TPP-3187X1-hlgG2	VH	DNA	SEQ ID NO:83
TPP-3323	TPP-3187X1-hlgG2	VL	DNA	SEQ ID NO:84
TPP-3323	TPP-3187X1-hlgG2	중쇄	PRT	SEQ ID NO:85
TPP-3323	TPP-3187X1-hlgG2	경쇄	PRT	SEQ ID NO:86
TPP-3323	TPP-3187X1-hlgG2	중쇄	DNA	SEQ ID NO:87
TPP-3323	TPP-3187X1-hlgG2	경쇄	DNA	SEQ ID NO:88
TPP-3688	h16C3-hlgG2카파	중쇄	PRT	SEQ ID NO:89
TPP-3688	h16C3-hlgG2카파	경쇄	PRT	SEQ ID NO:90
TPP-3705	090E-M007-A09-Mat1-hlgG2-hlgG2카파	VH	PRT	SEQ ID NO:91
TPP-3705	090E-M007-A09-Mat1-hlgG2-hlgG2카파	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:92
TPP-3705	090E-M007-A09-Mat1-hlgG2-hlgG2카파	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:93
TPP-3705	090E-M007-A09-Mat1-hlgG2-hlgG2카파	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:94
TPP-3705	090E-M007-A09-Mat1-hlgG2-hlgG2카파	VL	PRT	SEQ ID NO:95
TPP-3705	090E-M007-A09-Mat1-hlgG2-hlgG2카파	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:96
TPP-3705	090E-M007-A09-Mat1-hlgG2-hlgG2카파	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:97
TPP-3705	090E-M007-A09-Mat1-hlgG2-hlgG2카파	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:98
TPP-3705	090E-M007-A09-Mat1-hlgG2-hlgG2카파	VH	DNA	SEQ ID NO:99
TPP-3705	090E-M007-A09-Mat1-hlgG2-hlgG2카파	VL	DNA	SEQ ID NO:100
TPP-3705	090E-M007-A09-Mat1-hlgG2-	중쇄	PRT	SEQ ID NO:101

[0737]

"TPP ID"	"서열 명칭"	"서열 영역"	"서열 유형"	"SEQ ID"
	hlgG2카파			
TPP-3705	090E-M007-A09-Mat1-hlgG2-hlgG2카파	경쇄	PRT	SEQ ID NO:102
TPP-3705	090E-M007-A09-Mat1-hlgG2-hlgG2카파	중쇄	DNA	SEQ ID NO:103
TPP-3705	090E-M007-A09-Mat1-hlgG2-hlgG2카파	경쇄	DNA	SEQ ID NO:104
TPP-3707	090E-M007-A09-Mat2-hlgG2-hlgG2카파	VH	PRT	SEQ ID NO:105
TPP-3707	090E-M007-A09-Mat2-hlgG2-hlgG2카파	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:106
TPP-3707	090E-M007-A09-Mat2-hlgG2-hlgG2카파	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:107
TPP-3707	090E-M007-A09-Mat2-hlgG2-hlgG2카파	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:108
TPP-3707	090E-M007-A09-Mat2-hlgG2-hlgG2카파	VL	PRT	SEQ ID NO:109
TPP-3707	090E-M007-A09-Mat2-hlgG2-hlgG2카파	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:110
TPP-3707	090E-M007-A09-Mat2-hlgG2-hlgG2카파	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:111
TPP-3707	090E-M007-A09-Mat2-hlgG2-hlgG2카파	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:112
TPP-3707	090E-M007-A09-Mat2-hlgG2-hlgG2카파	VH	DNA	SEQ ID NO:113
TPP-3707	090E-M007-A09-Mat2-hlgG2-hlgG2카파	VL	DNA	SEQ ID NO:114
TPP-3707	090E-M007-A09-Mat2-hlgG2-hlgG2카파	중쇄	PRT	SEQ ID NO:115
TPP-3707	090E-M007-A09-Mat2-hlgG2-hlgG2카파	경쇄	PRT	SEQ ID NO:116
TPP-3707	090E-M007-A09-Mat2-hlgG2-hlgG2카파	중쇄	DNA	SEQ ID NO:117
TPP-3707	090E-M007-A09-Mat2-hlgG2-hlgG2카파	경쇄	DNA	SEQ ID NO:118
TPP-3714	TPP-2971HU2-	VH	PRT	SEQ ID NO:119

[0738]

"TPP ID"	"서열 명칭"	"서열 영역"	"서열 유형"	"SEQ ID"
	hlgG2카파			
TPP-3714	TPP-2971HU2-hlgG2카파	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:120
TPP-3714	TPP-2971HU2-hlgG2카파	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:121
TPP-3714	TPP-2971HU2-hlgG2카파	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:122
TPP-3714	TPP-2971HU2-hlgG2카파	VL	PRT	SEQ ID NO:123
TPP-3714	TPP-2971HU2-hlgG2카파	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:124
TPP-3714	TPP-2971HU2-hlgG2카파	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:125
TPP-3714	TPP-2971HU2-hlgG2카파	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:126
TPP-3714	TPP-2971HU2-hlgG2카파	VH	DNA	SEQ ID NO:127
TPP-3714	TPP-2971HU2-hlgG2카파	VL	DNA	SEQ ID NO:128
TPP-3714	TPP-2971HU2-hlgG2카파	중쇄	PRT	SEQ ID NO:129
TPP-3714	TPP-2971HU2-hlgG2카파	경쇄	PRT	SEQ ID NO:130
TPP-3714	TPP-2971HU2-hlgG2카파	중쇄	DNA	SEQ ID NO:131
TPP-3714	TPP-2971HU2-hlgG2카파	경쇄	DNA	SEQ ID NO:132
TPP-3820	3187HU1-hlgG2카파	VH	PRT	SEQ ID NO:133
TPP-3820	3187HU1-hlgG2카파	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:134
TPP-3820	3187HU1-hlgG2카파	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:135
TPP-3820	3187HU1-hlgG2카파	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:136
TPP-3820	3187HU1-hlgG2카파	VL	PRT	SEQ ID NO:137
TPP-3820	3187HU1-hlgG2카파	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:138
TPP-3820	3187HU1-hlgG2카파	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:139
TPP-3820	3187HU1-hlgG2카파	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:140
TPP-3820	3187HU1-hlgG2카파	VH	DNA	SEQ ID NO:141
TPP-3820	3187HU1-hlgG2카파	VL	DNA	SEQ ID NO:142
TPP-3820	3187HU1-hlgG2카파	중쇄	PRT	SEQ ID NO:143
TPP-3820	3187HU1-hlgG2카파	경쇄	PRT	SEQ ID NO:144

[0739]

"TPP ID"	"서열 명칭"	"서열 영역"	"서열 유형"	"SEQ ID"
	hlgG2카파			
TPP-3820	3187HU1-hlgG2카파	중쇄	DNA	SEQ ID NO:145
TPP-3820	3187HU1-hlgG2카파	경쇄	DNA	SEQ ID NO:146
TPP-3821	3187HU2-hlgG2카파	VH	PRT	SEQ ID NO:147
TPP-3821	3187HU2-hlgG2카파	HCDR1	PRT	SEQ ID NO:148
TPP-3821	3187HU2-hlgG2카파	HCDR2	PRT	SEQ ID NO:149
TPP-3821	3187HU2-hlgG2카파	HCDR3	PRT	SEQ ID NO:150
TPP-3821	3187HU2-hlgG2카파	VL	PRT	SEQ ID NO:151
TPP-3821	3187HU2-hlgG2카파	LCDR1	PRT	SEQ ID NO:152
TPP-3821	3187HU2-hlgG2카파	LCDR2	PRT	SEQ ID NO:153
TPP-3821	3187HU2-hlgG2카파	LCDR3	PRT	SEQ ID NO:154
TPP-3821	3187HU2-hlgG2카파	VH	DNA	SEQ ID NO:155
TPP-3821	3187HU2-hlgG2카파	VL	DNA	SEQ ID NO:156
TPP-3821	3187HU2-hlgG2카파	중쇄	PRT	SEQ ID NO:157
TPP-3821	3187HU2-hlgG2카파	경쇄	PRT	SEQ ID NO:158
TPP-3821	3187HU2-hlgG2카파	중쇄	DNA	SEQ ID NO:159
TPP-3821	3187HU2-hlgG2카파	경쇄	DNA	SEQ ID NO:160
TPP-1306	마카카 몰라타 CEACAM6-Xa-Fc-His	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:161
TPP-1436	Ceacam6	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:162
TPP-1437	Ceacam1	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:163
TPP-1438	Ceacam5	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:164
TPP-1790	hCeacam6-WT-Fc-6xHis	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:165
TPP-1791	hCeacam6-Dom1-MacMul-Xa-Fc-His	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:166
TPP-1792	hCeacam6-Dom2-MacMul-Xa-Fc-His	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:167
TPP-1793	hCeacam6-Dom3-MacMul-Xa-Fc-His	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:168
TPP-1794	hCeacam6-Dom1-8xHis (이.콜라이)	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:169
TPP-2443	시노 CEACAM-6-	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:170

[0740]

"TPP ID"	"서열 명칭"	"서열 영역"	"서열 유형"	"SEQ ID"
	Xa-Fc-His			
TPP-2452	시노물구스 Ceacam6-Dom1- Xa-Fc-His	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:171
TPP-2755	인간 CEACAM3	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:172
TPP-4185	CEACAM1	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:173
TPP-4186	CEACAM19	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:174
TPP-4187	CEACAM3	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:175
TPP-4188	CEACAM5	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:176
TPP-4189	CEACAM6_macfa	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:177
TPP-4190	CEACAM8	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:178
TPP-4639	CEACAM6	쇄 1	PRT	SEQ ID NO:179
TPP-2453	마카카 파시쿨라리스 CEACAM6-도메인 1-His	쇄 1	PRT	SEQ-ID NO:180
TPP-5468	TPP-2971HU1- hlgG1카파	중쇄	PRT	SEQ-ID NO:181
TPP-5468	TPP-2971HU1- hlgG1카파	경쇄	PRT	SEQ-ID NO:182
APP-1574	TPP-5468의 파파인-결단된 Fab 단편	중쇄	PRT	SEQ-ID NO:183
APP-1574	TPP-5468의 파파인-결단된 Fab 단편	경쇄	PRT	SEQ-ID NO:184
TPP-8697	인간 CEACAM6- 도메인 1-His - I30L	쇄 1	PRT	SEQ-ID NO:185
TPP-8698	인간 CEACAM6- 도메인 1-His - I30F	쇄 1	PRT	SEQ-ID NO:186

[0741]

[0742]

표 32: 단백질 (PRT) 및 핵산 (DNA)에 대한, TPP-ID에 대한 SEQ ID NO와 연관 서열 특색 (항체의 중쇄 및 경쇄, 가변 영역, 상보성 결정 영역 (CDR))의 상관관계



도면

도면1

원자	CEACAM6	KLTIESTPFNVAEGKEVLLLAHNPQNRIGYSWKGERVDGNSLIVGYIGTQATPGPAYSGRETIY	68
원자	CEACAM6	QLTIESRPFNVAEGKEVLLLAHNPQNTLGFNWKGERVDAKRLIVAYVIGTQATPGPAHSGREMIY	68
원자	CEACAM5	KLTIESTPFNVAEGKEVLLLAHNPQHLFGYSWKGERVDGNRQIGYVIGTQATPGPAYSGRETIY	68
원자	CEACAM1	QLTIESTMPFNVAEGKEVLLLAHNPQHLFGYSWKGERVDGNRQIGYVIGTQATPGPAYSGRETIY	68
원자	CEACAM3	KLTIESTMPLSVAEGKEVLLVHNLPQHLFGYSWKGERVDGNSLIVGYVIGTQATPGAAYSGRETIY	68
원자	CEACAM6	PNASLLIQNVIQNDIGFYTLQVIKSDLVNEEATGQFHVYPELPKPSISSNSNPVEDKDAVAFICEPE	136
원자	CEACAM6	SNASLLIQNVIQNDIGSYTLQAIKEDLVTEEATGRFWYPELPKPYITSNSNPVEDKDAVDFICEPD	136
원자	CEACAM5	PNASLLIQNIQNDIGFYTLHVIKSDLVNEEATGQFRVYPELPKPSISSNSKPVEDKDAVAFICEPE	136
원자	CEACAM1	PNASLLIQNVIQNDIGFYTLQVIKSDLVNEEATGQFHVYPELPKPSISSNSNPVEDKDAVAFICEPE	136
원자	CEACAM3	INASLLIQNVIQNDIGFYTLQVIKSDLVNEEATGQFHVYPEL	110
원자	CEACAM6	VQNTTYLWVWNGQSLPVSRLQLSNGNMTLLSVKRNDAAGSYECEIQNPASANRSDPYTLNVL YGPD	204
원자	CEACAM6	IHSITYLWVWNDQSLPVSRLQLSNGNRITLLSVKRNDAAGYECIQNPVSANLSDPYTLNVL YGPD	204
원자	CEACAM5	TQDATYLWVWNNQSLPVSRLQLSNGNRITLLFNVTRNDTASYKCEIQNPVSARRSDPYTLNVL YGPD	204
원자	CEACAM1	TQDITYLWVWNNQSLPVSRLQLSNGNRITLLSVTRNDTGPECEIQNPVSANRSDPYTLNVL YGPD	204
원자	CEACAM3	APGLPVG	124
원자	CEACAM3	AVAG	124
원자	CEACAM6	GPTISPSKANYRPGENLNSCHAASNPAQYSWFINGTQASTQELFIPNITVNNSGSYMCGAHNSAT	272
원자	CEACAM6	VPTISPSNSNYRPGENLNSCHAASNPTAQYSWFVNGTFQASTQELFIPNITVNNSGSYMCGAYNSAT	272
원자	CEACAM5	APTISPLNITSYRSGENLNSCHAASNPAQYSWFVNGTFQASTQELFIPNITVNNSGSYTCAHNSDT	272
원자	CEACAM1	TPTISPSDITYRPGANLSLSCYAASNPAQYSWLINGTFQASTQELFIPNITVNNSGSYTCHANNSV	272
원자	CEACAM3		124
원자	CEACAM6	GLNRTIVMTIVSG	286
원자	CEACAM6	GLNRTIVMMITVSG	286
원자	CEACAM5	GLNRTIVTITIVYAEPPKPFITSNSNPVEDEDAVALTCEPQNTTYLWVWNNQSLPVSRLQL	337
원자	CEACAM1	GCNRTIVKTIIVTELSPVYAKPQIKASKTIVTGDKDSVNLTCSTNDTGISIRWFFKNQSLPSSERMK	340
원자	CEACAM3		124
원자	CEACAM6		286
원자	CEACAM6		286
원자	CEACAM5	ISNDNRITLLSVTRNDVGPYECIQNKLSVDHSDPYTLNVL YGPD	383
원자	CEACAM1	ISQGNITLISINPVKREDAGTYWCEVFNPISKNGSDPIMLNVNYNALPQENGLSPG	394
원자	CEACAM3		124

도면2

>TPP-2971\_VL

DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITCKASQNVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASNRYT  
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISNMQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTKLELK

>TPP-2971\_VH

QVTLKESGPGILQPSQTLTLTCSFSGFSLSTYGIGVGWIRQPSGKDLEWLAHIWWND  
NKYYNTALKSRLTISKDTSNQVFLKIASVDTADTATYYCARISLPYFDYWGQGTTLTV  
SS

>TPP-3187\_VL

DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITCKASQNVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASNRYT  
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISNMQSEDLADYFCQQYNNYPLTFGAGTKLELK

>TPP-3187\_VH

QVTLKESGPGILQPSQTLTLTCSFSGFSLSTYGIGVGWIRQPSGKGLEWLAHIWWND  
NKYYNTALKSRLTISKDTSNQVFLKIASVDTADTATYYCARISLPYFDYWGQGTTLTV  
SS

도면3

>TPP-3310\_VL

DIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASNRYTG  
VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSYPLTFGGGTKVEIK

>TPP-3310\_VH

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTYIGIGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWND  
NKYYSTSLKTRLTISKDTSKNQVLTMTNMDPVDATYYCARISLPYFDYWGQGTLT  
VSS

>TPP-3714\_VL

DIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASNRYTG  
VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSYPLTFGGGTKVEIK

>TPP-3714\_VH

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTYIGIGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWND  
NKYYSTSLKTRLTISKDTSKNQVLTMTNMDPVDATYYCARISLPYFDYWGQGTLV  
VSS

도면4

>TPP-3820\_VL

DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASNRYTG  
VPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQYNNYPLTFGGGTKVEIK

>TPP-3820\_VH

QVTLRESGPALVKPTQTLTCTFSGFSLTTYGIGVGWIRQPPGKGLEWLAHIWWND  
NKYYSTSLKTRLTISKDTSKNQVLTMTNMDPVDATYYCARSLPYFDYWGQGLVT  
VSS

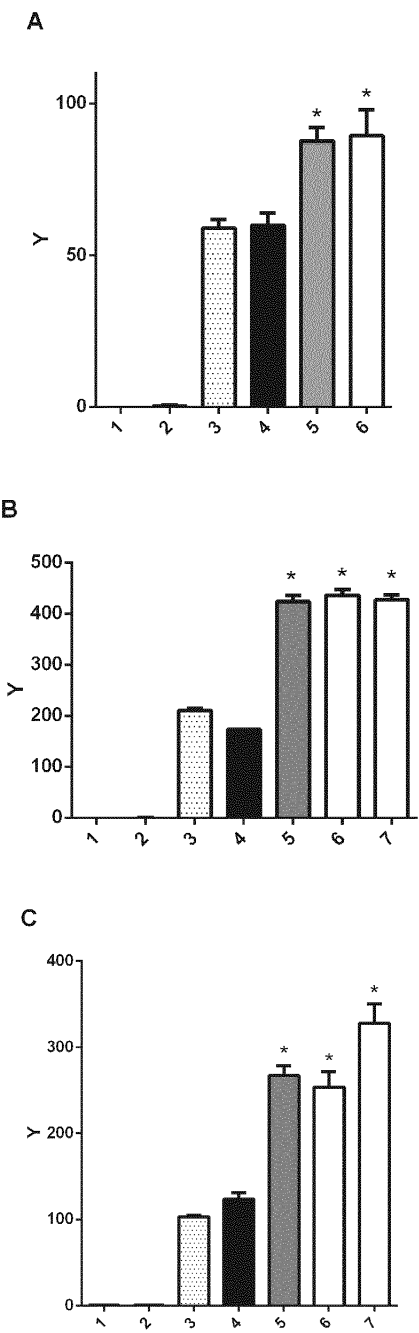
>TPP-3821\_VL

DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASNRYTG  
VPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQYNNYPLTFGGGTKVEIK

>TPP-3821\_VH

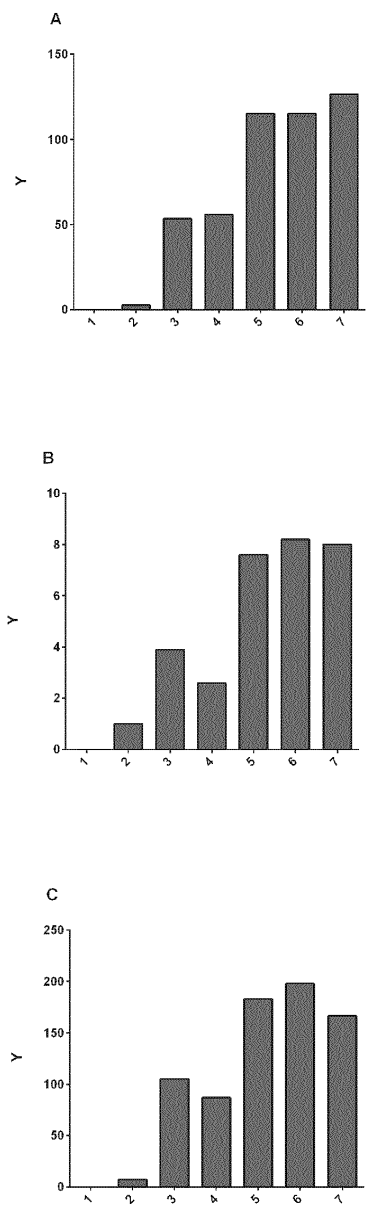
QVTLRESGPALVKPTQTLTCTFSGFSLTTYGIGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWND  
NKYYSTSLKTRLTISKDTSKNQVLTMTNMDPVDATYYCARSLPYFDYWGQGLVT  
VSS

도면5

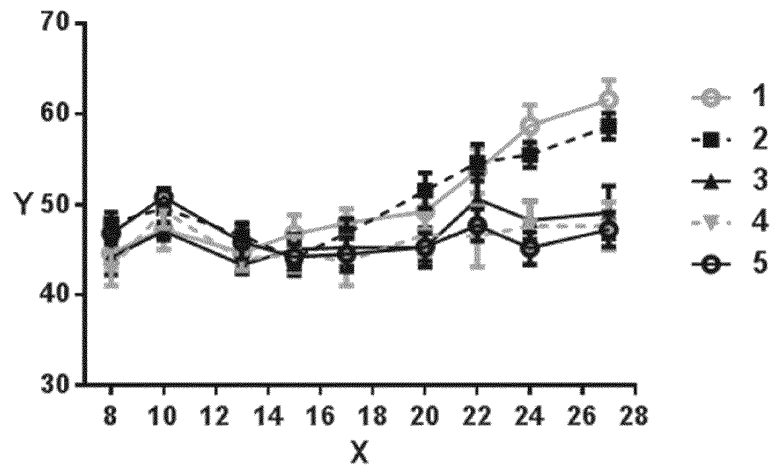




도면6



도면7



## 도면8a

## &gt;TPP-2971 VH (PRT)

QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLSTYGIGVGWIRQPSGKDLEWLAHIWWDNKYYNTALKSRLTISKDTSNQV  
 |-----| |-----HCDR2-----|  
 HCDR1

FLKIASVDTADTATYYCARISLPYFDYWGQGTTLTVSS  
 |-----|  
 HCDR3

## &gt;TPP-2971 VL (PRT)

DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSIICKASQNVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNMQS  
 |--LCDR1--| |-----|  
 LCDR2

EDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTKLELK  
 |-LCDR3-|

## &gt;TPP-3186 VH (PRT)

QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLSTYGIGVGCIRQPSGKGLEWLAHIWWDNKYYNTALKSRLTISKDTSNQV  
 |-----| |-----HCDR2-----|  
 HCDR1

FLKIASVDTADTATYYCARISLPYFDYWGQGTTLTVSS  
 |-----|  
 HCDR3

## &gt;TPP-3186 VL (PRT)

DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSIICKASQNVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFTTISNMQS  
 |--LCDR1--| |-----|  
 LCDR2

EDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTKLELK  
 |-LCDR3-|

## &gt;TPP-3187 VH (PRT)

QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLSTYGIGVGWIRQPSGKGLEWLAHIWWDNKYYNTALKSRLTISKDTSNQV  
 |-----| |-----HCDR2-----|  
 HCDR1

FLKIASVDTADTATYYCARISLPYFDYWGQGTTLTVSS  
 |-----|  
 HCDR3

## &gt;TPP-3187 VL (PRT)

DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSIICKASQNVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNMQS  
 |--LCDR1--| |-----|  
 LCDR2

EDLADYFCQQYNNYPLTFGAGTKLELK  
 |-LCDR3-|

## &gt;TPP-3308 VH (PRT)

QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLSTYGIGVGWIRQPSGKDLEWLAHIWWDNKYYNTALKSRLTISKDTSNQV  
 |-----| |-----HCDR2-----|  
 HCDR1

FLKIASVDTADTATYYCARISLPYFDYWGQGTTLTVSS  
 |-----|  
 HCDR3

## &gt;TPP-3308 VL (PRT)

DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSIICKASQNVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNMQS

도면 8b

```

      |--LCDR1--|      |-----|
                        LCDR2

EDLADYFCQQYSSYPITFGACTKLELK
      |~LCDR3~|

>TPP-3308 중쇄 (PRT)
QVTLKESGPGILQPSQTLSTLTCSEFSGFSLSTYGIGVGWIRQPSGKDLEWLAHIWWDNKYYNTALKSRLTISKDTSNNQV
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
      |-----|      |-----|
      HCDR1      HCDR2

FLKIASVDTADTATYYCARISLPYFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
      |-----|
      HCDR3

SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLF

PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDNLNGKEYKCKV

SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGS

FFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNYHTQKSLSLSPG

>TPP-3308 경쇄 (PRT)
DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSIITCKASQNVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNMQS
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
      |--LCDR1--|      |-----|
                        LCDR2

EDLADYFCQQYSSYPITFGAGTKLELKRITVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
      |~LCDR3~|

ESVTEQDSKSDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

>TPP-3308 중쇄 (DNA)
CAGGTCACACTGAAAGAGAGCGGCCCTGGCATCCTGCAGCCCAGCCAGACCCCTGAGCCTGACCTGCAGCTTCAGCGGCTT
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
CAGCCTGAGCACCTACGGCATCGGCGTGGGCTGGATCAGACAGCCAGCGGCAAGGACCTGGAATGGCTGGCCACATCT
-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
GGTGAACGACAACAAGTACTACAACCGCCCTGAAGTCCCGGCTGACCATCAGCAAGGACACCAGCAACAACAGGTG
-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
TTCCCTGAAGATCGCCAGCGTGGACACCGCCGATACCGCCACCTACTACTGCGCCCGGATCAGCCTGCCCTACTTCGACTA
-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
CTGGGGCCAGGGCACACCCTGACCGTGTCTCAGCCAGCAACAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTTGTAGCA
-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
GAAGCACCAGCGAGTCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGAAC
TCTGGCGCTCTGACAAGCGCGTGCACACCTTCCAGCCGTGCTGAGAGCAGCGGCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCTGT

```

도면8c

GACAGTGCCAGCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA  
AGACCGTGGAACGGAAGTGTGCGTGGAATGCCCCCTTGTCTGCCCCCTCCAGTGGCTGGCCCTTCCGTGTTCTGTTC  
CCCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAGGA  
CCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCAACAAGCCCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCA  
ACAGCACCTTCCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGCAAGGTG  
TCCAACAAGGGCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGACCAAGGCCAGCCCGCGAGCCCCAGGTGTACAC  
ACTGCTTCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATA  
TCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAACCCCCCATGCTGGACAGCGACGGCTCA  
TTCTTCGTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTGAGCTGCAGCGTGATGCACGA  
GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAACTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC

>TPP-3308 경쇄 (DNA)

GACATCGTGATGACCCAGAGCCAGAAATTCATGAGCACCGGTGGGCGACCGGGTGTCCATCACATGCAAGCCAGCCA  
|-----  
GAACGTGGGCACCGCGTGGCTGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGAGCCCCAAGCTGCTGATCTACAGCGCCAGCAACC  
-----V  
GGTACACCGCGGTGCCGACAGATTTCAGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCTGACCATCAGCAACATGCAGAGC  
L-----  
GAGGACCTGGCCGACTACTTCTGCCAGCAGTACAGCAGCTACCCCTGACCTTCGGAGCCGGCACCAAGCTGGAAGTAA  
-----  
ACGAACCGTGGCGGTCCACGCGTTCATCTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTGCTGT  
|  
GCCTGCTGAACAACTTCTACCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAG  
GAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGA  
GAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACGGGGCGAGT  
GT

>TPP-3310 VH (PRT)

QVTLRESGPALVKPTQTLLTCTFSGFSLSTYIGIGVWIRQPPGKALEWLAHIWNNKNKYSTSLKTRLTISKDTSKNQV  
|-----| |-----HCDR2-----|  
HCDR1  
VLTMINMDFVDTATYYCARISLPYFDYWGGQTTLTVSS  
|-----|  
HCDR3

>TPP-3310 VL (PRT)

DIQLTQSPSFLSASVGDRTVITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASNRYTGVPSPRFGSGSGTEFTLTISLQP  
|--LCDR1--| |-----|  
LCDR2



도면8d

```

EDFATYYCQQYSSYPLTFGGGTKVEIK
|-----L-CDR3-----|

>TPP-3310 중쇄 (PRT)
QVTLRESGPALVKPTQTLLTCTFSGFSLSTYIGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDNKYYSTSLKTRLTISKDTSKNQV
|-----L-CDR1-----|-----L-CDR2-----|-----L-CDR3-----|
VLTMTNMDPVDATATYYCARISLPYFDYWGQCTTLTVSSASTKGPSVFPLAFCRSRSTSESTAALGCLVKDYFPEFVTVSWN
-----L-CDR1-----|
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVFSSNFGTQTYTCNVDPKPSNITKVDKTVKCCVECPFCPPAPFVAGPSVFLF

PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDNLNGKEYKCKV

SNKGLPAPIEKTIKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGDS

FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

>TPP-3310 경쇄 (PRT)
DIQLTQSPSFLSASVGDVVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASNRYTGVPFRFSGSGSGTEFTLTISLQNP
|-----L-CDR1-----|-----L-CDR2-----|-----L-CDR3-----|
EDFATYYCQQYSSYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
-----L-CDR1-----|-----L-CDR2-----|-----L-CDR3-----|
ESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEHKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

>TPP-3310 중쇄 (DNA)
CAAGTGACCCCTGAGAGAGTCCGGCCCTGCCCTCGTGAAGCCTACCCAGACCCCTGACACTGACCTGCACCTTCTCCGGCTT
|-----L-CDR1-----|-----L-CDR2-----|-----L-CDR3-----|
CTCCCTGTCCACCTACGGCATCGGCGTGGGCTGGATCAGACAGCCTCCTGGCAAGGCCCTGGAATGGCTGGCTCACATCT
-----L-CDR1-----|-----L-CDR2-----|-----L-CDR3-----|
GGTGGAAACGACAAAGTACTACTCCACCTCCCTGAAAACCCGGCTGACCATCTCCAAGGACACCTCCAAGAACCAGGTG
-----L-CDR1-----|-----L-CDR2-----|-----L-CDR3-----|
GTGCTGACCATGACCAACATGGACCCCGTGGACACCGCCACTACTGCGCCAGAACTCTCCCTGCCCTACTTCGACTA
-----L-CDR1-----|-----L-CDR2-----|-----L-CDR3-----|
CTGGGGCCAGGGCACCACACTGACCGTCAGCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCTTGCTCCC
-----L-CDR1-----|-----L-CDR2-----|-----L-CDR3-----|
GGTCCACCTCTGACTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTGAAAGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAAAC
TCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGTCCCTCCGGCCCTGTACTCCCTGTCTCCGTGGT
GACAGTCCCTCTCCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGTAACGTGGACCAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACA

```

도면8e

AGACCGTGGAAACGGAAGTGCTGCGTGAATGCCACCCCTGTCTGTCCACCTGTGGTGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTTC  
CCCCCAAAGCCCAAGGACACCCCTGATGATCTCCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCACGAGGA  
CCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCAACAAGCCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCA  
ACTCCACCTTCCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGCAAGGTC  
TCCAACAAGGGCGCTGCCTGCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGACCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAGGTGTACAC  
ACTGCCCCCAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGCTTCTAOCCTCCGACA  
TTGCGGTGAATGGGAGTCCAACGGACAGCCTGAGAACAACACAGAACACCCCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCA  
TTCTTCTGTACTCCAAGTGCAGTGGACAAGTCCCGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTGCTCCGTGATGCACGA  
GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGC

>TPP-3310 경쇄 (DNA)

GATATCCAGCTGACCCAGTCCCCAGCTTCTGTCTGCTGCTGCTGGGCGACAGAGTGACCATCACATGCAAGGCCTCCCA  
|-----|  
GAACGTGGGCACCGCCGTGGCTTGATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCAAGCTGCTGATCTACTCCGCCTCCAACC  
-----V  
GGTACACCGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCC  
L-----|  
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTCCTCCTACCCCTGACCTTTGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAA  
-----|  
GCGGACCGTGGCGCTCCCTCCGTGTTTATCTTCCACCCCTCCGACGAGAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCCGTCTGTGT  
|  
GCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCGCAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAG  
GAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCTCCACCCCTGACCTGTCCAAGGCCGACTACGA  
GAAGCACAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTCAACCGGGGCGAGT  
GT

>TPP-3322 VH (PRT)

QVTLKESGPGILQPSQTLSTLCSFSGFSLSTYIGVGCIRQPSGKGLEWLAHIWWNDNKYYNTALKSRLTISKDTSNNQV  
|-----| |----HCDR2-----|  
HCDR1  
FLKIASVDTADTATYYCARISLPYFDYWGQTTTLTVSS  
|-----|  
HCDR3

>TPP-3322 VL (PRT)

DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITCKASQNVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFTFTISNMQS  
|--LCDR1--| |-----|  
LCDR2  
EDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTKLELK  
|-LCDR3-|

도면 8f

>TPP-3322 중쇄 (PRT)

```

QVTLKESGPGILQPSQTLTCSFSGFSLSTYIGVGCIRQPSGKGLEWLAHIWWDNNKYNTALKSRLTISKDTSNNQV
|-----VH-----|
|-----|
HCDR1
|-----|
|-----HCDR2-----|
FLKIASVDTADTATYYCARISLFPDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSNW
|-----|
|-----|
HCDR3
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVIVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLF
PPPKDPTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVGFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

```

>TPP-3322 경쇄 (PRT)

```

DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSIITCKASQNVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFTFTISNMQS
|-----|
                                |---|
                                LCDR2
EDLADYFCQYSSYPITFGAGTKLELKRITVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
-----|
|---|
LCDR3
ESVTEQDSKSDSTYSLSSLTITLSKADYEKKHVVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

```

>TPP-3322 중쇄 (DNA)

CAGGTCACACTGAAAGAGACGGGCCCTGGCATCCTTCAGAGCCAGCCAGCCCTGAGCCTGACCTGCAGCTTCAGCGGCTG  
 |-----  
 CAGCCTGAGCACCTACGGCATCGGGCTGGGCTGCATCAGACAGCCAGCGGCAAGGGCCTGGAATGGCTGGCCACATCT  
 -----  
 GGTGGAACGACAACAAGTACTACAACACCGCCCTGAAGTCCCGGCTGACCATCAGCAAGGACACCAGCAACAACAGGTG  
 -----VR-----  
 TTCTTGAAGATCGCCAGCGTGGACACCGCCGATACCGCCACCTACTACTGCGCCGGATCAGCCTGCCCTACTTCGACTA  
 -----  
 CTGGGSCCAGGCGACCACTTACCGTGTCTTCAGCCAGCAACGAGGCCCGGCGGTGTTCCCTCTGGCCCCCTGTGAGCA  
 -----|-----  
 GAAGCACCAGCGAGTCTACAGCCGCCCTGGGCTGCTCTGAGGACTACTTTCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGAAC  
 -----  
 TCTGGCGCTCTGACAAGCGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCTG  
 -----  
 GACAGTGCCAGCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGTAACTGGACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACA  
 -----  
 AGACCGTGGAAACGGAAGTGCTGCGTGAATGCCCCCTTGTCTGCCCTCCAGTGGCTGGCCCTTCCTGTCTCTGTG

도면 8g

CCCCAAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGACCCCGAAGTGACCTGCCTGGTGGTGGATCTGTCCACGAGGA  
 CCCCAGGTGCGAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAAAGTTCA  
 ACAGCACCTTCCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGCAAGGTG  
 TCCAACAAGGGCTGCCTGCCCATCGAGAAAACATCAGCAAGACCAAGGCCAGCCCCGCGAGCCCAGGTGTACAC  
 ACTGCCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTAAAGGCTTCTACCCCTCCGATA  
 TCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAACCCCCCATGCTGGACAGCGACGGCTCA  
 TTCTTCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCGGCAACGTGTTTACGCTGCAGCGTGATGCACGA  
 GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC

>TPP-3322 경쇄 (DNA)

GACATCGTGATGACCCAGAGCCAGAAATTCATGAGCACCGCTGGGCGACCGGTGTCATCAGATGCAAGGCCAGCCA  
 |-----  
 GAACGTGGGCAACCGCTGGCTGGTATCAGCAGAAGCCCGCCAGAGCCCCAAGCTGCTGATCTACAGCGCCAGCAACC  
 -----V  
 GGTAACCGGCGTCCCGACAGATTACAGCGACCGGCGCGCACCCGACTTCACCTTCACCATCAGCAACATGCAGAGC  
 L-----  
 GAGGACCTGGCCGACTACTTCTGCCAGCAGTACAGCAGCTACCCCTGACCTTCGGAGCCGGCACCAAGCTGGAAGTAA  
 -----  
 ACGAACCGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGT  
 |  
 GCCTGCTGAACAACTTCTACCCCGCAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAG  
 GAAAGCGTGACCGAGCAGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGACCCCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGA  
 GAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGCGAGT  
 GT

>TPP-3323 VH (PRT)

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLTTYGIGVGWIRQPSGKGLEWLAHIWWNDNKYYNTALKSRLTISKDTSNQV  
 |-----|  
 HCDR1 |----HCDR2-----|  
 FLKIASVDTADTATYYCARISLPYFDYWGQSTTLTVSS  
 |-----|  
 HCDR3

>TPP-3323 VL (PRT)

DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITCKASQNVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNMQS  
 |--LCDR1--| |-----|  
 LCDR2  
 EDLADYFCQQYNNYPLTFGAGTKLELK  
 |-----|  
 LCDR3

>TPP-3323 중쇄 (PRT)

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLTTYGIGVGWIRQPSGKGLEWLAHIWWNDNKYYNTALKSRLTISKDTSNQV

도면 8h

```

|-----VH-----|
|-----|
|-----HCDR2-----|
HCDR1
FLKIASVDTADTATYYCARISLPYFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
-----|
|-----|
HCDR3
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKRCCKVECPPCPAPPVAGPSVFLF

PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV

SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDS DGS

FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSMVHEALHNHYTQKSLSLSPG

```

>TPP-3323 경쇄 (PRT)

```

DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSIITCKASQNVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNMQS
|-----VI-----|
|---LCDR1---|
|-----|
LCDR2
EDLDADYFCQQYNNYPLTFGAGTKLELKRITVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
-----|
|---LCDR3---|

ESVTEQDSKSDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

```

>TPP-3323 중쇄 (DNA)

```

CAAGTGACCCTGAAAGAGTCCGGCCCTGGCATCCTGCAGCCTTCCAGACCCCTGTCCTGACCTGCTCCTCTCCGGCCT
|-----|
CTCCCTGACCACCTACGGCATCGGCGTGGGTGGATCAGACAGCCTTCTGGCAAGGGCCTGGAATGGCTGGCCACATCT
-----|
GGTGGAACGACAAACAAGTACTACAACACCGCCCTGAAGTCCCGCTGACCATCTCCAAGGACACCTCCAACAACAGGTG
-----VH-----|
TTCCTGAAGATCGCCTCCGTGGACACCGCGGATACCGCCACCTACTACTGCGCCGGATCTCCCTGCCCTACTTCGACTA
-----|
TTGGGGCCAGGGCACCCTGACCGTCAGCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCTCCGTGTCCCTCTGGGCCCTTGCTCCC
-----|
GGTCCACCTCTGAGTCTACCGCGCTCTGGGCTGCCTGGTGAAGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGCTCCTGGAAC

TCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGACACCTTTCCAGCGGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGCTCCTCGTGGT

GACAGTGCCCTCCTCCAACCTCGGCACCCAGACCTACACCTGTAACTGGACCAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACA

AGACCGTGGAACGGAAGTGCTGCGTGAATGCCACCCCTGTCTCTGCTCCACCTGTGGCTGGCCCCAGCGTGTTCTGTTC

CCCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCTCCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCACGAGGA

```

도면8i

CCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCA  
 ACTCCACCTTCCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGCATCAGGACTGGTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTC  
 TCCAAACAAGGGCTGCCTGCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGACCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAGGTGTACAC  
 ACTGCCCCCAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGCTTCTACCCCTCCGACA  
 TTGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGACAGCCTGAGAACAACTACAAGACCAACCCCCCATGCTGGACTCCGACGGGTCA  
 TTCTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA  
 GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGC

>TPP-3323 경쇄 (DNA)

GACATCGTGATGACCCAGTCCAGAAATTCATGTCCACCTCCGTGGGCGACCGGGTGTCCATCACATGCAAGGCTCTCA  
 |-----  
 GAACGTGGGCAACCGCGTGGCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCCAAGCTGCTGATCTACTCCGCTCCAAACC  
 |-----V  
 GGTACACCGGCGTCCCGATAGATTACCGGCTCTGGCTCTGGCACCAGCTTACCCCTGACCATCTCCAACATGCAGTCC  
 L-----  
 GAGGACCTGGCCGACTACTTCTGCCAGCAGTACAACAACCTACCCCTGACCTTCGGCGCTGGCACCAAGCTGGAAGTAA  
 |-----  
 GAGAACCGTGGCGCTCCCTCGTGTATCTTCCACCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCCGTCTGTGT  
 |  
 GCCTGCTGAACAATTCTACCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAATCCCAG  
 GAATCCGTGACCGAGCAGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCTTACCTGACCTGTCCAAGGCCGATTACGA  
 GAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACGGGGCGAGT  
 GT

>TPP-3705 VH (PRT)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSLYQMHWVRQAPGKGLEWVSWISFSGGNTGYADSVKGRFTISRDN SKNTLY  
 |---| |-----HCDR2-----|  
 HCDR1  
 LQMNSLRAEDTAVYYCARATGYSSPWYLDPWQGTLTVSS  
 |--HCDR3--|

>TPP-3705 VL (PRT)

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASHEIDNYLNWYQQKPKAPKLLIYDAYWLKTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQF  
 |--LCDR1--| |-----|  
 LCDR2  
 EDIATYYCQGYDDLSTFGGGTKVDIK  
 |-LCDR3-|

>TPP-3705 중쇄 (PRT)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSLYQMHWVRQAPGKGLEWVSWISFSGGNTGYADSVKGRFTISRDN SKNTLY  
 |-----VH-----|  
 |---| |-----HCDR2-----|  
 HCDR1



도면8j

```

LQMNSLRAEDTAVYYCARATGYSSSPWYLDLPWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV
-----|
|---HCDR3---|

SNWNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTONVDHKPSNTKVDKTVVERKCCVECPPOAPPVAGPSV

FLFPFKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYK

CKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDS

DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPG

>TPP-3705 경쇄 (PRT)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHEIDNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAYWLKTVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQP
|-----VL-----|
|---LCDR1---| |-----|
|---LCDR2---|

EDIATYYCQGYDDLVTFGGGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
-----|
|---LCDR3---|

ESVTEQDSKDYSLSSITLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

```

```

>TPP-3705 중쇄 (DNA)
GAAGTGCAGCTGGTGGAAATCCGCGGAGGCTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTT
|-----|
CACCTTCAGCCTGTACCAGATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCTGGATCTCCTTCT
-----|
CCGGCGGCAATACCGGTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGGGACAACCTCAAGAACACCTGTAC
-----VH-----|
CTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCGTGTACTACTGTGCTAGAGCCACCGGCTACTCCTCCCCCTGGTA
-----|
TCTGGATCCTTGGGGCCAGGGCACACTCGTGACCGTCAGCTTCCACCAAGGGCCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCC
-----|
CTTGCTCCCGGTCCACCTCTGAGTCTACCGCGCTCTGGGCTGCCGTGGTGAAAGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTG
-----|
TCCTGGAATCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGACACCTTTCAGCCGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGTACTCCCTGTC
-----|
CTCCGTGGTGACAGTGCCTCCTCCAACCTCGGCACCCAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAACACCA
-----|
AGGTGGACAAGACCGTGAACCGGAAGTGTGCGTGAATGCCCCACCTGTCTGCTCCACCTGTGGCTGGCCCCAGCGTG
-----|
TTCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCTGATGATCTCCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGGACGTGTC
-----|
CCACGAGGACCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGACACCAAGCCAAGCCAAGCCAGAGAGG
-----|

```

도면8k

AACACTTCAACTCCACCTTCCGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAG  
TGCAAGGTCTCCAAACAAGGGCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAAGACCATCAGCAAGACCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCA  
GGTGTAACACTGCCCCCAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGCTTCTACC  
CCTCCGACATTGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGACAGCCTGAGAACAATAACAAGACCACCCCCCATGCTGGACTCC  
GACGGCTCATTTCTTCTGTACTCCAAGTGACAGTGGACAAGTCCCGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTGCTCCGT  
GATGCACGAGGGCCCTGCACAACCCTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGC

>TPP-3705 경쇄 (DNA)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCCAGCCTGTCCGCCTCTGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGGCTCCCA  
|-----  
CGAGATCGACAACCTACCTGAACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACGATGCCTACTGGC  
-----V  
TGAAAACCGCGCTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCAGCTTTACCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCC  
L-----  
GAGGATATCGCCACCTACTATTGTGAGGGCTACGACGACCTGTCCGTGACCTTTGGCGGAGGCACCAAGGTGGACATCAA  
-----  
GCGGACAGTGGCGCTCCCTCCGTGTTTATCTTCCACCCCTCCGACGACAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCCGTCGTGT  
|  
GCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGTGATAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAG  
GAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCTGACCTGTCCAAGGCCGACTACGA  
GAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACGGGGCGAGT  
GT

>TPP-3707 VH (PRT)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSLYQMHWVRQAPGKGLEWVSWISFGGNTGYADSVKGRFTISRDNKNTLY  
|---| |-----HCDR2-----|  
HCDR1  
LQMNSLRAEDTAVYYCARATGYSSPWYLDPWGQTLVTVSS  
|--HCDR3--|

>TPP-3707 VL (PRT)

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASHEIDNYLNWYQQKPKGAPKLLIYDAYWSKTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP  
|--LCDR1--| |-----|  
LCDR2  
EDIATYYCQGYDDLSTVTFGGGKVDIK  
|-LCDR3-|

>TPP-3707 중쇄 (PRT)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSLYQMHWVRQAPGKGLEWVSWISFGGNTGYADSVKGRFTISRDNKNTLY  
|-----VH-----|  
|---| |-----HCDR2-----|  
HCDR1  
LQMNSLRAEDTAVYYCARATGYSSPWYLDPWGQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEFVTV  
-----|

도면81

```

| --HCDR3--- |

SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVVERKCCVECPPCPAPPVAGPSV

FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTIVVHQDWLNGKEYK

CKVSNKGLPAPIEKTI S KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMMLDS

DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNHYTQKSLSLSPG

>TPP-3707 경쇄 (PRT)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHEIDNYLNWYQQKPKAPKLLIYDAYWSKTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
|-----|
| --LCDR1-- | |-----|
| LCDR2
EDIATYYCQGYDDLSTVFGGKTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
-----|
| -LCDR3- |

ESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

>TPP-3707 중쇄 (DNA)
GAAGTGCAGCTGGTGGAAATCCGCGGAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCTCCGGCTT
|-----|
CACCTTCAGCCTGTACAGATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGCAAGGACTGGAATGGGTGTCTGGATCTCCTTCT
-----|
CCGCGGGCAATACCGGCTACCGGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCTGTAC
-----|
CTGCAGATGAACCTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCTAGAGCCACCGGCTACTCCTCCCCCTGGTA
-----|
TCTGGATCCTTGGGGCCAGGGCACACTCGTGACCGTCAGCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCC
-----|
CTTGCTCCCGGTCCACCTCTGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTGAAGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTG
TCTTGGAATCTTGCGGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGTACTCCCTGTC
CTCCGTGGTGACAGTGCCCTCCTCCAACCTTGGGCACCCAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAACACCA
AGGTGGACAAGACCGTGGAACGGAAGTGCTGCGTGAATGCCACCCCTGTCTGCTCCACCTGTGGCTGGCCCCAGCGTG
TTCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCCTGATGATCTCCCGACCCCGAAGTGACCTCGGTGGTGGACGTGTC
CCACGAGGACCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCAACGCCAAGCAAGCCCAAGCCAGAGAGG
AACAGTTCAATCCACCTTCCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAG

```

도면 8m

TGCAAGGTCTCCAACAAGGCGCTGCCCTGCCCCATCGAAAAAGCCATCAGCAAGACCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCA  
GGTGTACACACTGCCCCCAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAAGGCTTCTACC  
CCTCCGACATTGCCGTGGAATGGGAGTCCAACCGGACAGCCTGAGCAACAACACAGACCACCCCCCATGCTGGACTCC  
GACGGCTCATTTCTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTGCTCCGT  
GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGC

>TPP-3707 경쇄 (DNA)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCCAGCCTGTCCGCCTCTGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTGAGGCTCCCA  
|-----  
CGAGATCGACAACCTACCTGAATGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCTACTGGT  
-----V  
CCAAGACCGGCGTGCCCTCCAGATCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCC  
L-----  
GAGGATATCGCCACCTACTATTGTGAGGCTACGACGACCTGTCCGTGACCTTTGGCGGAGGCACCAAGGTGGACATCAA  
-----  
GCGGACAGTGGCGCTCCCTCCGTGTTTATCTTCCACCCCTCCGACGACGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCCGTCTGT  
|  
GCTTGCTGAACAACCTTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGTGGATAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAG  
GAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCTGACCCCTGTCCAAGGCCGACTACGA  
GAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGCGAGT  
GT

>TPP-3714 VH (PRT)

QVTLRESGPALVKPTQLTLTCTFSGFSLSTYIGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDNKNKYSTSLKTRLTISKDTSKNQV  
|-----| |-----HCDR2-----|  
HCDR1  
VLTMTNMPVDIATYYCARISLPYFDYWGQGLVTVSS  
|-----|  
HCDR3

>TPP-3714 VL (PRT)

DIQLTQSPSFLSASVGRVITCKASQNVGTAVAWYQKPGKAPKLLIYSASNRYTGVPSPRFGSGSGTEFTLTISLQF  
|--LCDR1--| |-----|  
LCDR2  
EDFATYYCQYSSYPLTFGGGKVEIK  
|-LCDR3-|

>TPP-3714 중쇄 (PRT)

QVTLRESGPALVKPTQLTLTCTFSGFSLSTYIGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDNKNKYSTSLKTRLTISKDTSKNQV  
|-----VH-----  
|-----| |-----HCDR2-----|  
HCDR1  
VLTMTNMPVDIATYYCARISLPYFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN  
-----  
|-----|  
HCDR3

도면 8n

SGALTSGVHTFFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPFPCAPPVAGPSVFLF

PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV

SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGS

FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

>TPP-3714 경쇄 (PRT)

DIQLTQSPSFLSASVGDRLVITTCASQNVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASNRYTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP  
|-----VL-----  
|--LCDR1--|-----|  
LCDR2

EDFATYYCQQYSSYPLTGGGKTVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ  
-----|  
|-LCDR3-|

ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

>TPP-3714 중쇄 (DNA)

CAAGTGACCCTGAGAGAGTCCGGCCCTGCCCTCGTGAAGCCTACCCAGACCCTGACACTGACCTGCACCTTCTCCGGCTT  
|-----

CTCCCTGTCCACCTACGGCATCGGCGTGGGCTGGATCAGACAGCCTCCTGGCAAGGCCCTGGAATGGCTGGCTCACATCT

GGTGGAAACGACAAACAAGTACTACTCCACCTCCCTGAAAACCCGGCTGACCATCTCCAAGGACACCTCCAAGAACCAGGTG  
-----VH-----

GTGCTGACCATGACCAACATGGACCCCGTGGACACCGCCACCTACTACTGCGCCAGAATCTCCCTGCCCTACTTCGACTA

CTGGGGCCAGGGCACACTCGTGACCGTCAGCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCCTTGCTCCC

GGTCCACCTCTGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTGAAAGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAAC

TCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCTCTCCGTGGT

GACAGTGCCCTCCTCCAACCTTCGGCACCCAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACA

AGACCGTGGAACGGAAGTGCTGCGTGGAATGCCACCCTGTCTGCTCCACCTGTGGCTGGCCCCAGCGTGTTCTTGTTCT

CCCCAAAGCCCAAGGACACCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGA

CCCCGAGGTGCAGTTC AATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCA CAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCA

ACTCCACCTTCCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTC

TCCAACAAGGGCCTGCCTGCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGACCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAGGTGTACAC

## 도면80

ACTGCCCCCAGCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGACA  
 TTGCCGTGGAATGGGAGTCCAAACGGACAGCCTGAGAACAACTACAAGACACCCCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCA  
 TTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTCTCCGTGATGCACGA  
 GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGC

## &gt;TPP-3714 경쇄 (DNA)

GATATCCAGCTGACCCAGTCCCCCAGCTTCCTGTCTGCCTCTGTGGCGACAGAGTGACCATCACATGCAAGGCCTCCCA  
 |-----  
 GAACGTGGGCACCGCGTGGCTTGGTATCAGCAGAACCTGGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACTCCGCCTCCAACC  
 |-----V  
 GGTACACCGCGTGCCTCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCAGTTTACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCC  
 L-----  
 GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTCCTCCTACCCCTGACCTTTGGCGGAGGCACCAAGGTGGAATCAA  
 |-----  
 GCGGACCGTGGCGCTCCCTCCGTGTTTATCTTCCACCTCCGACGACAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCCGTCGTGT  
 |  
 GCCTGCTGAACAACTTCTACCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAG  
 GAATCCGTGACCCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCCTACTCCTGTCTCCACCTGACCTGTCCAAGGCCGACTACGA  
 GAAGCACAAAGGTGTACGCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGT  
 GT

## &gt;TPP-3820 VH (PRT)

QVTLRSGPALVKPTQTLLTCTFSGFSLTTYGIGVGWIRQPPGKGLEWLAHIWWDNKYYSTSLKTRLTISKDTSKNQV  
 |-----|  
 HCDR1 |-----HCDR2-----|  
 VLTMINMDPVDATYYCARISLPYFDYWGQTLVTVSS  
 |-----|  
 HCDR3

## &gt;TPP-3820 VL (PRT)

DIQLTQSPSFLSASVGRVTITCKASQNVGTAVAWYQKPKGKAPKLLIYSASNRYTGVPSPRSGSGSGTEFTLTISLQV  
 |--LCDR1--| |-----|  
 LCDR2  
 EDFATYYCQYNNYPLTFGGGKVEIK  
 |~LCDR3~|

## &gt;TPP-3820 중쇄 (PRT)

QVTLRSGPALVKPTQTLLTCTFSGFSLTTYGIGVGWIRQPPGKGLEWLAHIWWDNKYYSTSLKTRLTISKDTSKNQV  
 |-----VH-----  
 |-----| |-----HCDR2-----|  
 HCDR1  
 VLTMINMDPVDATYYCARISLPYFDYWGQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN  
-----
 HCDR3  
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFQTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKRCCKVECFPCPAPFPVAGPSVFLF



도면 8p

PPKPKDTLMISRTPEVTVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKV

SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGGS

FFLYSKLTIVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

>TPP-3820 정쇄 (PRT)

DIQLTQSPSFLSASVGDRTIITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASNRYTGVPSTRFSGSGSGTEFTLTISSLQP  
|-----VL-----|

|--LCDR1--| |----|  
LCDR2

EDFATYYCQQYNNYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ  
-----|

|~LCDR3~|

ESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

>TPP-3820 중쇄 (DNA)

CAAGTGACCCCTGAGAGAGTCGGGCCCTGCCCTCGTGAAGCCTACCCAGACCCCTGACACTGACCTGCACCTTCAGCGGCTT  
|-----|

CAGCCTGACCACCTACGGCATCGGCGTGGGCTGGATCAGACAGCCTCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGCTGGCCACATCT  
-----|

GGTGAACGACAACAAGTACTACAGCACCAGCCTGAAAACCCGGCTGACCATCAGCAAGGACACCAGCAAGAACCAGGTG  
-----VH-----|

GTGCTGACCATGACCAACATGGACCCCGTGGACACCGCCACCTACTACTGCGCCAGAATCAGCCTGCCCTACTTCGACTA  
-----|

CTGGGGCCAGGGCACCTCGTGACAGTGTCTATCAGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTGTAGCA  
-----|

GAAAGCACCAGCGAGTCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGAAC

TCTGGCGCTCTGACAAGCGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGT

GACAGTGGCCAGCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGTAACTGGACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACA

AGACCGTGAACGGAAGTGTGCGTGAATGCCCCCTTGCTCTGCCCTCCAGTGGCTGGCCCTCCGTGTTCCTGTTC

CCCCCAAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACAGGGA

CCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCAACAAGCCAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCA

ACAGACCTTCCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTG

TCCAACAAGGGCGCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGACCAAGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAGGTGTACAC

ACTGCCTCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGCTTCTACCCCTCCGATA

도면8q

TCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACACTACAAGACACCCCCCATGCTGGACAGCGACGGCTCA  
TTCTTCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTGAGCTGCAGCGTGATGCACGA  
GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC

>TPP-3820 중쇄 (DNA)

GATATCCAGCTGACCCAGAGCCCCAGCTTTCTGAGCGCCAGCGTGGCGACAGAGTGACCATCACATGCAAGGCCAGCCA  
|-----|  
GAACGTGGGCACAGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACAGCGCCAGCAACC  
-----V  
GGTACACGGCGTGCACAGAGATTTCTGGCAGCGGTCCGGCACCGAGTTACCCCTGACAATCAGCAGCCTGCAGCCC  
L-----|  
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAACAACCTACCCCTGACCTTCGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATTAA  
-----|  
ACGAACCGTGGCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCGTGT  
|  
GCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAG  
GAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGA  
GAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCGGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGCGAGT  
GT

>TPP-3821 VH (PRT)

QVTLRESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTYGIGVGWIRQPPGKALEWLHIWWNDNKYYSTSLKTRLTISKDTSKNQV  
|-----| |-----HCDR2-----|  
HCDR1  
VLMTNMDPVDATYYCARISLPYFDYWGQGLTVTVSS  
|-----|  
HCDR3

>TPP-3821 VL (PRT)

DIQLTQSPSFLSASVGDRTVITCKASQNVGTAVAWYQKPKGKAPKLLIYSASNRYTGVPSTRFSGSGSTEFTLTISLQF  
|--LCDR1--| |-----|  
LCDR2  
EDFATYYCQYNNYPLTFGGGTRVEIK  
|-LCDR3-|

>TPP-3821 중쇄 (PRT)

QVTLRESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTYGIGVGWIRQPPGKALEWLHIWWNDNKYYSTSLKTRLTISKDTSKNQV  
|-----VH-----|  
|-----| |-----HCDR2-----|  
HCDR1  
VLMTNMDPVDATYYCARISLPYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN  
-----
HCDR3  
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRCCKVECPFCPAPPVAGPSVFLF  
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNATKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDNLNGKEYKCKV

도면8r

SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGS

FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

>TPP-3821 경쇄 (PRT)

DIQLTQSPGFLSASVGDRTITCKASQNVGTAVAWYQQKPKAPKLLIYSASNRYTGVPSPRFGSGSGTEFTLTISSLQP  
|-----VL-----|  
|-----L1-----| |-----L2-----|  
|-----L3-----|

EDFATYYCQQYNNYPLTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ  
-----|  
|-----L3-----|

ESVTEQDSKSDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

>TPP-3821 중쇄 (DNA)

CAGGTCACTGAGAGAGTCCGGCCCTGCCCTGGTGAACCCACCCAGACCTGACCTGACATGCACCTTCAGCGGCTT  
|-----|  
CAGCCTGAGCACCTACGGCATCGGCGTGGGCTGGATCAGACAGCCCCCTGGCAAGGCCCTGGAATGGCTGGCCACATCT  
-----|  
GGTGAACGACAAACAGTACTACAGCACCGCCTGAAACCCGGCTGACCATCAGCAAGGACACCGAAGAACCAGGTG  
-----VH-----|  
GTGCTGACCATGACCAACATGGACCCCGTGACACCGCCACCTACTACTGCGCCCGGATCAGCCTGCCCTACTTCGACTA  
-----|  
CTGGGGCCAGGACCCCTGGTGACCGTGTCTCAGCCAGCACCAGGGCCCGAGCGTGTTCCTCTGGCCCTTGTAGCA  
-----|  
GAAGCACCGAGCTACAGCCGCGCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAAC  
TCTGGCGCTCTGACAAAGCGCGTGCACACCTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCT  
GACAGTGCCAGCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGTAACGTGGACCAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACA  
AGACCGTGGAACGGAAGTGTGCGTGAATGCCCCCTTGTCTGCCCCCTCAGTGGCTGGCCCTTCCGTGTCTCTGTT  
CCCCAAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGATGTGTCCACGAGGA  
CCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAAAGCCCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCA  
ACAGACCTTCCGGTGGTGTCTGCTGACCGTGGTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTG  
TCCAACAAGGGCTGCTGCCCCATCGAGAAACATCAGCAAGACCAAGGCCAGCCCCGAGCCCCAGGTGTACAC  
ACTGCTCCAAGCCGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCTGACCTGTCTCTGTAAGGCTTCTACCCCTCCGATA  
TCGCCGTGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACTACAAGACCAAGCCCCCATGCTGGACAGCGACGGCTCA

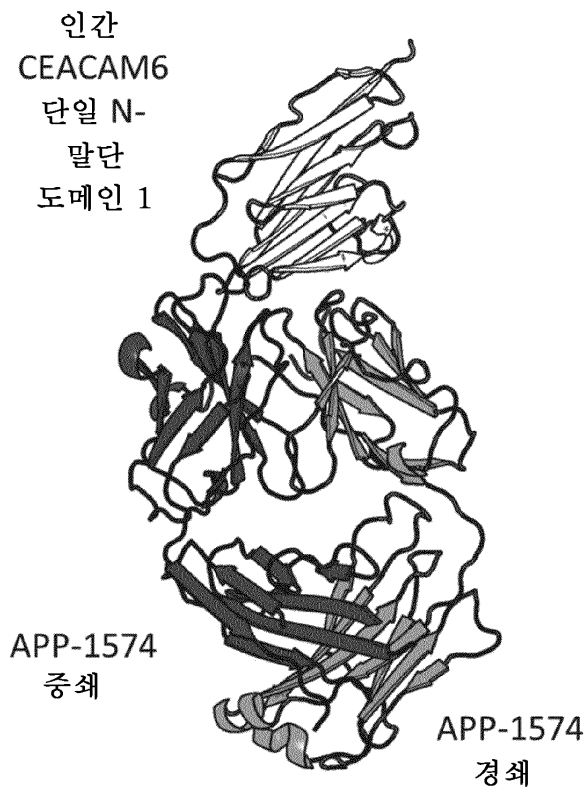
도면8s

TTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAAGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGA  
GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCTGGC

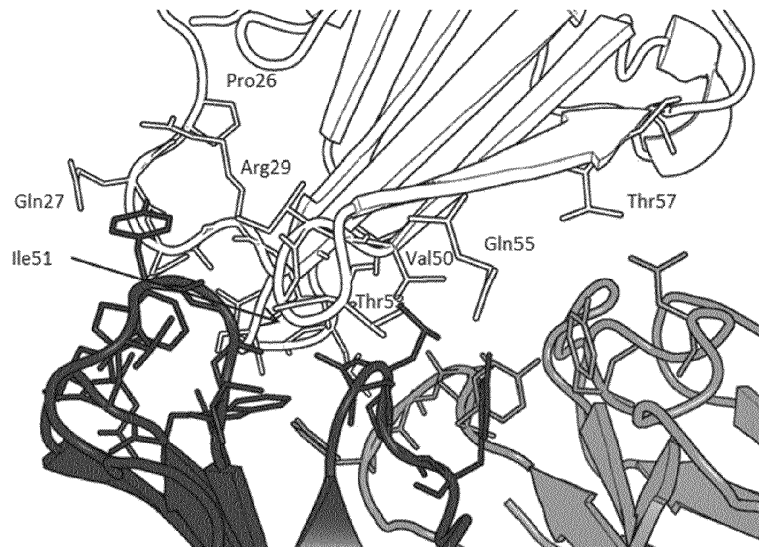
>TPP-3821 경쇄 (DNA)

GATATCCAGCTGACCCAGAGCCCCAGCTTTCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACATGCAAGGCCAGCCA  
|-----  
GAACGTGGGCACAGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAGCGCCAGCAACC  
-----V  
GGTACACCGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCAGGTTACCCCTGACAATCAGCAGCCTGCAGCCC  
L-----  
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAACAACCTACCCCTGACCTTCGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATTAA  
-----  
ACGAACCGTGGCCGCTCCAGCGTGTTTCATCTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCAGCCTCTGTCGTGT  
|-----  
GCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCGCGAGGCCAAGTGCAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAG  
-----  
GAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGA  
-----  
GAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACAGGGCCTGTCTAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGCGAGT  
-----  
GT

도면9

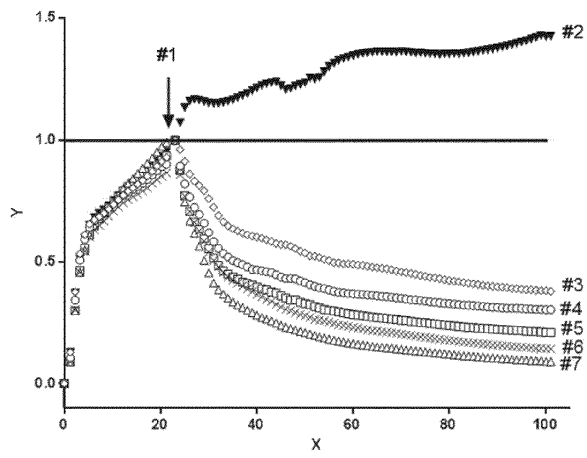


도면10

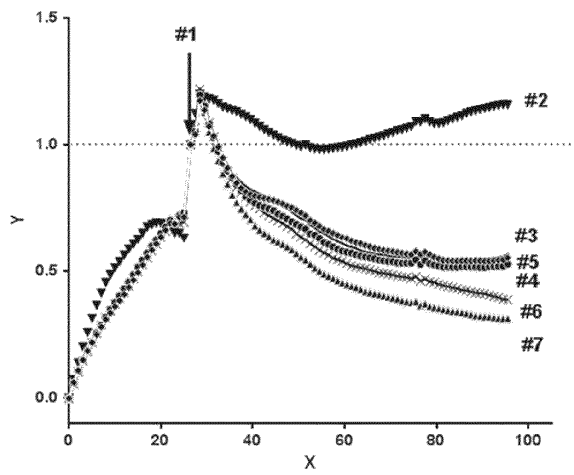


도면11

A

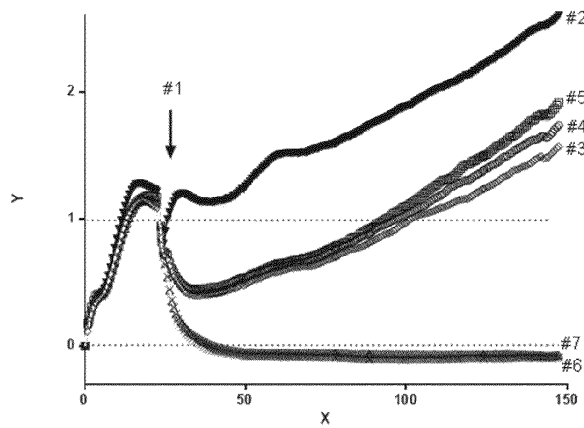


B

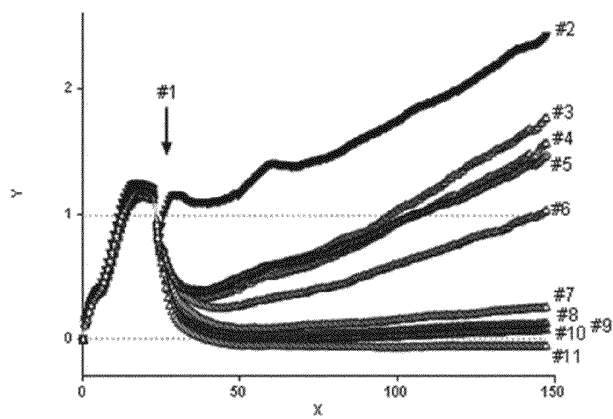


도면12

A



B



## 서열 목록

### SEQUENCE LISTING

<110> Bayer Pharma AG

<120> Anti-CEACAM6 Antibodies and Uses Thereof

<130> BHC 14 1 064

<160> 186

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



<220><223> TPP-1173, h16C3-hIgG1, Heavy Chain

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225                      230                      235                      240  
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
                          245                      250                      255  
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
                          260                      265                      270  
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
                          275                      280                      285  
  
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
                          290                      295                      300  
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 305                      310                      315                      320  
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
                          325                      330                      335  
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
                          340                      345                      350  
  
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
                          355                      360                      365  
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
                          370                      375                      380  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 385                      390                      395                      400  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
                          405                      410                      415  
  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
                          420                      425                      430  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
                          435                      440                      445  
 Pro Gly  
                          450  
 <210> 2  
 <211> 214  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-1173, h16C3-hIgG1, Light Chain

<400> 2

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 Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Ala Thr Gly Met Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 3

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-2971, 792.15H12C9, VH

<400> 3

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr

20 25 30

Gly Ile Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Asp Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-2971, 792.15H12C9, HCDR1

<400> 4

Thr Tyr Gly Ile Gly Val Gly

1 5

<210> 5

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-2971, 792.15H12C9, HCDR2

<400> 5

His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-2971, 792.15H12C9, HCDR3

<400> 6

Ile Ser Leu Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 7

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-2971, 792.15H12C9, VL

<400> 7

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Met Gln Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-2971, 792.15H12C9, LCDR1

<400> 8

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 9

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-2971, 792.15H12C9, LCDR2

<400> 9

Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-2971, 792.15H12C9, LCDR3

<400> 10

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 11

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-2971, 792.15H12C9, Heavy Chain

<400> 11

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr

20 25 30

Gly Ile Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Asp Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Leu

<210> 12

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-2971, 792.15H12C9, Light Chain

<400> 12

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Met Gln Ser

65 70 75 80



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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser

115 120

<210> 13

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3186, 792.11G2D10, VH

<400> 13

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr

20 25 30

Gly Ile Gly Val Gly Cys Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3186, 792.11G2D10, HCDR1

<400> 14

Thr Tyr Gly Ile Gly Val Gly

1 5

<210> 15

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3186, 792.11G2D10, HCDR2

<400> 15

His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 16

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3186, 792.11G2D10, HCDR3

<400> 16

Ile Ser Leu Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 17

<211> 107

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3186, 792.11G2D10, VL

<400> 17

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3186, 792.11G2D10, LCDR1

<400> 18

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3186, 792.11G2D10, LCDR2

<400> 19

Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3186, 792.11G2D10, LCDR3

<400> 20

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 21

<211> 129

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3186, 792.11G2D10, Heavy Chain

<400> 21

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr

20 25 30

Gly Ile Gly Val Gly Cys Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Leu

<210> 22

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3186, 792.11G2D10, Light Chain

<400> 22

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Asn Met Gln Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser

115 120

<210> 23

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3187, 792.15C4F4, VH

<400> 23

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

	100	105	110
Thr Leu Thr Val Ser Ser			
115			
<210> 24			
<211> 7			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> TPP-3187, 792.15C4F4, HCDR1			
<400> 24			
Thr Tyr Gly Ile Gly Val Gly			
1 5			
<210> 25			
<211> 16			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> TPP-3187, 792.15C4F4, HCDR2			
<400> 25			
His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala Leu Lys Ser			
1 5 10 15			
<210> 26			
<211> 8			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> TPP-3187, 792.15C4F4, HCDR3			
<400> 26			
Ile Ser Leu Pro Tyr Phe Asp Tyr			
1 5			
<210> 27			
<211> 107			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> TPP-3187, 792.15C4F4, VL			
<400> 27			
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly			

1                    5                    10                    15  
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala

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

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

50                    55                    60  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Met Gln Ser

65                    70                    75                    80  
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Leu

85                    90                    95  
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100                    105

<210> 28

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3187, 792.15C4F4, LCDR1

<400> 28

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala

1                    5                    10

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3187, 792.15C4F4, LCDR2

<400> 29

Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1                    5

<210> 30

<211> 9

<212> PRT



<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3187, 792.15C4F4, LCDR3

<400> 30

Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 31

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3187, 792.15C4F4, Heavy Chain

<400> 31

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Leu

<210> 32

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3187, 792.15C4F4, Light Chain

<400> 32

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

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

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

<210> 33

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3308, TPP-2971X1-hIgG2Kappa, VH

<400> 33

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

[illegible]

115

<210> 34

<211> 7

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3308, TPP-2971X1-hIgG2Kappa, HCDR1

<400> 34

Thr Tyr Gly Ile Gly Val Gly

1 5

<210> 35

<211> 16

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3308, TPP-2971X1-hIgG2Kappa, HCDR2

<400> 35

His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala Leu Lys Ser

1                      5                      10                      15

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3308, TPP-2971X1-hIgG2Kappa, HCDR3

 $\langle 400 \rangle$ 

36

Ile Ser Leu Pro Tyr Phe Asp Tyr

1                      5

<210> 37

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3308, TPP-2971X1-hIgG2Kappa, VL

<400> 37

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1                      5                      10                      15

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

                    20                      25                      30

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

                    35                      40                      45

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

50                      55                      60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Met Gln Ser

65                      70                      75                      80

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

                    85                      90                      95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

                    100                      105

<210> 38

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3308, TPP-2971X1-hIgG2Kappa, LCDR1

<400> 38

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala

1                      5                      10

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3308, TPP-2971X1-hIgG2Kappa, LCDR2

<400> 39

Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3308, TPP-2971X1-hIgG2Kappa, LCDR3

<400> 40

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 41

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3308, TPP-2971X1-hIgG2Kappa, VH

<400> 41

caggtcacac tgaagagag cggccctggc atcctgcagc ccagccagac cctgagcctg 60

acctgcagct tcagcggtt cagcctgagc acctacggca tcggcgtggg ctggatcaga 120

cagcccagcg gcaaggacct ggaatggctg gccacatct ggtggaacga caacaagtac 180

tacaacaccg cctgaagtc ccggtgacc atcagcaagg acaccagcaa caaccaggtg 240

ttcctgaaga tcgccagcgt ggacaccgcc gataccgcca cctactactg cgcccggatc 300

agcctgccct acttcgacta ctggggccag ggcaccaccc tgaccgtgtc ctca 354

<210> 42

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3308, TPP-2971X1-hIgG2Kappa, VL

<400> 42

gacatcgtga tgaccagag ccagaaattc atgagcacca gcgtgggcga ccgggtgtcc 60

atcacatgca aggccagcca gaacgtgggc accgccgtgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggccagagcc ccaagctgct gatctacagc gccagcaacc ggtacaccgg cgtgcccgcac 180

agattcacag gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcaa catgcagagc 240

gaggacctgg ccgactactt ctgccagcag tacagcagct accccctgac cttcggagcc 300

ggcaccaagc tggaactgaa a 321

<210> 43

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3308, TPP-2971X1-hIgG2Kappa, Heavy Chain

<400> 43

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr

20 25 30

Gly Ile Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Asp Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

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

165 170 175  
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
 180 185 190  
 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser  
 195 200 205  
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys  
  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 225 230 235 240  
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
 245 250 255  
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe  
 260 265 270  
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
  
 275 280 285  
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 290 295 300  
 Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 305 310 315 320  
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr  
 325 330 335  
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
  
 340 345 350  
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 355 360 365  
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 370 375 380  
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 385 390 395 400  
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
  
 405 410 415



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

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 44

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3308, TPP-2971X1-hIgG2Kappa, Light Chain

<400> 44

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Met Gln Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu 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> 45

<211> 1329

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3308, TPP-2971X1-hIgG2Kappa, Heavy Chain

<400> 45

caggtcacac tgaagagag cggccctggc atcctgcagc ccagccagac cctgagcctg	60
acctgcagct tcagcggtt cagcctgagc acctacggca tcggcgtggg ctggatcaga	120
cagcccagcg gcaaggacct ggaatggctg gcccacatct ggtggaacga caacaagtac	180
tacaacaccg cctgaagtc ccggtgacc atcagcaagg acaccagcaa caaccaggtg	240
ttctgaaga tcgccagcgt ggacaccgcc gataccgcca cctactactg cgcccggatc	300
agcctgccct acttcgacta ctggggccag ggaccacccc tgaccgtgtc ctcagccagc	360
accaagggcc ccagcgtgtt cctcttgccc cttttagca gaagcaccag cgagtctaca	420
gccgcccctgg gctgcctcgt gaaggactac tttcccagc cgtgaccgt gtcctggaac	480
tctggcgtc tgacaagcgg cgtgcacacc tttccagccg tgctgcagag cagcggcctg	540
tactctctga gcagcgtcgt gacagtgcc agcagcaact tcggcaccca gacctacacc	600
tgtaacgtgg accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaccgtgga acggaagtgc	660
tgcgtggaat gcccccttg tctgcccct ccagtggctg gcccttcgt gtctctgttc	720
cccccaaagc ccaaggacac cctgatgac agccggaccc ccgaagtac ctgcgtggtg	780
gtggatgtgt ccacgagga ccccagggtg cagtccaatt ggtacgtgga cggcgtggaa	840
gtgcacaacg ccaagaccaa gccagagag gaacagtca acagcacctt ccgggtggtg	900
tccgtgctga ccgtggtgca tcaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg	960
tccaacaagg gcctgcctgc ccccatcgag aaaaccatca gcaagaccaa aggccagccc	1020
cgcgagcccc aggtgtacac actgcctcca agccgggaag agatgaccaa gaaccaggtg	1080
tcctgacct gtctcgtgaa aggttcttac cctccgata tcgccgtgga atgggagagc	1140

aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc acccccccca tgctggacag cgacggctca 1200  
 ttcttcctgt acagcaagct gacagtggac aagtcccgtt ggcagcaggg caacgtgttc 1260  
 agctgcagcg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagtc cctgagcctg 1320  
 agccctggc 1329

<210> 46

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3308, TPP-2971X1-hIgG2Kappa, Light Chain

<400> 46

gacatcgtga tgacccagag ccagaaattc atgagcacca gcgtgggcga ccgggtgtcc 60

atcacatgca aggccagcca gaacgtgggc accgccgtgg cctggtatca gcagaagccc 120  
 ggccagagcc ccaagctgct gatctacagc gccagcaacc ggtacaccgg cgtgcccagc 180  
 agattcacag gcagcggcag cggcacccgac ttcacctga ccatcagcaa catgcagagc 240  
 gaggacctgg ccgactactt ctgccagcag tacagcagct accccctgac cticggagcc 300  
 ggcaccaagc tggaactgaa acgaaccgtg gccgctccca gcgtgttcat ctccccacct 360  
 agcgacgagc agctgaagtc cggcacagcc tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttttac 420  
 ccccgcgagg ccaagggtga gtggaagggt gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gaaagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgc ccaccagggc 600  
 ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 47

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3310, TPP-2971HU1-hIgG2Kappa, VH

<400> 47

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr

20 25 30

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

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

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

<210> 48

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3310, TPP-2971HU1-hIgG2Kappa, HCDR1

<400> 48

Thr Tyr Gly Ile Gly Val Gly

1 5

<210> 49

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> TPP-3310, TPP-2971HU1-hIgG2Kappa, HCDR2

<400> 49

His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr

1 5 10 15

<210> 50

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3310, TPP-2971HU1-hIgG2Kappa, HCDR3

<400> 50

Ile Ser Leu Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 51

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3310, TPP-2971HU1-hIgG2Kappa, VL

<400> 51

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 52

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3310, TPP-2971HU1-hIgG2Kappa, LCDR1

<400> 52

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 53

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3310, TPP-2971HU1-hIgG2Kappa, LCDR2

<400> 53

Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 54

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3310, TPP-2971HU1-hIgG2Kappa, LCDR3

<400> 54

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 55

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3310, TPP-2971HU1-hIgG2Kappa, VH

<400> 55

caagtgaccc tgagagagtc cggccctgcc ctctgaagc ctaccagac cctgacactg	60
acctgcacct tctccggctt ctccctgtcc acctacggca tcggcgtggg ctggatcaga	120
cagcctcctg gcaaggccct ggaatggctg gctcacatct ggtggaacga caacaagtac	180
tactccacct cctgaaaac ccggctgacc atctccaagg acacctcaa gaaccaggtg	240
gtgctgacca tgaccaacat ggaccccgctg gacaccgcca cctactactg cgccagaatc	300
tccctgcctt acttcgacta ctggggccag ggcaccacac tgaccgtcag ctca	354

<210> 56

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3310, TPP-2971HU1-hIgG2Kappa, VL

<400> 56

gatatccagc tgaccagtc cccagcttc ctgtctgcct ctgtggcgca cagagtgacc	60
---	----

atcacatgca aggcctccca gaacgtgggc accgccgtgg cttggtatca gcagaagcct 120  
 ggcaaggccc ccaagctgct gatctactcc gcctccaacc ggtacaccgg cgtgccctct 180  
 agattctccg gctctggctc tggcaccgag ttaccctga ccatctccag cctgcagccc 240  
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tactctctct accccctgac ctttggcgga 300

ggcaccaagg tggaatcaa g 321

<210> 57

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3310, TPP-2971HU1-hIgG2Kappa, Heavy Chain

<400> 57

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

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

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400

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



405 410 415  
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430  
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 58

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3310, TPP-2971HU1-hIgG2Kappa, Light Chain

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

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

<210> 59

<211> 1329

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3310, TPP-2971HU1-hIgG2Kappa, Heavy Chain

<400> 59

caagtgaccc tgagagagtc cggccctgcc ctctgaagc ctaccagac cctgacactg	60
acctgcacct tctccggctt ctccctgtcc acctacggca tcggcgtggg ctggatcaga	120
cagcctcctg gcaaggccct ggaatggctg gctcacatct ggtggaacga caacaagtac	180
tactccacct cctgaaaac ccggctgacc atctcaagg acacctcaa gaaccaggtg	240
gtgctgacca tgaccaacat ggaccccggtg gacaccgcca cctactactg cgccagaatc	300
tccctgccct acttcgacta ctggggccag ggcaccacac tgaccgtcag ctcagcttcc	360
accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgtctcc ggtccacctc tgagtctacc	420
gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtctctggaac	480
tctggcgccc tgacctccgg cgtgcacacc ttccagccg tgctgcagtc ctccggcctg	540
tactccctgt cctccgtggt gacagtgcc tctccaact tcggcaccca gacctacacc	600
tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agaccgtgga acggaagtgc	660
tgcgtggaat gccacacctg tctgtctcca cctgtggctg gccccagcgt gtccctgttc	720
ccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc tcccgaccc ccgaagtac ctgcgtggtg	780
gtggacgtgt cccacgagga ccccgagggtg cagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa	840
gtgcacaacg ccaagaccaa gccagagag gaacagtcca actccacctt ccgggtggtg	900
tccgtgctga ccgtggtgca tcaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtc	960
tccaacaagg gcctgcctgc ccccatcgaa aagaccatca gcaagaccaa gggccagccc	1020
cgcgagcccc aggtgtacac actgcccccc agccgggaag agatgaccaa gaaccaggtg	1080

tcctgacct gtctggtgaa aggtctctac ccctccgaca ttgccgtgga atgggagtc 1140  
 aacggacagc ctgagaacaa ctacaagacc acccccccca tgctggactc cgacggctca 1200  
  
 ttcttcctgt actccaagct gacagtggac aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc 1260  
 tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg 1320  
 agccccggc 1329  
 <210> 60  
 <211> 642  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> TPP-3310, TPP-2971HU1-hIgG2Kappa, Light Chain  
 <400> 60  
 gatattccagc tgacctcagc cccagcttc ctgtctgcct ctgtgggca cagagtgacc 60  
 atcacatgca aggcctccca gaacgtgggc accgccgtgg cttggtatca gcagaagcct 120  
  
 ggcaaggccc ccaagctgct gatctactcc gcctccaacc ggtacaccgg cgtgccctct 180  
 agattctccg gctctggctc tggcaccgag ttaccctga ccatctccag cctgcagccc 240  
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tactctctct acccctgac ctttggcgga 300  
 ggccaagg tggaatcaa gcggaccgtg gccgtccct cgtgtttat ctccaccac 360  
 tccgacgagc agctgaagtc gcgcacagct tccgtcgtgt gcctgctgaa caactctac 420  
 cccgcgagg ccaaggtgca gtggaagtg gacaacgcc tgcagtccgg caactcccag 480  
 gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact cctgtctct caccctgacc 540  
  
 ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgc ccaccagggc 600  
 ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642  
 <210> 61  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> TPP-3322, TPP-3186X1-hIgG2, VH  
 <400> 61  
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln  
 1 5 10 15  
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr

20 25 30

Gly Ile Gly Val Gly Cys Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 62

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3322, TPP-3186X1-hIgG2, HCDR1

<400> 62

Thr Tyr Gly Ile Gly Val Gly

1 5

<210> 63

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3322, TPP-3186X1-hIgG2, HCDR2

<400> 63

His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 64

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3322, TPP-3186X1-hIgG2, HCDR3

<400> 64

Ile Ser Leu Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 65

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3322, TPP-3186X1-hIgG2, VL

<400> 65

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Asn Met Gln Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 66

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3322, TPP-3186X1-hIgG2, LCDR1

<400> 66

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 67

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> TPP-3322, TPP-3186X1-hIgG2, LCDR2

<400> 67

Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3322, TPP-3186X1-hIgG2, LCDR3

<400> 68

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 69

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3322, TPP-3186X1-hIgG2, VH

<400> 69

caggtcacac tgaagagag cggccctggc atcctgcagc ccagccagac cctgagcctg 60

acctgcagct tcagcggctt cagcctgagc acctacggca tcggcgtggg ctgcatcaga 120

cagcccagcg gcaagggcct ggaatggctg gccacatct ggtggaacga caacaagtac 180

tacaacaccg cctgaagtc ccggctgacc atcagcaagg acaccagcaa caaccaggtg 240

ttcctgaaga tcgccagcgt ggacaccgcc gataccgcca cctactactg cgcccggatc 300

agcctgcctt acttcgacta ctggggccag ggcaccaccc tgaccgtgtc ctca 354

<210> 70

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3322, TPP-3186X1-hIgG2, VL

<400> 70

gacatcgtga tgaccagag ccagaaattc atgagcacca gcgtgggcga cgggtgtcc 60

atcacatgca aggccagcca gaacgtgggc accgccgtgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggccagagcc ccaagctgct gatctacagc gccagcaacc ggtacaccgg cgtgcccgac 180

agattcacag gcagcggcag cggcaccgac ttcaccttca ccatcagcaa catgcagagc 240

gaggacctgg ccgactactt ctgccagcag tacagcagct accccctgac cttcggagcc 300

ggcaccaagc tggaactgaa a 321

<210> 71

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3322, TPP-3186X1-hIgG2, Heavy Chain

<400> 71

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr

20 25 30

Gly Ile Gly Val Gly Cys Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
 145                      150                      155                      160  
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
                          165                      170                      175  
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
                          180                      185                      190  
  
 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser  
                          195                      200                      205  
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys  
                          210                      215                      220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 225                      230                      235                      240  
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
                          245                      250                      255  
  
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe  
                          260                      265                      270  
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
                          275                      280                      285  
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
                          290                      295                      300  
 Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 305                      310                      315                      320  
  
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr  
                          325                      330                      335  
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
                          340                      345                      350  
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
                          355                      360                      365  
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
                          370                      375                      380  
  
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser



385                      390                      395                      400  
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
                          405                      410                      415  
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
                          420                      425                      430  
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
                          435                      440  
 <210> 72  
 <211> 214  
  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> TPP-3322, TPP-3186X1-hIgG2, Light Chain  
 <400> 72  
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala  
                          20                      25                      30  
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
                          35                      40                      45  
 Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
  
                          50                      55                      60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Asn Met Gln Ser  
 65                      70                      75                      80  
 Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu  
                          85                      90                      95  
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu 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> 73

<211> 1329

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3322, TPP-3186X1-hIgG2, Heavy Chain

<400> 73

caggtcacac tgaagagag cggccctggc atcctgcagc ccagccagac cctgagcctg 60

acctgcagct tcagcggctt cagcctgagc acctacggca tcggcgtggg ctgcatcaga 120

cagcccagcg gcaagggcct ggaatggctg gccacatct ggtggaacga caacaagtac 180

tacaacaccg cctgaagtc cggctgacc atcagcaagg acaccagcaa caaccaggtg 240

ttcctgaaga tcgccagcgt ggacaccgcc gataccgcca cctactactg cgcccggatc 300

agcctgccct acttcgacta ctggggccag ggcaccaccc tgaccgtgtc ctcagccagc 360

accaagggcc ccagcgtgtt cctcttgccc cttttagca gaagcaccag cgagtctaca 420

gccgccttgg gctgcctcgt gaaggactac tttcccagc cgtgaccgt gtcctggaac 480

tctggcgtc tgacaagcgg cgtgcacacc tttccagccg tgctgcagag cagcggcctg 540

tactctctga gcagcgtcgt gacagtgecc agcagcaact tcggcaccca gacctacacc 600

tgtaacgtgg accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaccgtgga acggaagtgc 660

tgcttggaat gcccccttg tctgccccct ccagtggctg gcccttcgt gttcctgttc 720

cccccaaagc ccaaggacac cctgatgac agccggaccc ccgaagtgc ctgcgtggtg 780

gtggatgtgt ccacagagga ccccgaggtg cagtccaatt ggtacgtgga cggcgtggaa 840

gtgcacaacg ccaagaccaa gccagagag gaacagttca acagcacctt cggggtggtg 900

tccgtgctga ccgtggtgca tcaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaagg gcctgcctgc ccccatcgag aaaacatca gcaagaccaa aggccagccc 1020  
 cgcgagcccc aggtgtacac actgcctcca agccgggaag agatgaccaa gaaccaggtg 1080  
 tccttgacct gtctcgtgaa aggtttctac cctccgata tcgccgtgga atgggagagc 1140  
 aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc acccccccca tgctggacag cgacgggtca 1200  
 ttcttcctgt acagcaagct gacagtggac aagtcctggg ggcagcaggg caacgtgttc 1260  
 agctgcagcg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagtc cctgagcctg 1320  
 agccctggc 1329

<210> 74

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3322, TPP-3186X1-hIgG2, Light Chain

<400> 74

gacatcgtga tgaccagag ccagaaattc atgagcacca gcgtgggcca cgggtgtcc 60  
 atcacatgca aggccagcca gaacgtgggc accgccgtgg cctggtatca gcagaagccc 120  
 ggccagagcc ccaagctgct gatctacagc gccagcaacc ggtacaccgg cgtgcccagc 180  
 agattcacag gcagcggcag cggcacccag ttacattca ccatcagcaa catgcagagc 240  
 gaggacctgg ccgactactt ctgccagcag tacagcagct accccctgac cttcggagcc 300

ggcaccaagc tggaactgaa acgaaccgtg gccgtcccca gcgtgttcat ctteccacct 360  
 agcgacgagc agctgaagtc cggcacagcc tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
 ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggt gacaatgccc tgcaagcgg caacagccag 480  
 gaaagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgc ccaccagggc 600  
 ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 75

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3323, TPP-3187X1-hIgG2, VH

<400> 75

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

1 5 10 15

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

<210> 76

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3323, TPP-3187X1-hIgG2, HCDR1

<400> 76

Thr Tyr Gly Ile Gly Val Gly

1 5

<210> 77

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3323, TPP-3187X1-hIgG2, HCDR2

<400> 77

His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 78

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> TPP-3323, TPP-3187X1-hIgG2, HCDR3

<400> 78

Ile Ser Leu Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 79

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3323, TPP-3187X1-hIgG2, VL

<400> 79

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Met Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3323, TPP-3187X1-hIgG2, LCDR1

<400> 80

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 81

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3323, TPP-3187X1-hIgG2, LCDR2

<400> 81

Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 82

<211>

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3323, TPP-3187X1-hIgG2, LCDR3

<400> 82

Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 83

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3323, TPP-3187X1-hIgG2, VH

<400> 83

caagtgaccc tgaagagtc cggccctggc atcctgcagc cttcccagac cctgtccctg 60

acctgtcctc tctccggtt ctcctgacc acctacggca tcggcgtggg ctggatcaga 120

cagccttctg gcaagggcct ggaatggctg gccacatct ggtggaacga caacaagtac 180

tacaacaccg cctgaagtc ccggtgacc atctccaagg acacctcaa caaccaggtg 240

ttcctgaaga tcgcctccgt ggacaccgcc gataccgcca cctactactg cgcccggatc 300

tcctgcctc acttcgacta ttggggccag ggcaccaccc tgaccgtcag ctca 354

<210> 84

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3323, TPP-3187X1-hIgG2, VL

<400> 84

gacatcgtga tgaccagtc ccagaaattc atgtccacct ccgtgggcga ccgggtgtcc 60  
atcacatgca aggcctctca gaacgtgggc accgccgtgg cctggatatca gcagaagcct 120  
ggccagtcctc ccaagctgct gatctactcc gcctccaacc ggtacaccgg cgtgcccgat 180

agattcaccg gctctggctc tggcaccgac ttcacctga ccatctccaa catgcagtec 240  
gaggacctgg ccgactactt ctgccagcag tacaacaact accccctgac cttcggcgct 300  
ggcaccaagc tggaactgaa g 321

<210> 85

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3323, TPP-3187X1-hIgG2, Heavy Chain

<400> 85

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

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

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser



385                      390                      395                      400  
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
  
                          405                      410                      415  
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
                          420                      425                      430  
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
                          435                      440  
 <210> 86  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> TPP-3323, TPP-3187X1-hIgG2, Light Chain  
 <400> 86  
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly  
 1                      5                      10                      15  
  
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala  
                          20                      25                      30  
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
                          35                      40                      45  
 Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
                          50                      55                      60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Met Gln Ser  
 65                      70                      75                      80  
  
 Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Leu  
                          85                      90                      95  
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu 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> 1329

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3323, TPP-3187X1-hIgG2, Heavy Chain

<400> 87

caagtgaccc tgaagagtc cggccctggc atcctgcagc cttcccagac cctgtccctg	60
acctgctcct tctccggctt ctccctgacc acctacggca tcggcgtggg ctggatcaga	120
cagccttctg gcaagggcct ggaatggctg gcccacatct ggtggaacga caacaagtac	180
tacaacaccg cctgaagtc cggctgacc atctccaagg acacctcaa caaccaggtg	240
ttcctgaaga tcgcctccgt ggacaccgcc gataccgcca cctactactg cgcccggatc	300
tccctgccct acttcgacta ttggggccag ggcaccaccc tgaccgtcag ctcagcttcc	360
accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgcctcc ggtccacctc tgagtctacc	420
gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtctctggaac	480
tctggcgccc tgacctccgg cgtgcacacc ttccagccg tgctgcagtc ctccggcctg	540
tactccctgt cctccgtggt gacagtgcc tctccaact tcggcaccca gacctacacc	600
tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agaccgtgga acggaagtgc	660
tgcggtggaat gccacacctg tctgctcca cctgtggctg gccccagcgt gtctctgttc	720
cccccaaagc ccaaggacac cctgatgac tcccggaccc ccgaagtac ctgcgtggtg	780
gtggacgtgt cccacgagga ccccgaggtg cagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa	840
gtgcacaacg ccaagaccaa gccagagag gaacagtcca actccacctt ccgggtggtg	900
tccgtgctga ccgtggtgca tcaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtc	960

tccaacaagg gcctgcctgc ccccatcgaa aagacatca gcaagaccaa gggccagccc 1020  
cgcgagcccc aggtgtacac actgcccccc agccgggaag agatgaccaa gaaccaggtg 1080  
tcctgacct gtctggtgaa aggtttctac cctccgaca ttgccgtgga atgggagtec 1140

aacggacagc ctgagaacaa ctacaagacc acccccccca tgctggactc cgacggctca 1200  
tttttctgt actccaagct gacagtggac aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc 1260  
tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg 1320  
agccccggc 1329

<210> 88

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3323, TPP-3187X1-hIgG2, Light Chain

<400> 88

gacatcgtga tgaccacgtc ccagaaattc atgtccacct ccgtgggcga cggggtgtcc 60

atcacatgca aggcctctca gaacgtgggc accgccgtgg cctggtatca gcagaagcct 120  
ggccagtcct ccaagctgct gatctactcc gcctccaacc ggtacaccgg cgtgcccgat 180  
agattcacgg gtcttggtc tgccaccgac ttaccctga ccatctccaa catgcagtec 240  
gaggacctgg ccgactactt ctgccagcag tacaacaact acccctgac ctccggcgct 300  
ggcaccaagc tggaactgaa gagaaccgtg gccgtccct ccgtgtttat ctccaccac 360  
tccgacgagc agctgaagtc cggcacagct tccgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggt gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480

gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact cctgtctctc taccctgacc 540  
ctgtccaagg ccgattacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgc ccaccagggc 600  
ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 89

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3688, h16C3-hIgG2Kappa, Heavy Chain

<400> 89

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His

195 200 205

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

210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270  
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285  
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser

290 295 300  
Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320  
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335  
Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350  
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365  
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380  
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser

385 390 395 400  
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415  
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430  
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445  
<210> 90

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3688, h16C3-hIgG2Kappa, Light Chain

<400> 90

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 Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala  
 20 25 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Ala Thr Gly Met Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Leu Ser Ser Pro Tyr  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
  
 130 135 140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
  
 195 200 205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210  
 <210> 91  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> TPP-3705, 090E-M007-A09-Mat1-hIgG2-hIgG2Kappa, VH  
 <400> 91

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 Leu Tyr  
                     20                      25                      30

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

Ala Arg Ala Thr Gly Tyr Ser Ser Pro Trp Tyr Leu Asp Pro Trp Gly  
                     100                      105                      110  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                     115                      120

<210> 92

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3705, 090E-M007-A09-Mat1-hIgG2-hIgG2Kappa, HCDR1

<400> 92

Leu Tyr Gln Met His

1                      5

<210> 93

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3705, 090E-M007-A09-Mat1-hIgG2-hIgG2Kappa, HCDR2

<400> 93

Trp Ile Ser Phe Ser Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1                      5                      10                      15

Gly

<210> 94

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3705, 090E-M007-A09-Mat1-hIgG2-hIgG2Kappa, HCDR3

<400> 94

Ala Thr Gly Tyr Ser Ser Pro Trp Tyr Leu Asp Pro

1 5 10

<210> 95

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3705, 090E-M007-A09-Mat1-hIgG2-hIgG2Kappa, VL

<400> 95

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 Gln Ala Ser His Glu Ile Asp Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 96

<211> 11

<212> PRT



<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3705, 090E-M007-A09-Mat1-hIgG2-hIgG2Kappa, LCDR1

<400> 96

Gln Ala Ser His Glu Ile Asp Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 97

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3705, 090E-M007-A09-Mat1-hIgG2-hIgG2Kappa, LCDR2

<400> 97

Asp Ala Tyr Trp Leu Lys Thr

1 5

<210> 98

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3705, 090E-M007-A09-Mat1-hIgG2-hIgG2Kappa, LCDR3

<400> 98

Gln Gly Tyr Asp Asp Leu Ser Val Thr

1 5

<210> 99

<211> 363

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3705, 090E-M007-A09-Mat1-hIgG2-hIgG2Kappa, VH

<400> 99

gaagtgcagc tgggtggaatc cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60

tcttgtgccg cctccggctt caccctcagc ctgtaccaga tgcactgggt ggcacaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtcctgg atctccttct ccggcggcaa taccggctac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc tagagccacc 300

ggctactcct ccccttggtat tctggatcct tggggccagg gcacactcgt gaccgtcagc 360

tca 363

<210> 100

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3705, 090E-M007-A09-Mat1-hIgG2-hIgG2Kappa, VL

<400> 100

gacatccaga tgacccagag cccttcagc ctgtccgcct ctgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc aggctccca cgagatcgac aactacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgat gcctactggc tgaaaaccgg cgtgccctcc 180

agattctccg gctctggctc tggcaccgac ttaccctga ccatctccag cctgcagccc 240

gaggatatcg ccacctacta ttgtcagggc tacgacgacc tgtccgtgac ctttggcgga 300

ggcaccaagg tggacatcaa g 321

<210> 101

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3705, 090E-M007-A09-Mat1-hIgG2-hIgG2Kappa, Heavy Chain

<400> 101

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 Leu Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Thr Gly Tyr Ser Ser Pro Trp Tyr Leu Asp Pro Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His

195 200 205

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

210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser  
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
435 440 445

<210> 102

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3705, 090E-M007-A09-Mat1-hIgG2-hIgG2Kappa, Light Chain

<400> 102

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 Gln Ala Ser His Glu Ile Asp Asn Tyr  
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Asp Ala Tyr Trp Leu Lys Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

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

85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp 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> 103

<211> 1338

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3705, 090E-M007-A09-Mat1-hIgG2-hIgG2Kappa, Heavy Chain

<400> 103

gaagtgcagc tgggtggaatc cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60  
 tcttgtgccg cctccggett caccctcagc ctgtaccaga tgcaactgggt gcgacaggcc 120  
 cctggcaagg gactggaatg ggtgtcctgg atctccttct ccggcggcaa taccggctac 180  
 gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240  
  
 ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc tagagccacc 300  
 ggctactcct cccctggta tctggatcct tggggccagg gcacactcgt gaccgtcagc 360  
 tcagcttcca ccaagggccc ctccgtgttc cctctgccc cttgtcccg gtccacctct 420  
 gagtctaccg ccgctctggg ctgcctggtg aaagactact tcccagagcc cgtgaccgtg 480  
 tcctggaact ctggcgcctt gacctccggc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagtcc 540

tccggcctgt acicccctgtc ctccgtgggtg acagtgcctt cctccaactt cggcacccag 600  
acctacacct gtaacgtgga ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaccgtggaa 660

cggaagtgtt gcgtggaatg cccaccctgt cctgtctcac ctgtggctgg cccagcgtg 720  
ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc 780  
tgcgtgggtg tggacgtgtc ccacgaggac cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 840  
ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa ctccaccttc 900  
cgggtgggtg cctgtctgac cgtgggtgcat caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960  
tgcaaggtct ccaacaaggg cctgcctgcc cccatcgaaa agaccatcag caagaccaag 1020  
ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacaca ctgccccca gccgggaaga gatgaccaag 1080

aaccaggtgt cctgacctg tctggtgaaa ggcttctacc cctccgacat tgccgtggaa 1140  
tgggagtcca acggacagcc tgagaacaac tacaagacca cccccccat gctggactcc 1200  
gacggctcat tcttctgtg ctccaagctg acagtggaca agtcccgtg gcagcagggc 1260  
aacgtgttct cctgtctcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtc 1320  
ctgtccctga gccccggc 1338

<210> 104  
<211> 642  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> TPP-3705, 090E-M007-A09-Mat1-hIgG2-hIgG2Kappa, Light Chain

<400> 104

gacatccaga tgaccagag ccttccagc ctgtccgct ctgtggcgga cagagtgacc 60  
atcacctgtc aggccctcca cgagatcgac aactacctga actggtatca gcagaagccc 120  
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgat gcctactggc tgaaaaccgg cgtgccctcc 180  
agattctccg gctctggctc tggcaccgac ttaccctga ccactctcag cctgcagccc 240  
gaggatatcg ccacctacta ttgtcagggc tacgacgacc tgtccgtgac ctttggcgga 300  
ggcaccaagg tggacatcaa gcggacagtg gccgtccct cctgtttat cttccacccc 360  
tccgacgagc agctgaagtc cggcacagct tccgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaagtg gataacgccc tgcagtccgg caactcccag 480  
gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtctc caccctgacc 540  
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600  
ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 105

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3707, 090E-M007-A09-Mat2-hIgG2-hIgG2Kappa, VH

<400> 105

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

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

<210> 106

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3707, 090E-M007-A09-Mat2-hIgG2-hIgG2Kappa, HCDR1

<400> 106

Leu Tyr Gln Met His

1	5
---	---

<210> 107

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3707, 090E-M007-A09-Mat2-hIgG2-hIgG2Kappa, HCDR2

<400> 107

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

1 5 10 15

Gly

<210> 108

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3707, 090E-M007-A09-Mat2-hIgG2-hIgG2Kappa, HCDR3

<400> 108

Ala Thr Gly Tyr Ser Ser Pro Trp Tyr Leu Asp Pro

1 5 10

<210> 109

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3707, 090E-M007-A09-Mat2-hIgG2-hIgG2Kappa, VL

<400> 109

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser His Glu Ile Asp Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Tyr Trp Ser Lys Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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



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

<210> 110

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3707, 090E-M007-A09-Mat2-hIgG2-hIgG2Kappa, LCDR1

<400> 110

Gln Ala Ser His Glu Ile Asp Asn Tyr Leu Asn

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

<210> 111

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3707, 090E-M007-A09-Mat2-hIgG2-hIgG2Kappa, LCDR2

<400> 111

Asp Ala Tyr Trp Ser Lys Thr

1	5
---	---

<210> 112

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3707, 090E-M007-A09-Mat2-hIgG2-hIgG2Kappa, LCDR3

<400> 112

Gln Gly Tyr Asp Asp Leu Ser Val Thr

1	5
---	---

<210> 113

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3707, 090E-M007-A09-Mat2-hIgG2-hIgG2Kappa, VH

<400> 113

gaagtgcagc tggatggaatc cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60  
tcttgtgccg cctccggctt caccctcagc ctgtaccaga tgcactgggt gcgacaggcc 120  
cctggcaagg gactggaatg ggtgtcctgg atctccttct ccggcggcaa taccggctac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240  
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc tagagccacc 300  
ggctactcct cccctggta tctggatect tggggccagg gcacactcgt gaccgtcagc 360  
tca 363

<210> 114

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3707, 090E-M007-A09-Mat2-hIgG2-hIgG2Kappa, VL

<400> 114

gacatccaga tgaccagag cccttcagc ctgtccgcct ctgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc aggccctcca cgagatcgac aactacctga actggtatca gcagaagccc 120  
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgac gcctactggt ccaagaccgg cgtgccctcc 180  
agattctccg gctctggctc tggcaccgac ttacctga ccatctccag cctgcagccc 240  
gaggatatcg ccacctacta ttgtcagggc tacgacgacc tgtccgtgac ctttggcgga 300  
ggcaccaagg tggacatcaa g 321

<210> 115

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3707, 090E-M007-A09-Mat2-hIgG2-hIgG2Kappa, Heavy Chain

<400> 115

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 Leu Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50	55	60	
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Ala Thr Gly Tyr Ser Ser Pro Trp Tyr Leu Asp Pro Trp Gly			
	100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser			
	115	120	125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala			
	130	135	140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val			
	145	150	155
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala			
	165	170	175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val			
	180	185	190
Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His			
	195	200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys			
	210	215	220
Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val			
	225	230	235
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
	245	250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu			
	260	265	270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
	275	280	285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser			
	290	295	300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser  
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
435 440 445

<210> 116

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3707, 090E-M007-A09-Mat2-hIgG2-hIgG2Kappa, Light Chain

<400> 116

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 Gln Ala Ser His Glu Ile Asp Asn Tyr  
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Asp Ala Tyr Trp Ser Lys Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Tyr Asp Asp Leu Ser Val  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp 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> 117

<211> 1338

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3707, 090E-M007-A09-Mat2-hIgG2-hIgG2Kappa, Heavy Chain

<400> 117

gaagtgcagc tgggtggaatc cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60

tcttgtgccg cctccggctt caccitcagc ctgtaccaga tgcactgggt ggcacaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtcctgg atctccttct cggcggcaa taccggctac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc tagagccacc 300

ggctactcct ccccttggtg tctggatcct tggggccagg gcacactcgt gaccgtcagc 360  
tcagcttcca ccaagggccc ctccgtgttc cctctggccc ctgtctcccg gtccacctct 420  
gagtctaccg ccgctctggg ctgcctgttg aaagactact tccccgagcc cgtgaccgtg 480

tcttgggaact ctggcgccct gacctccggc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagtcc 540  
tccggcctgt actccctgtc ctccgtggtg acagtgcctt cctccaactt cggcaccag 600  
acctacacct gtaacgtgga ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaccgtggaa 660  
cggaagtgtc gcttggaatg cccaccctgt cctgtccac ctgtggctgg cccagcgtg 720  
ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc 780  
tgctgggtgg tggactgtc ccacaggac cccaggtgc agttcaattg gtacgtggac 840  
ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttaa ctccacctc 900

cgggtggtgt ccgtgctgac cgtggtgcat caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960  
tgcaaggctt ccaacaaggg cctgcctgcc cccatcgaaa agaccatcag caagaccaag 1020  
ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacaca ctgccccca gccgggaaga gatgaccaag 1080  
aaccaggtgt cctgacctg tctggtgaaa ggtttctacc cctccgacat tgccgtggaa 1140  
tgggagtcca acggacagcc tgagaacaac tacaagacca cccccccat gctggactcc 1200  
gacggctcat tcttctgta ctccaagctg acagtggaca agtcccgtg gcagcagggc 1260  
aacgtgttct ctgtctcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtc 1320

ctgtccctga gccccgc 1338

<210> 118  
<211> 642  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> TPP-3707, 090E-M007-A09-Mat2-hIgG2-hIgG2Kappa, Light Chain  
<400> 118

gacatccaga tgacceagag cccttcagc ctgtccgcct ctgtgggca cagagtgacc 60  
atcacctgtc aggctccca cgagatgac aactacctga actggtatca gcagaagccc 120  
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgac gcctactggt ccaagaccgg cgtgccctcc 180  
agattctccg gctctggtc tggcaccgac ttaccctga ccatctccag cctgcagccc 240

gaggatatcg ccacctacta ttgtcagggc tacgacgacc tgtccgtgac ctttggcgga 300  
ggcaccaagg tggacatcaa gcggacagtg gccgtccct cctgtttat ctccaccac 360  
tccgacgagc agctgaagtc gcgcacagct tccgtcgtgt gccgtctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaagtg gataacgccc tgcagtcgg caactcccag 480  
 gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540  
 ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgcac ccaccagggc 600  
 ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 119

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3714, TPP-2971HU2-hIgG2Kappa, VH

<400> 119

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 120

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3714, TPP-2971HU2-hIgG2Kappa, HCDR1

<400> 120

Thr Tyr Gly Ile Gly Val Gly

1 5

<210> 121

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3714, TPP-2971HU2-hIgG2Kappa, HCDR2

<400> 121

His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr

1 5 10 15

<210> 122

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3714, TPP-2971HU2-hIgG2Kappa, HCDR3

<400> 122

Ile Ser Leu Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 123

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3714, TPP-2971HU2-hIgG2Kappa, VL

<400> 123

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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



65                      70                      75                      80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu

                    85                      90                      95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

                    100                      105

<210> 124

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3714, TPP-2971HU2-hIgG2Kappa, LCDR1

<400> 124

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala

1                      5                      10

<210> 125

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3714, TPP-2971HU2-hIgG2Kappa, LCDR2

<400> 125

Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1                      5

<210> 126

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3714, TPP-2971HU2-hIgG2Kappa, LCDR3

<400> 126

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr

1                      5

<210> 127

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3714, TPP-2971HU2-hIgG2Kappa, VH

<400> 127

caagtgaccc tgagagagtc cggccctgcc ctctgaagc ctaccagac cctgacactg 60

acctgcacct tctccggctt ctccctgtcc acctacggca tcggcgtggg ctggatcaga 120

cagcctcctg gcaaggccct ggaatggctg gctcacatct ggtggaacga caacaagtac 180

tactccacct cctgaaaac ccggtgacc atctccaagg acacctcaa gaaccaggtg 240

gtgctgacca tgaccaacat ggacccctg gacaccgcca cctactactg cgccagaatc 300

tcctgcctt acttcgacta ctggggccag ggcacactcg tgaccgtcag ctca 354

<210> 128

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3714, TPP-2971HU2-hIgG2Kappa, VL

<400> 128

gatatccagc tgaccagtc cccagcttc ctgtctgcct ctgtggcgga cagagtgacc 60

atcacatgca aggcctccca gaacgtgggc accgccgtgg cttggtatca gcagaagcct 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactcc gcctccaacc ggtacaccgg cgtgccctct 180

agattctcgg gctctggctc tggcaccgag ttaccctga ccatctccag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccactacta ctgccagcag tactctcctt acccctgac ctttggcgga 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 129

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3714, TPP-2971HU2-hIgG2Kappa, Heavy Chain

<400> 129

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser  
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Ser Leu Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

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

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly  
130 135 140

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

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

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

Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser  
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys  
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe  
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
275 280 285

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

290                      295                      300  
 Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 305                      310                      315                      320  
  
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr  
                          325                      330                      335  
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
                          340                      345                      350  
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
                          355                      360                      365  
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
                          370                      375                      380  
  
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 385                      390                      395                      400  
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
                          405                      410                      415  
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
                          420                      425                      430  
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
                          435                      440  
  
 <210> 130  
 <211> 214  
  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> TPP-3714, TPP-2971HU2-hIgG2Kappa, Light Chain  
 <400> 130  
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala  
                          20                      25                      30  
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
                          35                      40                      45

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
115 120 125  
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
130 135 140  
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
145 150 155 160  
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
180 185 190  
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
195 200 205  
Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210

<210> 131

<211> 1329

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3714, TPP-2971HU2-hIgG2Kappa, Heavy Chain

<400> 131

caagtgaccc tgagagagtc cggccctgcc ctctgaagc ctaccagac cctgacactg 60

acctgcacct tctccggtt ctcctgtcc acctacggca tcggcgtggg ctggatcaga 120

cagcctcctg gcaaggccct ggaatggctg gctcacatct ggtggaacga caacaagtac 180

tactccacct cctgaaaac ccggctgacc atctccaagg acacctcaa gaaccaggtg 240

gtgctgacca tgaccaacat ggaccccggtg gacaccgcca cctactactg cgccagaatc	300
tccctgccct acttcgacta ctggggccag ggcacactcg tgaccgtcag ctcagcttcc	360
accaagggcc cctccgtgtt cctctctggcc ccttgctccc ggtccacctc tgagtctacc	420
gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcctggaac	480
tctggcgccc tgacctccgg cgtgcacacc ttccagccg tgctgcagtc ctccggcctg	540
tactccctgt cctccgtggt gacagtgecc tctccaact tcggcaccca gacctacacc	600
tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agaccgtgga acggaagtgc	660
tgctggaat gcccacctg tctgtctcca cctgtggctg gccccagcgt gttcctgttc	720
cccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc tcccggaccc ccgaagtgc ctgcgtggtg	780
gtggacgtgt ccacagagga ccccgagggtg cagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa	840
gtgcacaacg ccaagaccaa gccagagag gaacagttca actccacctt ccgggtggtg	900
tccgtgctga ccgtgggtgca tcaggactgg ctgaacggca aagagtaca gtgcaaggtc	960
tccaacaagg gcctgcctgc ccccatcgaa aagaccatca gcaagaccaa gggccagccc	1020
cgcgagcccc aggtgtacac actgcccccc agccgggaag agatgaccaa gaaccaggtg	1080
tccctgacct gtctggtgaa aggcctctac cctccgaca ttgccgtgga atgggagtc	1140
aacggacagc ctgagaacaa ctacaagacc acccccccca tgctggactc cgacggctca	1200
ttcttctgt actccaagct gacagtggac aagtcctggg ggcagcaggg caacgtgttc	1260
tcctgtctcg tgatgcagca ggccctgcac aaccactaca ccagaagtc cctgtccctg	1320
agccccggc	1329
<210> 132	
<211> 642	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> TPP-3714, TPP-2971HU2-hIgG2Kappa, Light Chain	
<400> 132	
gatatccagc tgaccagtc cccagcttc ctgtctgcct ctgtgggcga cagagtgacc	60
atcacatgca aggcctccca gaacgtgggc accgccgtgg cttggtatca gcagaagcct	120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctactcc gctccaacc ggtacaccgg cgtgcctct	180
agattctcgg gctctggctc tggcaccgag ttaccctga ccatctccag cctgcagccc	240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tactctctct accccctgac ctttggcgga	300
ggcaccaagg tggaatcaa gcggaccgtg gccgtccct ccgtgtttat cttccacccc	360

tccgacgagc agctgaagtc cggcacagct tccgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
 ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480  
 gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540  
 ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtac ccaccagggc 600  
 ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 133

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3820, 3187HU1-hIgG2Kappa, VH

<400> 133

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 134

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3820, 3187HU1-hIgG2Kappa, HCDR1

<400> 134

Thr Tyr Gly Ile Gly Val Gly

1 5

<210> 135

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3820, 3187HU1-hIgG2Kappa, HCDR2

<400> 135

His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr

1 5 10 15

<210> 136

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3820, 3187HU1-hIgG2Kappa, HCDR3

<400> 136

Ile Ser Leu Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 137

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3820, 3187HU1-hIgG2Kappa, VL

<400> 137

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60



Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80  
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Leu  
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 138

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3820, 3187HU1-hIgG2Kappa, LCDR1

<400> 138

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3820, 3187HU1-hIgG2Kappa, LCDR2

<400> 139

Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 140

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3820, 3187HU1-hIgG2Kappa, LCDR3

<400> 140

Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 141

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3820, 3187HU1-hIgG2Kappa, VH

<400> 141

caagtgaccc tgagagagtc cggccctgcc ctctgaagc ctaccagac cctgacactg	60
acctgcacct tcagcggctt cagcctgacc acctacggca tcggcgtggg ctggatcaga	120
cagcctcctg gcaagggcct ggaatggctg gcccacatct ggtggaacga caacaagtac	180

tacagcacca gcctgaaaac ccggctgacc atcagcaagg acaccagcaa gaaccaggtg	240
gtgtgacca tgaccaacat ggacccctg gacaccgcca cctactactg cgccagaatc	300
agcctgccct acttcgacta ctggggccag ggcaccctcg tgacagtgtc atca	354

<210> 142

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3820, 3187HU1-hIgG2Kappa, VL

<400> 142

gatatccagc tgaccagag cccagcttt ctgagcgcca gcgtggcgga cagagtgacc	60
atcacatgca aggccagcca gaacgtgggc acagccgtgg cctggtatca gcagaagcct	120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacagc gccagcaacc ggtacaccgg cgtgcccagc	180
agattttctg gcagcggctc cggcaccgag ttaccctga caatcagcag cctgcagccc	240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaacaact accccctgac cttcggcgga	300
ggcaccaagg tggaaattaa a	321

<210> 143

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3820, 3187HU1-hIgG2Kappa, Heavy Chain

<400> 143

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20                      25                      30

Gly Ile Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
---

35	40	45
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser		
50	55	60
Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val		
65	70	75
		80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr		
85	90	95
Cys Ala Arg Ile Ser Leu Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
100	105	110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro		
115	120	125
Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly		
130	135	140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn		
145	150	155
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln		
165	170	175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser		
180	185	190
Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser		
195	200	205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys		
210	215	220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe		
225	230	235
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val		
245	250	255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe		
260	265	270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro		
275	280	285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
290 295 300

Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr  
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
435 440

<210> 144

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3820, 3187HU1-hIgG2Kappa, Light Chain

<400> 144

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

1 5 10 15

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

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

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

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

65 70 75 80  
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Leu  
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140  
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
180 185 190

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

195 200 205  
Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 145

<211> 1329

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TTP-3820, 3187HU1-hIgG2Kappa, Heavy Chain

<400> 145

caagtgaccc tgagagagtc cggccctgcc ctctgtaagc ctaccagac cctgacactg 60

acctgcacct tcagcggctt cagcctgacc acctacggca tcggcgtggg ctggatcaga 120

cagcctcctg gcaagggcct ggaatggctg gccacatct ggtggaacga caacaagtac 180

tacagcacca gcctgaaaac cggctgacc atcagcaagg acaccagcaa gaaccaggtg 240

gltgtgacca tgaccaacat ggaccccggtg gacaccgcca cctactactg cgccagaatc 300

agcctgccct acttcgacta ctggggccag ggcaccctcg tgacagtgtc atcagccagc 360

accaagggcc ccagcgtgtt ccctctggcc cctttagca gaagcaccag cgagtctaca 420

gccgccctgg gctgcctcgt gaaggactac tttcccgagc ccgtgaccgt gtccctggaac 480

tctggcgctc tgacaagcgg cgtgcacacc tttccagccg tgctgcagag cagcgccctg 540

tactctctga gcagcgtcgt gacagtgtcc agcagcaact tcggcaccca gacctacacc 600

tgtaacgtgg accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaccgtgga acggaagtgc 660

tgctggaat gcccccttg tccctgccct ccagtggctg gcccttcctg gtccctgttc 720

ccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc agccggaccc ccgaagtgc ctgcgtggtg 780

gtgatgtgt cccacgagga ccccgaggtg cagttcaatt ggtacgtgga cggcgtgga 840

gtgcacaacg ccaagaccaa gccagagag gaacagtca acagcacctt ccgggtggtg 900

tccgtgctga ccgtggtgca tcaggactgg ctgaacggca aagagtaca gtgcaaggtg 960

tccaacaagg gctgcctgc ccccatcgag aaaaccatca gcaagaccaa aggccagccc 1020

cgcgagcccc aggtgtacac actgcctcca agccgggaag agatgaccaa gaaccaggtg 1080

tcctgacct gtctcgtgaa aggtttctac cctccgata tcgccgtgga atgggagagc 1140

aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc accccccca tgctggacag cgacggctca 1200

ttcttctgt acagcaagct gacagtggac aagtcccggt ggcagcaggg caactgttc 1260

agctgcagcg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca ccagaagtc cctgagcctg 1320

agccctggc 1329

<210> 146

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3820, 3187HU1-hIgG2Kappa, Light Chain

<400

> 146

gatatccagc tgaccagag cccagcttt ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacatgca aggccagcca gaacgtgggc acagccgtgg cctggtatca gcagaagcct 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacagc gccagcaacc ggtacaccgg cgtgcccagc 180

agattttctg gcagcggtc cggcaccgag ttcacctga caatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaacaact acccctgac cttcggcgga 300

ggcaccaagg tggaaattaa acgaaccgtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccacct 360  
 agcgacgagc agctgaagtc cggcacagcc tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag 480  
 gaaagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540  
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgcac ccaccagggc 600  
 ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 147

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3821, 3187HU2-hIgG2Kappa, VH

<400> 147

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 148

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3821, 3187HU2-hIgG2Kappa, HCDR1

<400> 148

Thr Tyr Gly Ile Gly Val Gly

1 5

<210

> 149

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3821, 3187HU2-hIgG2Kappa, HCDR2

<400> 149

His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr

1 5 10 15

<210> 150

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3821, 3187HU2-hIgG2Kappa, HCDR3

<400> 150

Ile Ser Leu Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 151

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3821, 3187HU2-hIgG2Kappa, VL

<400> 151

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45



Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 152

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3821, 3187HU2-hIgG2Kappa, LCDR1

<400> 152

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 153

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3821, 3187HU2-hIgG2Kappa, LCDR2

<400> 153

Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 154

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3821, 3187HU2-hIgG2Kappa, LCDR3

<400> 154

Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 155

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3821, 3187HU2-hIgG2Kappa, VH

<400> 155

caggtcacac tgagagagtc cggccctgcc ctggtgaaac ccaccagac cctgaccctg	60
acatgcacct tcagcggctt cagcctgagc acctacggca tcggcgtggg ctggatcaga	120
cagccccctg gcaaggccct ggaatggctg gccacatct ggtggaacga caacaagtac	180
tacagcacca gcctgaaaac ccggctgacc atcagcaagg acaccagcaa gaaccaggtg	240
gtgctgacca tgaccaacat ggacccctg gacaccgcca cctactactg cgcccggatc	300
agcctgccct acttcgacta ctggggccag ggcaccctgg tgaccgtgtc ctca	354

<210> 156

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3821, 3187HU2-hIgG2Kappa, VL

<400> 156

gatatccagc tgaccagag cccagcttt ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc	60
atcacatgca aggccagcca gaacgtgggc acagccgtgg cctggtatca gcagaagcct	120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacagc gccagcaacc ggtacaccgg cgtgcccagc	180
agattttctg gcagcggctc cggcaccgag ttcacctga caatcagcag cctgcagccc	240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaacaact accccctgac cttcggcgga	300

ggcaccaagg tggaattaa a	321
------------------------	-----

<210> 157

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3821, 3187HU2-hIgG2Kappa, Heavy Chain

<400> 157

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

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr  
 20 25 30  
 Gly Ile Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu  
 35 40 45  
 Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser  
 50 55 60  
 Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val  
 65 70 75 80  
 Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
 85 90 95  
 Cys Ala Arg Ile Ser Leu Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110  
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
 115 120 125  
 Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly  
 130 135 140  
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
 145 150 155 160  
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
 165 170 175  
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
 180 185 190  
 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser  
 195 200 205  
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 225 230 235 240  
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
 245 250 255  
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270  
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285  
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300  
Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320  
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr

325 330 335  
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

340 345 350  
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365  
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380  
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400  
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415  
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430  
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 158

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-3821, 3187HU2-hIgG2Kappa, Light Chain

<400> 158

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

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

[illegible]

caggtcacac tgaagagagtc cggccctgcc ctggtgaaac ccacccagac cctgaccctg 60  
 acatgcacct tcagcggctt cagcctgagc acctacggca tcggcgtggg ctggatcaga 120  
 cagccccctg gcaagggcctt ggaatggctg gcccacatct ggtggaacga caacaagtac 180  
 tacagcacca gcctgaaaac ccggctgacc atcagcaagg acaccagcaa gaaccaggtg 240  
 gtgctgacca tgaccaacat ggacccccgtg gacaccgcca cctactactg cggccggatc 300  
 agcctgccct acttcgacta ctggggccag ggcaccctgg tgaccgtgtc ctcagccagc 360

accaagggcc ccagcgtgtt ccctctggcc cctttagca gaagcaccag cgagtctaca 420  
 gccgccccctg gctgcctcgt gaaggactac tttcccagc cgtgaccgt gtcttggaa 480  
 tctggcgctc tgacaagcgg cgtgcacacc tttccagccg tgctgcagag cagcggcctg 540  
 tactctctga gcagcgtcgt gacagtgtcc agcagcaact tcggcaccca gacctacacc 600  
 tgtaactgtg accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaccgtgga acggaagtgc 660  
 tgcgtggaat gcccccttg tcctgcccc cagttggctg gcccttccgt gtctctgttc 720  
 ccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc agccggaccc ccgaagtac ctgcgtggtg 780

gtggatgtgt cccacgagga ccccgagggt cagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa 840  
 gtgcacaacg ccaagaccaa gccagagag gaacagtca acagcacctt ccgggtgggtg 900  
 tccgtgctga ccgtggtgca tcaggactgg ctgaacggca aagagtaca gtgcaagggtg 960  
 tccaacaagg gctgcctgc ccccatcgag aaaacatca gcaagaccaa aggccagccc 1020  
 cgcgagcccc aggtgtacac actgcctcca agccgggaag agatgaccaa gaaccaggtg 1080  
 tccttgacct gtctcgtgaa aggtctctac cctccgata tcgccgtgga atgggagagc 1140  
 aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc accccccca tgctggacag cgacggctca 1200

ttcttctgt acagcaagct gacagtggac aagtcccgtt ggcagcagg caacgtgttc 1260  
 agctgcagcg tgatgcagga ggccctgcac aaccactaca ccagaagtc cctgagcctg 1320  
 agccctggc 1329

<210> 160  
 <211> 642  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> TPP-3821, 3187HU2-hIgG2Kappa, Light Chain  
 <400> 160

gatatccagc tgaccagag cccagcttt ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60  
 atcacatgca aggccagcca gaacgtgggc acagccgtgg cctggtatca gcagaagcct 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacagc gccagcaacc ggtacaccgg cgtgccccagc 180  
agattttctg gcagcggctc cggcaccgag ttcacctga caatcagcag cctgcagccc 240  
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaacaact accccctgac cttcggcgga 300  
ggcaccaagg tggaaattaa acgaaccgtg gccgctcca gcgtgttcat ctccccacct 360  
agcgacgagc agctgaagtc cggcacagcc tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420  
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaagggt gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag 480  
gaaagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600  
ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 161

<211> 532

<212> PRT

<213> Macaca mulatta (Rhesus monkey)

<400> 161

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

1 5 10 15

Val Leu Leu Leu Ala His Asn Leu Pro Gln Asn Leu Ile Gly Phe Asn

20 25 30

Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Ala Lys Arg Leu Ile Val Ala Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Glu Thr Val Tyr Ser Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr Gln

65 70 75 80

Asn Asp Thr Gly Ser Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Gly Asp Leu Val

85 90 95

Asn Glu Glu Ala Thr Gly Arg Phe Trp Val Tyr Pro Glu Leu Pro Lys

100 105 110

Pro Tyr Ile Thr Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys Asp Ala

115 120 125

Val Asp Phe Thr Cys Glu Pro Asp Ile His Ser Thr Thr Tyr Leu Trp

130 135 140

Trp Val Asn Asp Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln Leu Ser  
 145                      150                      155                      160  
 Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Lys Arg Asn Asp Ala  
  
                          165                      170                      175  
 Gly Ala Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Val Ser Ala Asn Leu Ser  
                          180                      185                      190  
 Asp Pro Val Ile Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Val Pro Thr Ile  
                          195                      200                      205  
 Ser Pro Ser Asn Ser Asn Tyr Arg Pro Gly Glu Asn Leu Asn Leu Ser  
                          210                      215                      220  
 Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Thr Ala Gln Tyr Ser Trp Phe Val Asn  
  
 225                      230                      235                      240  
 Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn Ile Thr  
                          245                      250                      255  
 Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Met Cys Gln Ala Tyr Asn Ser Ala Thr  
                          260                      265                      270  
 Gly Leu Asn Arg Thr Thr Val Met Met Ile Thr Val Ser Gly Ile Glu  
                          275                      280                      285  
 Gly Arg Asp Met Asp Thr Gly Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr  
  
                          290                      295                      300  
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 305                      310                      315                      320  
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
                          325                      330                      335  
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
                          340                      345                      350  
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
  
                          355                      360                      365  
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
                          370                      375                      380  
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys



385                      390                      395                      400  
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
                          405                      410                      415  
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
  
                          420                      425                      430  
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
                          435                      440                      445  
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
                          450                      455                      460  
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 465                      470                      475                      480  
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
  
                          485                      490                      495  
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
                          500                      505                      510  
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys His His  
                          515                      520                      525  
 His His His His  
                          530  
 <210> 162  
 <211> 292  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 162  
 Lys Leu Thr Ile Glu Ser Thr Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly Lys Glu  
 1                      5                      10                      15  
  
 Val Leu Leu Leu Ala His Asn Leu Pro Gln Asn Arg Ile Gly Tyr Ser  
                          20                      25                      30  
 Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Ser Leu Ile Val Gly Tyr  
                          35                      40                      45  
 Val Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Tyr Ser Gly Arg  
                          50                      55                      60

Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr Gln  
65 70 75 80

Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp Leu Val  
85 90 95

Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu Pro Lys  
100 105 110

Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys Asp Ala  
115 120 125

Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Val Gln Asn Thr Thr Tyr Leu Trp  
130 135 140

Trp Val Asn Gly Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln Leu Ser  
145 150 155 160

Asn Gly Asn Met Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Lys Arg Asn Asp Ala  
165 170 175

Gly Ser Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Ala Ser Ala Asn Arg Ser  
180 185 190

Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Gly Pro Thr Ile  
195 200 205

Ser Pro Ser Lys Ala Asn Tyr Arg Pro Gly Glu Asn Leu Asn Leu Ser  
210 215 220

Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Phe Ile Asn  
225 230 235 240

Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn Ile Thr  
245 250 255

Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Met Cys Gln Ala His Asn Ser Ala Thr  
260 265 270

Gly Leu Asn Arg Thr Thr Val Thr Met Ile Thr Val Ser Gly His His  
275 280 285

His His His His  
290

<210> 163

<211> 404

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 163

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

1 5 10 15

Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln Gln Leu Phe Gly Tyr Ser

20 25 30

Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Arg Gln Ile Val Gly Tyr

35 40 45

Ala Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Asn Ser Gly Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu Pro Lys

100 105 110

Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys Asp Ala

115 120 125

Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asp Thr Thr Tyr Leu Trp

130 135 140

Trp Ile Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln Leu Ser

145 150 155 160

Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Thr Arg Asn Asp Thr

165 170 175

Gly Pro Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Val Ser Ala Asn Arg Ser

180 185 190

Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Thr Tyr Gly Pro Asp Thr Pro Thr Ile

195 200 205

Ser Pro Ser Asp Thr Tyr Tyr Arg Pro Gly Ala Asn Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Cys Tyr Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Leu Ile Asn

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Thr Cys His Ala Asn Asn Ser Val Thr

260 265 270

Gly Cys Asn Arg Thr Thr Val Lys Thr Ile Ile Val Thr Glu Leu Ser

275 280 285

Pro Val Val Ala Lys Pro Gln Ile Lys Ala Ser Lys Thr Thr Val Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

Ile Ser Ile Arg Trp Phe Phe Lys Asn Gln Ser Leu Pro Ser Ser Glu

325 330 335

Arg Met Lys Leu Ser Gln Gly Asn Thr Thr Leu Ser Ile Asn Pro Val

340 345 350

Lys Arg Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Trp Cys Glu Val Phe Asn Pro Ile

355 360 365

Ser Lys Asn Gln Ser Asp Pro Ile Met Leu Asn Val Asn Tyr Asn Ala

370 375 380

Leu Pro Gln Glu Asn Gly Leu Ser Pro Gly His His His His His His

385 390 395 400

His His His His

<210> 164

<211> 657

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 164

Lys Leu Thr Ile Glu Ser Thr Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly Lys Glu

1 5 10 15

Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln His Leu Phe Gly Tyr Ser  
20 25 30

Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Arg Gln Ile Ile Gly Tyr  
35 40 45

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

Glu Ile Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Ile Ile Gln  
65 70 75 80

Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu His Val Ile Lys Ser Asp Leu Val  
85 90 95

Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe Arg Val Tyr Pro Glu Leu Pro Lys  
100 105 110

Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Lys Pro Val Glu Asp Lys Asp Ala  
115 120 125

Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asp Ala Thr Tyr Leu Trp  
130 135 140

Trp Val Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln Leu Ser  
145 150 155 160

Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Phe Asn Val Thr Arg Asn Asp Ser  
165 170 175

Ala Ser Tyr Lys Cys Glu Thr Gln Asn Pro Val Ser Ala Arg Arg Ser  
180 185 190

Asp Ser Val Ile Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Ala Pro Thr Ile  
195 200 205

Ser Pro Leu Asn Thr Ser Tyr Arg Ser Gly Glu Asn Leu Asn Leu Ser  
210 215 220

Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Phe Val Asn  
225 230 235 240

Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn Ile Thr  
245 250 255

Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Thr Cys Gln Ala His Asn Ser Asp Thr

260	265	270
Gly Leu Asn Arg Thr Thr Val Thr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Glu Pro		
275	280	285
Pro Lys Pro Phe Ile Thr Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Glu		
290	295	300
Asp Ala Val Ala Leu Thr Cys Glu Pro Glu Ile Gln Asn Thr Thr Tyr		
305	310	315
Leu Trp Trp Val Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln		
325	330	335
Leu Ser Asn Asp Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Thr Arg Asn		
340	345	350
Asp Val Gly Pro Tyr Glu Cys Gly Ile Gln Asn Glu Leu Ser Val Asp		
355	360	365
His Ser Asp Pro Val Ile Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Asp Pro		
370	375	380
Thr Ile Ser Pro Ser Tyr Thr Tyr Tyr Arg Pro Gly Val Asn Leu Ser		
385	390	395
Leu Ser Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Leu		
405	410	415
Ile Asp Gly Asn Ile Gln Gln His Thr Gln Glu Leu Phe Ile Ser Asn		
420	425	430
Ile Thr Glu Lys Asn Ser Gly Leu Tyr Thr Cys Gln Ala Asn Asn Ser		
435	440	445
Ala Ser Gly His Ser Arg Thr Thr Val Lys Thr Ile Thr Val Ser Ala		
450	455	460
Glu Leu Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Lys Pro Val Glu		
465	470	475
Asp Lys Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Ala Gln Asn Thr		
485	490	495
Thr Tyr Leu Trp Trp Val Asn Gly Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg		
500	505	510

Leu Gln Leu Ser Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Phe Asn Val Thr  
515 520 525

Arg Asn Asp Ala Arg Ala Tyr Val Cys Gly Ile Gln Asn Ser Val Ser  
530 535 540

Ala Asn Arg Ser Asp Pro Val Thr Leu Asp Val Leu Tyr Gly Pro Asp  
545 550 555 560

Thr Pro Ile Ile Ser Pro Pro Asp Ser Ser Tyr Leu Ser Gly Ala Asn  
565 570 575

Leu Asn Leu Ser Cys His Ser Ala Ser Asn Pro Ser Pro Gln Tyr Ser  
580 585 590

Trp Arg Ile Asn Gly Ile Pro Gln Gln His Thr Gln Val Leu Phe Ile  
595 600 605

Ala Lys Ile Thr Pro Asn Asn Asn Gly Thr Tyr Ala Cys Phe Val Ser  
610 615 620

Asn Leu Ala Thr Gly Arg Asn Asn Ser Ile Val Lys Ser Ile Thr Val  
625 630 635 640

Ser Ala Ser Gly Thr Ser Pro Gly Leu Ser Ala His His His His His  
645 650 655

His

<210> 165

<211> 532

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-1790, hCeacam6-WT-Fc-6xHis

<400> 165

Lys Leu Thr Ile Glu Ser Thr Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly Lys Glu  
1 5 10 15

Val Leu Leu Leu Ala His Asn Leu Pro Gln Asn Arg Ile Gly Tyr Ser  
20 25 30

Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Ser Leu Ile Val Gly Tyr

35	40	45
Val Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Tyr Ser Gly Arg		
50	55	60
Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr Gln		
65	70	75
Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp Leu Val		
85	90	95
Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu Pro Lys		
100	105	110
Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys Asp Ala		
115	120	125
Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Val Gln Asn Thr Thr Tyr Leu Trp		
130	135	140
Trp Val Asn Gly Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln Leu Ser		
145	150	155
Asn Gly Asn Met Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Lys Arg Asn Asp Ala		
165	170	175
Gly Ser Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Ala Ser Ala Asn Arg Ser		
180	185	190
Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Gly Pro Thr Ile		
195	200	205
Ser Pro Ser Lys Ala Asn Tyr Arg Pro Gly Glu Asn Leu Asn Leu Ser		
210	215	220
Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Phe Ile Asn		
225	230	235
Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn Ile Thr		
245	250	255
Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Met Cys Gln Ala His Asn Ser Ala Thr		
260	265	270
Gly Leu Asn Arg Thr Thr Val Thr Met Ile Thr Val Ser Gly Ile Glu		
275	280	285



Gly Arg Asp Met Asp Thr Gly Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr  
290 295 300

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
305 310 315 320

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
325 330 335

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
340 345 350

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
355 360 365

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
370 375 380

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
385 390 395 400

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
405 410 415

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
420 425 430

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
435 440 445

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
450 455 460

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
465 470 475 480

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
485 490 495

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
500 505 510

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys His His  
515 520 525

His His His His

530

<210> 166

<211> 532

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-1791, hCeacam6-Dom1-MacMul-Xa-Fc-His

<400> 166

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

1 5 10 15

Val Leu Leu Leu Ala His Asn Leu Pro Gln Asn Leu Ile Gly Phe Asn

20 25 30

Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Ala Lys Arg Leu Ile Val Ala Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Glu Thr Val Tyr Ser Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr Gln

65 70 75 80

Asn Asp Thr Gly Ser Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Gly Asp Leu Val

85 90 95

Asn Glu Glu Ala Thr Gly Arg Phe Trp Val Tyr Pro Glu Leu Pro Lys

100 105 110

Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys Asp Ala

115 120 125

Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Val Gln Asn Thr Thr Tyr Leu Trp

130 135 140

Trp Val Asn Gly Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln Leu Ser

145 150 155 160

Asn Gly Asn Met Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Lys Arg Asn Asp Ala

165 170 175

Gly Ser Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Ala Ser Ala Asn Arg Ser

180 185 190

Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Gly Pro Thr Ile

195	200	205
Ser Pro Ser Lys Ala Asn Tyr Arg Pro Gly Glu Asn Leu Asn Leu Ser		
210	215	220
Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Phe Ile Asn		
225	230	235
Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn Ile Thr		
245	250	255
Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Met Cys Gln Ala His Asn Ser Ala Thr		
260	265	270
Gly Leu Asn Arg Thr Thr Val Thr Met Ile Thr Val Ser Gly Ile Glu		
275	280	285
Gly Arg Asp Met Asp Thr Gly Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		
290	295	300
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
305	310	315
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
325	330	335
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
340	345	350
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
355	360	365
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
370	375	380
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
385	390	395
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
405	410	415
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
420	425	430
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
435	440	445

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
450 455 460

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
465 470 475 480

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
485 490 495

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
500 505 510

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys His His  
515 520 525

His His His His  
530

<210> 167

<211> 532

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-1792, hCeacam6-Dom2-MacMul-Xa-Fc-His

<400> 167

Lys Leu Thr Ile Glu Ser Thr Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly Lys Glu  
1 5 10 15

Val Leu Leu Leu Ala His Asn Leu Pro Gln Asn Arg Ile Gly Tyr Ser  
20 25 30

Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Ser Leu Ile Val Gly Tyr  
35 40 45

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

Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr Gln  
65 70 75 80

Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp Leu Val  
85 90 95

Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu Pro Lys

100	105	110
Pro Tyr Ile Thr Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys Asp Ala		
115	120	125
Val Asp Phe Thr Cys Glu Pro Asp Ile His Ser Thr Thr Tyr Leu Trp		
130	135	140
Trp Val Asn Asp Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln Leu Ser		
145	150	155
160		
Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Lys Arg Asn Asp Ala		
165	170	175
Gly Ala Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Val Ser Ala Asn Leu Ser		
180	185	190
Asp Pro Val Ile Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Gly Pro Thr Ile		
195	200	205
Ser Pro Ser Lys Ala Asn Tyr Arg Pro Gly Glu Asn Leu Asn Leu Ser		
210	215	220
Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Phe Ile Asn		
225	230	235
240		
Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn Ile Thr		
245	250	255
Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Met Cys Gln Ala His Asn Ser Ala Thr		
260	265	270
Gly Leu Asn Arg Thr Thr Val Thr Met Ile Thr Val Ser Gly Ile Glu		
275	280	285
Gly Arg Asp Met Asp Thr Gly Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		
290	295	300
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
305	310	315
320		
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
325	330	335
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
340	345	350

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
355 360 365

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
370 375 380

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
385 390 395 400

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
405 410 415

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
420 425 430

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
435 440 445

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
450 455 460

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
465 470 475 480

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
485 490 495

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
500 505 510

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys His His  
515 520 525

His His His His  
530

<210> 168

<211> 532

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-1793, hCeacam6-Dom3-MacMul-Xa-Fc-His

<400> 168

Lys Leu Thr Ile Glu Ser Thr Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly Lys Glu

1                      5                      10                      15  
  
 Val Leu Leu Leu Ala His Asn Leu Pro Gln Asn Arg Ile Gly Tyr Ser  
                     20                      25                      30  
 Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Ser Leu Ile Val Gly Tyr  
                     35                      40                      45  
 Val Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Tyr Ser Gly Arg  
                     50                      55                      60  
 Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr Gln  
 65                      70                      75                      80  
  
 Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp Leu Val  
                     85                      90                      95  
 Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu Pro Lys  
                     100                      105                      110  
 Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys Asp Ala  
                     115                      120                      125  
 Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Val Gln Asn Thr Thr Tyr Leu Trp  
                     130                      135                      140  
  
 Trp Val Asn Gly Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln Leu Ser  
 145                      150                      155                      160  
 Asn Gly Asn Met Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Lys Arg Asn Asp Ala  
                     165                      170                      175  
 Gly Ser Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Ala Ser Ala Asn Arg Ser  
                     180                      185                      190  
 Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Val Pro Thr Ile  
                     195                      200                      205  
  
 Ser Pro Ser Asn Ser Asn Tyr Arg Pro Gly Glu Asn Leu Asn Leu Ser  
                     210                      215                      220  
 Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Thr Ala Gln Tyr Ser Trp Phe Val Asn  
 225                      230                      235                      240  
 Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn Ile Thr  
                     245                      250                      255

Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Met Cys Gln Ala Tyr Asn Ser Ala Thr  
260 265 270

Gly Leu Asn Arg Thr Thr Val Met Met Ile Thr Val Ser Gly Ile Glu  
275 280 285

Gly Arg Asp Met Asp Thr Gly Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr  
290 295 300

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
305 310 315 320

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
325 330 335

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
340 345 350

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
355 360 365

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
370 375 380

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
385 390 395 400

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
405 410 415

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
420 425 430

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
435 440 445

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
450 455 460

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
465 470 475 480

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
485 490 495

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



500 505 510  
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys His His  
 515 520 525

His His His His

530

<210> 169

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-1794, hCeacam6-Dom1-8xHis (E.coli)

<400> 169

Met Lys Leu Thr Ile Glu Ser Thr Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly Lys

1 5 10 15

Glu Val Leu Leu Leu Ala His Asn Leu Pro Gln Asn Arg Ile Gly Tyr

20 25 30

Ser Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Ser Leu Ile Val Gly

35 40 45

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

50 55 60

Arg Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Gly Ser Gly

100 105 110

Ser His His His His His His His

115 120

<210> 170

<211> 533

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-2443, cyno CEACAM-6-Xa-Fc-His

<400> 170

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

1 5 10 15

Val Leu Leu Leu Ala His Asn Leu Pro Gln Asn Thr Leu Gly Phe Asn

20 25 30

Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Ala Lys Arg Leu Ile Val Ala Tyr

35 40 45

Val Ile Gly Thr Gln Gln Thr Thr Pro Gly Pro Ala His Ser Gly Arg

50 55 60

Glu Met Ile Tyr Ser Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Glu Glu Ala Thr Gly Arg Phe Trp Val Tyr Pro Glu Leu Pro Lys

100 105 110

Pro Tyr Ile Thr Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys Asp Ala

115 120 125

Val Asp Phe Thr Cys Glu Pro Asp Ile His Ser Thr Thr Tyr Leu Trp

130 135 140

Trp Val Asn Asp Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln Leu Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Ala Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Val Ser Ala Asn Leu Ser

180 185 190

Asp Pro Val Ile Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Val Pro Thr Ile

195 200 205

Ser Pro Ser Asn Ser Asn Tyr Arg Pro Gly Glu Asn Leu Asn Leu Ser

210 215 220

Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Thr Ala Gln Tyr Ser Trp Phe Val Asn

225 230 235 240

Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn Ile Thr  
 245 250 255  
 Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Met Cys Gln Ala Tyr Asn Ser Ala Thr  
 260 265 270  
 Gly Leu Asn Arg Thr Thr Val Met Met Ile Thr Val Ser Gly Ser Ile  
 275 280 285  
 Glu Gly Arg Asp Met Asp Thr Gly Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 290 295 300  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 305 310 315 320  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 325 330 335  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 340 345 350  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 355 360 365  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 370 375 380  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 385 390 395 400  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 405 410 415  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 420 425 430  
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 435 440 445  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 450 455 460  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 465 470 475 480  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

485 490 495  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 500 505 510  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys His  
 515 520 525  
 His His His His His  
 530  
 <210> 171  
 <211> 356  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> TPP-2452, cynomolgus Ceacam6-Dom1-Xa-Fc-His  
 <400> 171

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

Glu Met Ile Tyr Ser Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr Gln  
 65 70 75 80  
 Asn Asp Thr Gly Ser Tyr Thr Leu Gln Ala Ile Lys Glu Asp Leu Val  
 85 90 95  
 Thr Glu Glu Ala Thr Gly Arg Phe Trp Val Tyr Pro Glu Leu Ile Glu  
 100 105 110  
 Gly Arg Asp Met Asp Thr Gly Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr  
 115 120 125

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 130 135 140  
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

145                      150                      155                      160  
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
                                  165                      170                      175  
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
                                  180                      185                      190  
  
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
                                  195                      200                      205  
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
                                  210                      215                      220  
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 225                      230                      235                      240  
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
                                  245                      250                      255  
  
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
                                  260                      265                      270  
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
                                  275                      280                      285  
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
                                  290                      295                      300  
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 305                      310                      315                      320  
  
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
                                  325                      330                      335  
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys His His  
                                  340                      345                      350  
 His His His His  
                                  355  
  
 <210> 172  
 <211> 127  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 172

Lys Leu Thr Ile Glu Ser Met Pro Leu Ser Val Ala Glu Gly Lys Glu

1 5 10 15

Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln His Leu Phe Gly Tyr Ser

20 25 30

Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Ser Leu Ile Val Gly Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Glu Thr Ile Tyr Thr Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Gln Glu Asn Ala Pro

100 105 110

Gly Leu Pro Val Gly Ala Val Ala Gly His His His His His His

115 120 125

<210> 173

<211> 526

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 173

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Lys Glu Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln Gln Leu Phe Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Tyr Ala Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Asn Ser  
 85 90 95  
 Gly Arg Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val  
 100 105 110  
 Thr Gln Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp  
 115 120 125  
 Leu Val Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu  
 130 135 140  
  
 Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys  
 145 150 155 160  
 Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asp Thr Thr Tyr  
 165 170 175  
 Leu Trp Trp Ile Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln  
 180 185 190  
 Leu Ser Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Thr Arg Asn  
 195 200 205  
  
 Asp Thr Gly Pro Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Val Ser Ala Asn  
 210 215 220  
 Arg Ser Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Thr Tyr Gly Pro Asp Thr Pro  
 225 230 235 240  
 Thr Ile Ser Pro Ser Asp Thr Tyr Tyr Arg Pro Gly Ala Asn Leu Ser  
 245 250 255  
 Leu Ser Cys Tyr Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Leu  
 260 265 270  
  
 Ile Asn Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn  
 275 280 285  
 Ile Thr Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Thr Cys His Ala Asn Asn Ser  
 290 295 300  
 Val Thr Gly Cys Asn Arg Thr Thr Val Lys Thr Ile Ile Val Thr Glu  
 305 310 315 320  
 Leu Ser Pro Val Val Ala Lys Pro Gln Ile Lys Ala Ser Lys Thr Thr

[illegible]

Pro	Ile	Ser	Lys	Asn	Gln	Ser	Asp	Pro	Ile	Met	Leu	Asn	Val	Asn	Tyr
				405					410					415	
Asn	Ala	Leu	Pro	Gln	Glu	Asn	Gly	Leu	Ser	Pro	Gly	Ala	Ile	Ala	Gly
				420				425					430		
Ile	Val	Ile	Gly	Val	Val	Ala	Leu	Val	Ala	Leu	Ile	Ala	Val	Ala	Leu
				435				440					445		
Ala	Cys	Phe	Leu	His	Phe	Gly	Lys	Thr	Gly	Arg	Ala	Ser	Asp	Gln	Arg
	450					455					460				

Asp	Leu	Thr	Glu	His	Lys	Pro	Ser	Val	Ser	Asn	His	Thr	Gln	Asp	His
465					470					475					480
Ser	Asn	Asp	Pro	Pro	Asn	Lys	Met	Asn	Glu	Val	Thr	Tyr	Ser	Thr	Leu
				485					490						495
Asn	Phe	Glu	Ala	Gln	Gln	Pro	Thr	Gln	Pro	Thr	Ser	Ala	Ser	Pro	Ser
		500						505					510		
Leu	Thr	Ala	Thr	Glu	Ile	Ile	Tyr	Ser	Glu	Val	Lys	Lys	Gln		
		515					520					525			

&lt;210&gt; 174

 $\langle 211 \rangle$  300

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 174

Met Glu Ile Pro Met Gly Thr Gln Gly Cys Phe Ser Lys Ser Leu Leu



1                    5                    10                    15  
 Leu Ser Ala Ser Ile Leu Val Leu Trp Met Leu Gln Gly Ser Gln Ala  
                   20                    25                    30  
 Ala Leu Tyr Ile Gln Lys Ile Pro Glu Gln Pro Gln Lys Asn Gln Asp  
                   35                    40                    45  
 Leu Leu Leu Ser Val Gln Gly Val Pro Asp Thr Phe Gln Asp Phe Asn  
  
                   50                    55                    60  
 Trp Tyr Leu Gly Glu Glu Thr Tyr Gly Gly Thr Arg Leu Phe Thr Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Ile Pro Gly Ile Gln Arg Pro Gln Arg Asp Gly Ser Ala Met Gly Gln  
                   85                    90                    95  
 Arg Asp Ile Val Gly Phe Pro Asn Gly Ser Met Leu Leu Arg Arg Ala  
                   100                    105                    110  
 Gln Pro Thr Asp Ser Gly Thr Tyr Gln Val Ala Ile Thr Ile Asn Ser  
  
                   115                    120                    125  
 Glu Trp Thr Met Lys Ala Lys Thr Glu Val Gln Val Ala Glu Lys Asn  
                   130                    135                    140  
 Lys Glu Leu Pro Ser Thr His Leu Pro Thr Asn Ala Gly Ile Leu Ala  
 145                    150                    155                    160  
 Ala Thr Ile Ile Gly Ser Leu Ala Ala Gly Ala Leu Leu Ile Ser Cys  
                   165                    170                    175  
 Ile Ala Tyr Leu Leu Val Thr Arg Asn Trp Arg Gly Gln Ser His Arg  
  
                   180                    185                    190  
 Leu Pro Ala Pro Arg Gly Gln Gly Ser Leu Ser Ile Leu Cys Ser Ala  
                   195                    200                    205  
 Val Ser Pro Val Pro Ser Val Thr Pro Ser Thr Trp Met Ala Thr Thr  
                   210                    215                    220  
 Glu Lys Pro Glu Leu Gly Pro Ala His Asp Ala Gly Asp Asn Asn Ile  
 225                    230                    235                    240  
 Tyr Glu Val Met Pro Ser Pro Val Leu Leu Val Ser Pro Ile Ser Asp  
  
                   245                    250                    255

Thr Arg Ser Ile Asn Pro Ala Arg Pro Leu Pro Thr Pro Pro His Leu  
260 265 270  
Gln Ala Glu Pro Glu Asn His Gln Tyr Gln Gln Asp Leu Leu Asn Pro  
275 280 285  
Asp Pro Ala Pro Tyr Cys Gln Leu Val Pro Thr Ser  
290 295 300  
<210> 175  
<211> 252  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 175  
Met Gly Pro Pro Ser Ala Ser Pro His Arg Glu Cys Ile Pro Trp Gln  
  
1 5 10 15  
Gly Leu Leu Leu Thr Ala Ser Leu Leu Asn Phe Trp Asn Pro Pro Thr  
20 25 30  
Thr Ala Lys Leu Thr Ile Glu Ser Met Pro Leu Ser Val Ala Glu Gly  
35 40 45  
Lys Glu Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln His Leu Phe Gly  
50 55 60  
Tyr Ser Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Ser Leu Ile Val  
  
65 70 75 80  
Gly Tyr Val Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Ala Ala Tyr Ser  
85 90 95  
Gly Arg Glu Thr Ile Tyr Thr Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val  
100 105 110  
Thr Gln Asn Asp Ile Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp  
115 120 125  
Leu Val Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Gln Glu Asn  
  
130 135 140  
Ala Pro Gly Leu Pro Val Gly Ala Val Ala Gly Ile Val Thr Gly Val  
145 150 155 160  
Leu Val Gly Val Ala Leu Val Ala Ala Leu Val Cys Phe Leu Leu Leu

165 170 175  
Ala Lys Thr Gly Arg Thr Ser Ile Gln Arg Asp Leu Lys Glu Gln Gln  
180 185 190  
Pro Gln Ala Leu Ala Pro Gly Arg Gly Pro Ser His Ser Ser Ala Phe

195 200 205  
Ser Met Ser Pro Leu Ser Thr Ala Gln Ala Pro Leu Pro Asn Pro Arg  
210 215 220  
Thr Ala Ala Ser Ile Tyr Glu Glu Leu Leu Lys His Asp Thr Asn Ile  
225 230 235 240  
Tyr Cys Arg Met Asp His Lys Ala Glu Val Ala Ser  
245 250

<210> 176

<211> 702

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 176

Met Glu Ser Pro Ser Ala Pro Pro His Arg Trp Cys Ile Pro Trp Gln

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

65 70 75 80  
Gly Tyr Val Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Tyr Ser  
85 90 95  
Gly Arg Glu Ile Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Ile  
100 105 110  
Ile Gln Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu His Val Ile Lys Ser Asp  
115 120 125

Leu Val Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe Arg Val Tyr Pro Glu Leu

130 135 140

Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Lys Pro Val Glu Asp Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Trp Trp Val Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln

180 185 190

Leu Ser Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Phe Asn Val Thr Arg Asn

195 200 205

Asp Thr Ala Ser Tyr Lys Cys Glu Thr Gln Asn Pro Val Ser Ala Arg

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Ile Ser Pro Leu Asn Thr Ser Tyr Arg Ser Gly Glu Asn Leu Asn

245 250 255

Leu Ser Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Phe

260 265 270

Val Asn Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn

275 280 285

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

290 295 300

Asp Thr Gly Leu Asn Arg Thr Thr Val Thr Thr Ile Thr Val Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Pro Pro Lys Pro Phe Ile Thr Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu

325 330 335

Asp Glu Asp Ala Val Ala Leu Thr Cys Glu Pro Glu Ile Gln Asn Thr

340 345 350

Thr Tyr Leu Trp Trp Val Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg

355 360 365

Leu Gln Leu Ser Asn Asp Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Thr

370                      375                      380  
 Arg Asn Asp Val Gly Pro Tyr Glu Cys Gly Ile Gln Asn Lys Leu Ser  
  
 385                      390                      395                      400  
 Val Asp His Ser Asp Pro Val Ile Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp  
  
                     405                      410                      415  
 Asp Pro Thr Ile Ser Pro Ser Tyr Thr Tyr Tyr Arg Pro Gly Val Asn  
  
                     420                      425                      430  
 Leu Ser Leu Ser Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser  
  
                     435                      440                      445  
 Trp Leu Ile Asp Gly Asn Ile Gln Gln His Thr Gln Glu Leu Phe Ile  
  
  
                     450                      455                      460  
 Ser Asn Ile Thr Glu Lys Asn Ser Gly Leu Tyr Thr Cys Gln Ala Asn  
  
 465                      470                      475                      480  
 Asn Ser Ala Ser Gly His Ser Arg Thr Thr Val Lys Thr Ile Thr Val  
  
                     485                      490                      495  
 Ser Ala Glu Leu Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Lys Pro  
  
                     500                      505                      510  
 Val Glu Asp Lys Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Ala Gln  
  
  
                     515                      520                      525  
 Asn Thr Thr Tyr Leu Trp Trp Val Asn Gly Gln Ser Leu Pro Val Ser  
  
                     530                      535                      540  
 Pro Arg Leu Gln Leu Ser Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Phe Asn  
  
 545                      550                      555                      560  
 Val Thr Arg Asn Asp Ala Arg Ala Tyr Val Cys Gly Ile Gln Asn Ser  
  
                     565                      570                      575  
 Val Ser Ala Asn Arg Ser Asp Pro Val Thr Leu Asp Val Leu Tyr Gly  
  
  
                     580                      585                      590  
 Pro Asp Thr Pro Ile Ile Ser Pro Pro Asp Ser Ser Tyr Leu Ser Gly  
  
                     595                      600                      605  
 Ala Asn Leu Asn Leu Ser Cys His Ser Ala Ser Asn Pro Ser Pro Gln  
  
                     610                      615                      620

Tyr Ser Trp Arg Ile Asn Gly Ile Pro Gln Gln His Thr Gln Val Leu  
 625                      630                      635                      640  
 Phe Ile Ala Lys Ile Thr Pro Asn Asn Asn Gly Thr Tyr Ala Cys Phe

                    645                      650                      655  
 Val Ser Asn Leu Ala Thr Gly Arg Asn Asn Ser Ile Val Lys Ser Ile  
 660                      665                      670

Thr Val Ser Ala Ser Gly Thr Ser Pro Gly Leu Ser Ala Gly Ala Thr  
 675                      680                      685

Val Gly Ile Met Ile Gly Val Leu Val Gly Val Ala Leu Ile  
 690                      695                      700

<210> 177

<211> 344

<212> PRT

<213> Macaca fascicularis (Cynomolgus monkey)

<400> 177

Met Gly Pro Pro Ser Ala Pro Pro Cys Arg Ile Cys Val Pro Trp Lys  
 1                      5                      10                      15

Glu Val Leu Leu Thr Ala Ser Leu Leu Thr Phe Trp Ser Pro Pro Thr  
 20                      25                      30

Thr Ala Gln Leu Thr Ile Glu Ser Arg Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly  
 35                      40                      45

Lys Glu Val Leu Leu Leu Ala His Asn Leu Pro Gln Asn Thr Leu Gly  
 50                      55                      60

Phe Asn Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Ala Lys Arg Leu Ile Val  
 65                      70                      75                      80

Ala Tyr Val Ile Gly Thr Gln Gln Thr Thr Pro Gly Pro Ala His Ser  
 85                      90                      95

Gly Arg Glu Met Ile Tyr Ser Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val  
 100                      105                      110

Thr Gln Asn Asp Thr Gly Ser Tyr Thr Leu Gln Ala Ile Lys Glu Asp  
 115                      120                      125

Leu Val Thr Glu Glu Ala Thr Gly Arg Phe Trp Val Tyr Pro Glu Leu

130 135 140

Pro Lys Pro Tyr Ile Thr Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys

145 150 155 160

Asp Ala Val Asp Phe Thr Cys Glu Pro Asp Ile His Ser Thr Thr Tyr

165 170 175

Leu Trp Trp Val Asn Asp Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln

180 185 190

Leu Ser Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Lys Arg Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Ile Ser Pro Ser Asn Ser Asn Tyr Arg Pro Gly Glu Asn Leu Asn

245 250 255

Leu Ser Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Thr Ala Gln Tyr Ser Trp Phe

260 265 270

Val Asn Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn

275 280 285

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

290 295 300

Ala Thr Gly Leu Asn Arg Thr Thr Val Met Met Ile Thr Val Ser Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

Val Leu Ala Arg Val Ala Leu Ile

340

<210> 178

<211> 349

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 178

Met Gly Pro Ile Ser Ala Pro Ser Cys Arg Trp Arg Ile Pro Trp Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Lys Glu Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln Asp Pro Arg Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Arg Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Met Arg Asn Val

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys

145 150 155 160

Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asn Thr Thr Tyr

165 170 175

Leu Trp Trp Val Asn Gly Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln

180 185 190

Leu Ser Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Thr Arg Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240



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

Ile Thr Thr Lys Asn Ser Gly Ser Tyr Ala Cys His Thr Thr Asn Ser  
290 295 300  
Ala Thr Gly Arg Asn Arg Thr Thr Val Arg Met Ile Thr Val Ser Asp  
305 310 315 320  
Ala Leu Val Gln Gly Ser Ser Pro Gly Leu Ser Ala Arg Ala Thr Val  
325 330 335  
Ser Ile Met Ile Gly Val Leu Ala Arg Val Ala Leu Ile  
340 345

<210> 179

<211> 344  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 179

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

100 105 110  
Thr Gln Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp

115 120 125  
Leu Val Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu

130 135 140  
Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys

145 150 155 160  
Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Val Gln Asn Thr Thr Tyr

165 170 175  
Leu Trp Trp Val Asn Gly Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln

180 185 190  
Leu Ser Asn Gly Asn Met Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Lys Arg Asn

195 200 205  
Asp Ala Gly Ser Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Ala Ser Ala Asn

210 215 220  
Arg Ser Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Gly Pro

225 230 235 240  
Thr Ile Ser Pro Ser Lys Ala Asn Tyr Arg Pro Gly Glu Asn Leu Asn

245 250 255  
Leu Ser Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Phe

260 265 270  
Ile Asn Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn

275 280 285  
Ile Thr Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Met Cys Gln Ala His Asn Ser

290 295 300  
Ala Thr Gly Leu Asn Arg Thr Thr Val Thr Met Ile Thr Val Ser Gly

305 310 315 320  
Ser Ala Pro Val Leu Ser Ala Val Ala Thr Val Gly Ile Thr Ile Gly

325 330 335  
Val Leu Ala Arg Val Ala Leu Ile

340

<210> 180

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Macaca fascicularis CEACAM6-Domain 1-His

<400> 180

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

1 5 10 15

Glu Val Leu Leu Leu Ala His Asn Leu Pro Gln Asn Thr Leu Gly Phe

20 25 30

Asn Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Ala Lys Arg Leu Ile Val Ala

35 40 45

Tyr Val Ile Gly Thr Gln Gln Thr Thr Pro Gly Pro Ala His Ser Gly

50 55 60

Arg Glu Met Ile Tyr Ser Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr

65 70 75 80

Gln Asn Asp Thr Gly Ser Tyr Thr Leu Gln Ala Ile Lys Glu Asp Leu

85 90 95

Val Thr Glu Glu Ala Thr Gly Arg Phe Trp Val Tyr Pro Glu Leu Gly

100 105 110

Ser Gly Ser His His His His His His His His

115 120

<210> 181

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-5468 - Heavy Chain

<400> 181

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr

20 25 30

Gly Ile Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu  
 35 40 45  
 Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser  
 50 55 60  
 Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val  
  
 65 70 75 80  
 Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
 85 90 95  
 Cys Ala Arg Ile Ser Leu Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110  
 Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
 115 120 125  
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly  
  
 130 135 140  
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
 145 150 155 160  
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
 165 170 175  
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
 180 185 190  
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser  
  
 195 200 205  
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr  
 210 215 220  
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser  
 225 230 235 240  
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
 245 250 255  
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro  
  
 260 265 270  
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275                      280                      285  
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val  
 290                      295                      300  
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
 305                      310                      315                      320  
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
  
 325                      330                      335  
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 340                      345                      350  
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 355                      360                      365  
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 370                      375                      380  
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
  
 385                      390                      395                      400  
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 405                      410                      415  
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 420                      425                      430  
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 435                      440                      445  
 <210> 182  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><223> TPP-5468 - Light Chain  
 <400> 182  
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala  
 20                      25                      30  
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

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

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

115 120 125  
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
130 135 140  
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
145 150 155 160  
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
165 170 175  
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190  
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
195 200 205  
Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 183

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> APP-1574 - Heavy Chain (Fab)

<400> 183

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

His

225

<210> 184

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> APP-1574 - Light Chain (Fab)

<400> 184

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 185



<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-8697, hCEACAM6-Domain 1-His - I30L

<400> 185

Met Lys Leu Thr Ile Glu Ser Thr Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly Lys

1 5 10 15

Glu Val Leu Leu Leu Ala His Asn Leu Pro Gln Asn Arg Leu Gly Tyr

20 25 30

Ser Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Ser Leu Ile Val Gly

35 40 45

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

50 55 60

Arg Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Gly Ser Gly

100 105 110

Ser His His His His His His His His

115 120

<210> 186

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TPP-8698, hCEACAM6-Domain 1-His - I30F

<400> 186

Met Lys Leu Thr Ile Glu Ser Thr Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly Lys

1 5 10 15

Glu Val Leu Leu Leu Ala His Asn Leu Pro Gln Asn Arg Phe Gly Tyr

20 25 30

Ser Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Ser Leu Ile Val Gly

35	40	45	
Tyr Val Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Tyr Ser Gly			
50	55	60	
Arg Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr			
65	70	75	80
Gln Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp Leu			
85	90	95	
Val Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Gly Ser Gly			
100	105	110	
Ser His His His His His His His His			
115	120		