



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0154676
(43) 공개일자 2022년11월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01) A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/289 (2013.01)
A61K 47/6803 (2017.08)
(21) 출원번호 10-2022-7028992
(22) 출원일자(국제) 2021년02월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년08월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/018599
(87) 국제공개번호 WO 2021/168128
국제공개일자 2021년08월26일
(30) 우선권주장
62/978,141 2020년02월18일 미국(US)
63/062,845 2020년08월07일 미국(US)

(71) 출원인
마젠타 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 매사추세츠 케임브리지 테크놀로지 스퀘어
100 피프스 플로어 (우: 02139)
(72) 발명자
길라드, 제프리 오.
미국 01451 매사추세츠 하버드 에어 로드 345 (피.오. 박스 836)
프록터, 제니퍼 린
미국 02155 매사추세츠 메드포드 세인트 프란시스 스트리트 36
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤남

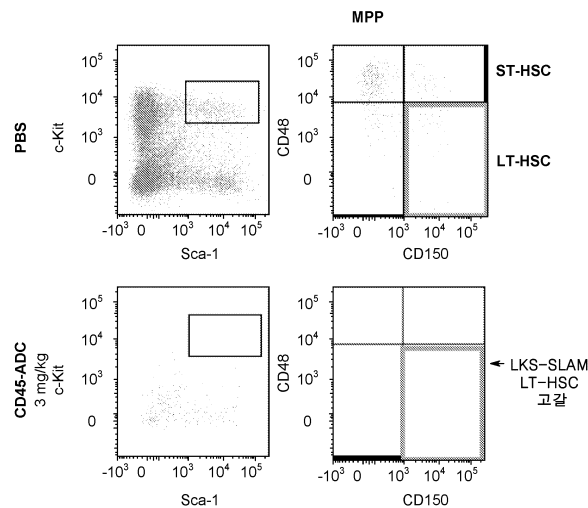
전체 청구항 수 : 총 58 항

(54) 발명의 명칭 동종 이식을 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

CD45+ 세포의 고갈 및 특허, 다양한 조혈 질환, 대사 장애, 암 및 자가면역 질환의 치료에 유용한 조성물 및 방법이 본원에 기술된다. 본원에 기술된 조성물 및 방법은 예를 들어 CD45+ 암 세포 또는 자가면역 세포의 집단을 고갈시킴으로써 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법은 또한 동종 조혈 줄기 세포 이식 요법을 위해 환자를 준비시키고 이식 절차 전에 내인성 조혈 줄기 세포를 선택적으로 고갈시킴으로써 동종 줄기 세포 이식의 생착을 개선시키는 데 사용될 수 있다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 47/6849 (2017.08)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

히지, 샤론

미국 02148 매사추세츠 물든 퀴리 레인 15 아파트
먼트 6118

보이타노, 앤서니

미국 02468 매사추세츠 뉴턴 에블린 로드 27

쿠크, 마이클

미국 02118 매사추세츠 보스턴 워싱턴 스트리트
1387 유닛 202

명세서

청구범위

청구항 1

조혈 줄기 세포 (HSC) 이식을 필요로 하는 인간 환자에서 CD45+ 세포의 집단을 고갈시키는 방법으로서,

상기 방법은 환자가 동종 HSC를 포함하는 이식을 수용하기 전에 세포독소에 커플링된 CD45 표적화 모이어티의 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 환자는 상기 이식 전에 또는 상기 이식과 실질적으로 동시에 면역억제제로 컨디셔닝되지 않는, 방법.

청구항 2

a. 면역억제제의 부재 하에 상기 환자의 CD45+ 세포의 집단을 고갈시키기에 충분한 유효량으로 세포독소에 커플링된 CD45 표적화 모이어티를 인간 환자에게 투여하는 단계; 및

b. 후속적으로 동종 HSC를 포함하는 이식을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 3

동종 HSC를 포함하는 이식을 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 상기 환자는 면역억제제의 부재 하에 상기 환자의 조혈 줄기 세포의 집단을 고갈시키기에 충분한 유효량으로 세포독소에 커플링된 CD45 표적화 모이어티를 이전에 투여받은 적이 있는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포독소에 커플링된 상기 CD45 표적화 모이어티는 항-CD45 항체 약물 접합체 (ADC)인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동종 HSC는 상기 환자의 HLA 항원에 대해 하나 이상의 HLA 불일치를 포함하는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동종 HSC는 상기 환자의 HLA 항원에 대해 2개 이상의 HLA 불일치를 포함하는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동종 HSC는 상기 환자의 HLA 항원에 대해 3개 이상의 HLA 불일치를 포함하는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동종 HSC는 상기 환자의 HLA 항원에 대해 5개 이상의 HLA 불일치를 포함하는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동종 HSC는 상기 환자의 HLA 항원에 대해 완전한 HLA 불일치를 포함하는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동종 HSC는 상기 환자의 부 조직적합성 항원(miHA)에 대해 하나 이상의 부 조직적합성 항원 불일치를 포함하는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동종 HSC는 상기 환자의 부 조직적합성 항원에 대해 2개 이상의 miHA 불일치를 포함하는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동종 HSC는 상기 환자의 부 조직적합성 항원에 대해 5개 이상의 miHA 불일치를 포함하는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역억제제는 전신 조사 (total body irradiation, TBI)인, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 면역억제제는 저용량 TBI인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역억제제는 항-CD4 항체, 항-CD8 항체, 또는 이의 조합인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역억제제는 사이클로포스파미드인, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 이식 전 적어도 24시간 및/또는 상기 이식 후 적어도 24시간 동안 면역억제제를 수용하지 않는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 이식 전 적어도 48시간 및/또는 상기 이식 후 적어도 48시간 동안 면역억제제를 수용하지 않는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 이식 전 적어도 72시간 및/또는 상기 이식 후 적어도 72시간 동안 면역억제제를 수용하지 않는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 이식 전 적어도 96시간 및/또는 상기 이식 후 적어도 96시간 동안 면역억제제를 수용하지 않는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 이식 전 적어도 7일 및/또는 상기 이식 후 적어도 7일 동안 면역억제제를 수용하지 않는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 이식 전 적어도 14일 및/또는 상기 이식 후 적어도 14일 동안 면역억제제를 수용하지 않는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 이식 전 적어도 1개월 및/또는 상기 이식 후 적

어도 1개월 동안 면역억제제를 수용하지 않는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 독소에 커플링된 CD45 표적화 모이어티의 유효량은 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% 또는 100% 공여자 키메리즘(chimerism)을 확립하기에 충분한 양인, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 공여자 키메리즘은 이식 후 적어도 6주, 7주, 8주, 9주, 또는 10주 후에 평가되는, 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 공여자 키메리즘은 전체 말초 키메리즘인, 방법.

청구항 27

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 공여자 키메리즘은 골수성 키메리즘인, 방법.

청구항 28

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 공여자 키메리즘은 T 세포 키메리즘인, 방법.

청구항 29

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 공여자 키메리즘은 B 세포 키메리즘인, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 독소에 커플링된 CD45 표적화 모이어티의 유효량은 단일 용량으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 독소에 커플링된 CD45 표적화 모이어티의 유효량은 2회 용량으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 독소에 커플링된 CD45 표적화 모이어티의 유효량은 2회 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회 이상) 용량으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이식은 상기 독소에 커플링된 CD45 표적화 모이어티의 농도가 상기 환자의 혈액으로부터 실질적으로 제거된 후에 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손은 상기 조혈 줄기 세포를 상기 환자에게 이식한 후 2일 이상 후에 조혈 줄기 세포 기능적 잠재력을 유지시키는, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동종 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손은 상기 조혈 줄기 세포를 상기 환자에게 이식한 후 조혈 조직에 국소화하고/하거나 조혈을 재확립할 수 있는, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 이식 시, 상기 조혈 줄기 세포는 거핵구, 혈전구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 골수모세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 미세아교 세포, 과립구, 단핵구,

파골세포, 항원-제시 세포, 대식세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포, T-림프구, 및 B-림프구로 이루어진 그룹으로부터 선택된 세포의 집단의 회복을 일으키는, 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 줄기 세포 장애를 앓고 있는, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 헤로글로빈혈증 장애, 자가면역 장애, 골수 형성이상 장애, 면역결핍 장애, 또는 대사 장애를 앓고 있는, 방법.

청구항 39

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 암을 앓고 있는, 방법.

청구항 40

제4항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD45 ADC는 바이오층 간섭계 (BLI)에 의해 측정된 바와 같이 1×10^{-2} 내지 1×10^{-3} , 1×10^{-3} 내지 1×10^{-4} , 1×10^{-5} 내지 1×10^{-6} , 1×10^{-6} 내지 1×10^{-7} 또는 1×10^{-7} 내지 1×10^{-8} 의 해리 속도 (K_{OFF})를 갖는 항체를 포함하는, 방법.

청구항 41

제4항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD45 ADC는 바이오층 간섭계 (BLI) 검정에 의해 결정된 바와 같이 약 100 nM 이하, 약 90nM 이하, 약 80 nM 이하, 약 70 nM 이하, 약 60 nM 이하, 약 50 nM 이하, 약 40 nM 이하, 약 30 nM 이하, 약 20 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 8 nM 이하, 약 6 nM 이하, 약 4 nM 이하, 약 2 nM 이하, 약 1 nM 이하의 K_D 로 CD45에 결합하는 항체를 포함하는, 방법.

청구항 42

제4항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD45 ADC는 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는, 방법.

청구항 43

제4항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD45 ADC는 인간 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는, 방법.

청구항 44

제4항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD45 ADC는 표 5에 제시된 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는, 방법.

청구항 45

제4항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD45 ADC는 온전한 항-CD45 항체를 포함하는, 방법.

청구항 46

제4항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD45 ADC는 IgG 항체를 포함하는, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 IgG는 IgG1 이소형, IgG2 이소형, IgG3 이소형, 또는 IgG4 이소형인, 방법.

청구항 48

제4항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD45 ADC는 링커를 통해 세포독소에 접합된 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는, 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 세포독소는 RNA 중합효소 억제제인, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 RNA 중합효소 억제제는 아마톡신인, 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 아마톡신은 아마니틴인, 방법.

청구항 52

제50항에 있어서, 상기 아마톡신은 α -아마니틴, β -아마니틴, γ -아마니틴, ϵ -아마니틴, 아마닌, 아마닌아미드, 아마놀린, 아마놀린산, 및 프로아마놀린으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 53

제48항에 있어서, 상기 세포독소는 피롤로벤조디아제핀 (PBD)인, 방법.

청구항 54

제48항에 있어서, 상기 세포독소는 슈도모나스 외독소 A, 데보가닌, 디프테리아 독소, 사포린, 메이탄신, 메이탄시노이드, 오리스타틴, 안트라사이클린, 칼리키아미신, 이리노테칸, SN-38, 듀오카르마이신, 피롤로벤조디아제핀, 피롤로벤조디아제핀 다이머, 인돌리노벤조디아제핀, 인돌리노벤조디아제핀 다이머, 및 인돌리노벤조디아제핀 슈도다이머로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 오리스타틴은 MMAE 또는 MMAF인, 방법.

청구항 56

제48항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 항체의 Fc 도메인에서 시스테인 잔기에 의해 독소에 접합되는, 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 시스테인 잔기는 항체의 Fc 도메인에서 아미노산 치환에 의해 도입되는, 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 아미노산 치환은 S239C 또는 D265C인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원

[0002]

본 출원은 2020년 2월 18일에 출원된 미국 가출원 제62/978,141호 및 2020년 8월 7일에 출원된 미국 가출원 제63/062,845호를 우선권으로 주장한다. 상기 우선권 출원들 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

서열 목록

[0004]

본 출원에는 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록이 포함되어 있으며, 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다. 2021년 2월 11일에 생성된 ASCII 사본의 명칭은 M103034_2195WO_0576_7_SL.txt이며, 크기는 261,714 바이트이다.

[0005]

분야

[0006]

본 개시내용은 예를 들어 CD45+ 세포, 예컨대 조혈 줄기 세포 또는 성숙 면역 세포 (예를 들어, T 세포)에 의해

발현되는 바와 같이 CD45에 결합할 수 있는 독소 (예를 들어, 항체-약물 접합체)에 커플링된 CD45 표적화 모이어티의 투여에 의한 다양한 병리 특히 예컨대 혈액 질환, 대사 장애, 암 및 자가면역 질환을 앓고 있는 환자의 치료에 관한 것이다.

배경 기술

- [0007] 동종 조혈 줄기 세포 이식 (allo-HSCT)은 악성 및 비-악성 혈액 장애에 대한 잠재적인 치유적 치료법이다. 동종 세포 요법은 환자에게 세포를 이식하는 것을 포함하며, 여기서 이식된 세포는 환자가 아닌 다른 공여자로부터 유래한다. 동종 세포 치료에 사용되는 동종 공여자의 일반적인 유형은 HLA-일치 형제, 일치된 비관련 공여자, 부분 일치된 패밀리 구성원 공여자, 관련된 체대혈 공여자 및 비관련 체대혈 공여자를 포함한다. 세포 요법의 궁극적인 목표는 동종 세포 요법의 사용을 확장할 것인 "기성품" 제품의 기초를 형성할 수 있는 동종 세포 요법을 식별하는 것이다 (Brandenberger, et al. (2011). BioProcess International. 9 (suppl. 1): 30-37).
- [0008] 이러한 가능성에도 불구하고, 동종 세포의 치료적 사용은 현재 이 치료법을 어렵게 만드는 합병증을 가질 수 있다. 면역-적극 숙주에서, 이식된 동종 세포는 빠르게 거부되며, 이를 숙주 대 이식편 거부 (HvG)라고 한다. HvG는 전달된 세포의 효능을 실질적으로 감소시킬뿐만 아니라, 수용자에게 부작용을 일으켜 동종 세포의 사용을 제한할 수 있다. 또한, allo-HSCT 이전의 환자 준비, 또는 컨디셔닝을 위한 현재 요법은 장기 독성, 불임 및 2차 악성 종양의 위험을 포함하여 요법 관련 사망률 및 이환율로 인해 이 치료 절차의 사용을 제한한다. 현재, 면역억제제의 사용을 피하고 동종 조혈 줄기 세포 이식편의 생착을 촉진하여 이러한 세포의 다능성 및 조혈 기능이 이식 후 보존되도록 하는 보다 안전한 컨디셔닝 요법이 요구되고 있다.

발명의 내용

- [0009] 본원에는 CD45를 특이적으로 표적화하는 CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항체 및 항체-약물 접합체 (ADC))가 제공된다. CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체 및 ADC)는 단일 제제 컨디셔닝 절차에 유용하며, 여기서 환자는 면역억제제와 같은 추가 컨디셔닝제를 사용하지 않고 동종 이식, 예를 들어 완전-불일치 동종 이식을 받을 준비가 되어 있다. 본원에 기술된 방법에 따르면, 환자는 CD45, 예를 들어 조혈 줄기 세포 또는 성숙 면역 세포 (예를 들어, T 세포)와 같은 CD45+ 세포에 의해 발현되는 CD45에 결합할 수 있는 CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체 또는 항체-약물 접합체)를 환자에게 투여함으로써 동종 조혈 줄기 세포 이식 요법에 대해 컨디셔닝될 수 있다. 일부 구현예에서, CD45 표적화 모이어티는 독소에 커플링될 수 있다. 일부 구현예에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체 또는 ADC)는 다른 컨디셔닝제의 부재 하에 단독요법으로 투여된다. 예를 들어, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체 또는 ADC)는 면역 고갈제 (예를 들어, 항-CD4 및/또는 항-CD8), 전신 조사 (total body irradiation) (예를 들어, 저용량 TBI), 및/또는 사이클로포스파미드와 같은 하나 이상의 면역억제제의 부재 하에 환자의 CD45+ 세포를 고갈시키기에 충분한 양으로 투여될 수 있다.
- [0010] 한 측면에서, 본 개시내용은 조혈 줄기 세포 (HSC) 이식을 필요로 하는 인간 환자에서 CD45+ 세포 집단을 고갈시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 환자가 동종 HSC를 포함하는 이식을 수용하기 전에 세포독소 (예를 들어, 항-CD45 항체-약물 접합체 (ADC))에 커플링된 CD45 표적화 모이어티의 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 환자는 이식 전 또는 이식과 실질적으로 동시에 면역억제제로 컨디셔닝되지 않는다.
- [0011] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 (a) 면역억제제의 부재 하에 환자의 CD45+ 세포의 집단을 고갈시키기에 충분한 유효량으로 세포독소 (예를 들어, 항-CD45 항체-약물 접합체 (ADC))에 커플링된 CD45 표적화 모이어티를 인간 환자에게 투여하는 단계; 및 (b) 후속적으로 동종 HSC를 포함하는 이식을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0012] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 동종 HSC를 포함하는 이식을 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하며, 여기서 환자는 면역억제제의 부재 하에 상기 환자의 조혈 줄기 세포의 집단을 고갈시키기에 충분한 유효량으로 세포독소 (예를 들어, 항-CD45 항체-약물 접합체 (ADC))에 커플링된 CD45 표적화 모이어티를 이전에 투여받은 적이 있다.
- [0013] 일부 구현예에서, 세포독소에 커플링된 CD45 표적화 모이어티는 항-CD45 항체-약물 접합체 (ADC)이다. 본원에 개시된 일부 구현예에서, 상기 동종 HSC는 상기 환자의 HLA 항원에 대해 하나 이상의 HLA 불일치를 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 동종 HSC는 상기 환자의 HLA 항원에 대해 2개 이상의 HLA 불일치를 포함한다. 일부 구현

예에서, 상기 동종 HSC는 상기 환자의 HLA 항원에 대해 3개 이상의 HLA 불일치를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 동종 HSC는 상기 환자의 HLA 항원에 대해 5개 이상의 HLA 불일치를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 동종 HSC는 상기 환자의 HLA 항원에 대해 완전한 HLA 불일치를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 동종 HSC는 상기 환자의 부 조직적합성 항원에 대해 하나 이상의 부 조직적합성 항원 (miHA) 불일치를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 동종 HSC는 상기 환자의 부 조직적합성 항원에 대해 2개 이상의 miHA 불일치를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 동종 HSC는 상기 환자의 부 조직적합성 항원에 대해 5개 이상의 miHA 불일치를 포함한다.

[0014] 전술한 측면의 일부 구현예에서, 상기 이식은 완전 불일치 동종 HSC를 포함할 수 있다.

[0015] 본원에 개시된 일부 구현예에서, 상기 면역억제제는 전신 조사 (TBI)이다. 전술한 측면의 일부 구현예에서, 상기 면역억제제는 저용량 TBI이다. 전술한 측면의 일부 구현예에서, 상기 면역억제제는 항-CD4 항체, 항-CD8 항체, 또는 이의 조합이다. 전술한 측면의 일부 구현예에서, 상기 면역억제제는 사이클로포스파미드이다.

[0016] 본원에 개시된 일부 구현예에서, 상기 환자는 상기 이식 전 적어도 24시간 및/또는 상기 이식 후 적어도 24시간 동안 면역억제제를 수용하지 않는다. 다른 구현예에서, 상기 환자는 상기 이식 전 적어도 48시간 및/또는 상기 이식 후 적어도 48시간 동안 면역억제제를 수용하지 않는다. 다른 구현예에서, 상기 환자는 상기 이식 전 적어도 72시간 및/또는 상기 이식 후 적어도 72시간 동안 면역억제제를 수용하지 않는다. 다른 구현예에서, 상기 환자는 상기 이식 전 적어도 96시간 및/또는 상기 이식 후 적어도 96시간 동안 면역억제제를 수용하지 않는다. 다른 구현예에서, 상기 환자는 상기 이식 전 적어도 7일 및/또는 상기 이식 후 적어도 7일 동안 면역억제제를 수용하지 않는다. 다른 구현예에서, 상기 환자는 상기 이식 전 적어도 14일 및/또는 상기 이식 후 적어도 14일 동안 면역억제제를 수용하지 않는다. 다른 구현예에서, 상기 환자는 상기 이식 전 적어도 1개월 및/또는 상기 이식 후 적어도 1개월 동안 면역억제제를 수용하지 않는다.

[0017] 일부 구현예에서, 상기 환자는 상기 이식 전 적어도 3일, 적어도 7일, 적어도 14일, 적어도 21일, 적어도 28일, 적어도 1개월, 또는 적어도 2개월 동안 면역억제제를 수용하지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 환자는 상기 이식 후 적어도 3일, 적어도 7일, 적어도 14일, 적어도 21일, 적어도 28일, 적어도 1개월, 또는 적어도 2개월 동안 면역억제제를 수용하지 않는다.

[0018] 본원에 개시된 일부 구현예에서, 환자는 세포독소 (예를 들어, 항-CD45 ADC)에 커플링된 CD45 표적화 모이어티의 유효량을 투여받는다. 일부 구현예에서, 상기 유효량은 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% 또는 100% 공여자 키메리즘(chimerism)을 확립하기에 충분한 양이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 상기 유효량은 다른 컨디션닝제의 부재 하에 단일 제제로서 투여될 때 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% 또는 100% 공여자 키메리즘을 확립하기에 충분한 양이다. 일부 구현예에서, 상기 유효량은 환자가 동종 이식 (예를 들어, 완전 불일치 동종 이식)을 수용하기 전에, 다른 컨디션닝제의 부재 하에 단일 제제로서 투여될 때 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% 또는 100% 공여자 키메리즘을 확립하기에 충분한 양이다. 일부 구현예에서, 상기 공여자 키메리즘은 이식 후 적어도 6주, 7주, 8주, 9주 또는 10주 후에 평가된다. 일부 구현예에서, 상기 공여자 키메리즘은 전체 말초 키메리즘이다. 일부 구현예에서, 상기 공여자 키메리즘은 골수성 키메리즘이다. 일부 구현예에서, 상기 공여자 키메리즘은 T 세포 키메리즘이다. 일부 구현예에서, 상기 공여자 키메리즘은 B 세포 키메리즘이다.

[0019] 본원에 개시된 일부 구현예에서, 상기 세포독소 (예를 들어, 항-CD45 ADC)에 커플링된 상기 CD45 표적화 모이어티의 유효량은 단일 용량으로 상기 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, 상기 세포독소 (예를 들어, 항-CD45 ADC)에 커플링된 상기 CD45 표적화 모이어티의 유효량은 2회 용량으로 상기 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, 상기 세포독소 (예를 들어, 항-CD45 ADC)에 커플링된 상기 CD45 표적화 모이어티의 유효량은 2회 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회 이상) 용량으로 상기 환자에게 투여된다.

[0020] 본원에 개시된 일부 구현예에서, 상기 이식은 항-CD45 ADC의 농도가 상기 환자의 혈액으로부터 실질적으로 제거된 후에 상기 환자에게 투여된다.

[0021] 본원에 개시된 일부 구현예에서, 상기 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손은 상기 조혈 줄기 세포를 상기 환자에게 이식한 후 2일 이상 후에 조혈 줄기 세포 기능적 잠재력을 유지시킨다.

[0022] 본원에 개시된 일부 구현예에서, 상기 동종 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손은 상기 조혈 줄기 세포를 상기 환자에게 이식한 후 조혈 조직에 국소화하고/하거나 조혈을 재확립할 수 있다.

[0023] 본원에 개시된 일부 구현예에서, 상기 환자에게 이식 시, 상기 조혈 줄기 세포는 거핵구, 혈전구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 골수모세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 미세아교 세포, 파립구, 단핵구, 파골세포, 항원-제시 세포, 대식세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포, T-림프구, 및 B-림프구로 이루어진 그룹으로부터 선택된 세포의

집단의 회복을 일으킨다.

- [0024] 본원에 개시된 일부 구현예에서, 상기 환자는 줄기 세포 장애를 앓고 있다. 일부 구현예에서, 상기 환자는 헤로 글로빈혈증 장애, 자가면역 장애, 골수 형성이상 장애, 면역결핍 장애, 또는 대사 장애를 앓고 있다. 일부 구현예에서, 상기 환자는 암을 앓고 있다.
- [0025] 본원에 개시된 일부 구현예에서, 상기 항-CD45 ADC는 바이오층 간섭계 (bio-layer interferometry, BLI)에 의해 측정된 바와 같이 1×10^{-2} 내지 1×10^{-3} , 1×10^{-3} 내지 1×10^{-4} , 1×10^{-5} 내지 1×10^{-6} , 1×10^{-6} 내지 1×10^{-7} 또는 1×10^{-7} 내지 1×10^{-8} 의 해리 속도 (K_{off})를 갖는 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 항-CD45 ADC는 바이오층 간섭계 (BLI) 검정에 의해 결정된 바와 같이 약 100 nM 이하, 약 90nM 이하, 약 80 nM 이하, 약 70 nM 이하, 약 60 nM 이하, 약 50 nM 이하, 약 40 nM 이하, 약 30 nM 이하, 약 20 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 8 nM 이하, 약 6 nM 이하, 약 4 nM 이하, 약 2 nM 이하, 약 1 nM 이하의 K_D 로 CD45에 결합하는 항체를 포함한다.
- [0026] 본원에 개시된 일부 구현예에서, 상기 항-CD45 ADC는 인간화된 항-CD45 항체를 포함한다. 본원에 개시된 일부 구현예에서, 상기 항-CD45 ADC는 인간 항-CD45 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 항-CD45 ADC는 표 5에 제시된 항-CD45 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 항-CD45 ADC는 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR) 1-3, 및 경쇄 CDR 1-3, 또는 표 5에 제시된 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 항-CD45 ADC는 표 5에 제시된 항체의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 항-CD45 ADC는 표 5에 제시된 항-CD45 항체의 인간화 버전을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 항-CD45 ADC는 표 5에 제시된 CD-45 항체의 탈면역화 버전을 포함한다.
- [0027] 본원에 개시된 일부 구현예에서, 상기 항-CD45 ADC는 온전한 항-CD45 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 항-CD45 ADC는 IgG 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 IgG는 IgG1 이소형, IgG2 이소형, IgG3 이소형, 또는 IgG4 이소형이다.
- [0028] 본원에 개시된 일부 구현예에서, 상기 항-CD45 ADC는 링커를 통해 세포독소에 접합된 항-CD45 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 세포독소는 RNA 중합효소 억제제이다. 일부 구현예에서, 상기 RNA 중합효소 억제제는 아마톡신이다. 일부 구현예에서, 상기 RNA 중합효소 억제제는 아마니틴이다. 일부 구현예에서, 상기 아마니틴은 α -아마니틴, β -아마니틴, γ -아마니틴, ϵ -아마니틴, 아마닌, 아마닌아미드, 아마놀린, 아마놀린산, 및 프로 아마놀린으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 세포독소는 피롤로벤조디아제핀 (PBD)이다. 일부 구현예에서, 상기 세포독소는 슈도모나스 외독소 A, 테보가닌, 디프테리아 독소, 사포린, 메이탄신, 메이탄시노이드, 오리스타틴, 안트라사이클린, 칼리키아미신, 이리노테칸, SN-38, 듀오카르마이신, 피롤로벤조디아제핀, 피롤로벤조디아제핀 다이머, 인돌리노벤조디아제핀, 인돌리노벤조디아제핀 다이머, 및 인돌리노벤조디아제핀 슈도다이머로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 세포독소는 오리스타틴, 예를 들어 MMAE 또는 MMAF이다.
- [0029] 본원에 개시된 일부 구현예에서, 상기 항체는 상기 항체의 Fc 도메인에서 시스테인 잔기에 의해 상기 독소에 접합된다. 일부 구현예에서, 상기 시스테인 잔기는 상기 항체의 Fc 도메인에서 아미노산 치환에 의해 도입된다. 일부 구현예에서, 상기 아미노산 치환은 S239C 또는 D265C이다.

도면의 간단한 설명

- [0030] **도 1a-1h**는 CD45-ADC가 C57 B1/6 마우스의 골수에서 류틴 HSC, WBC, 림프구, 호중구, 및 단핵구를 효과적으로 고갈시킨다는 것을 보여주는 생체내 고갈 검정의 결과를 그래프로 도시한다. **도 1a**는 PBS 또는 3 mg/kg CD45-ADC의 투여 후 (0일에 투여됨) 2일차에 수집된 골수에서 장기간 HSC의 고갈을 나타내는 유세포 분석 게이팅 전략 및 결과를 도시한다. **도 1b**는 PBS, 이소형-ADC, 또는 CD45-ADC의 투여 2일 후 골수에서 장기간 HSC (LT-HSC)의 수준을 그래프로 도시한다. **도 1c**는 마우스에 3 mg/kg CD45-ADC를 투여한 후 시간의 함수로서 CD45-ADC 혈장 항체 농도를 그래프로 도시하며, 이는 C57B1/6 마우스에서 3 mg/kg CD45-ADC의 CD45-ADC 반감기가 1.7시간임을 나타낸다. **도 1d**는 PBS, 이소형-SAP, 또는 CD45-SAP의 투여 0, 3, 7, 9, 14, 및 21일 후 말초 림프구의 수준을 그래프로 도시한다. 별표 (*)는 CD45-ADC 처리된 마우스와 미처리된 마우스를 비교할 때 $p < 0.05$ 를 나타낸다. **도 1e**는 미처리된 마우스에 비해 CD45-ADC (0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 또는 3 mg/kg)로 처리된 마우스의 골수에서 WBC, 림프구, 호중구, 및 단핵구의 고갈을 나타내는 생체내 고갈 검정의 결과를 그래프로 나타낸다. **도 1f**는 LSK, ST-HSC, 및 LT-HSC가 CD45-ADC로 처리된 마우스의 골수에서 CD45-ADC에 의해 고갈되었음을 보여주는

결과를 그래프로 도시한다. **도 1g**는 처리 후 0일, 3일, 7일, 9일, 14일 및 21일차에 CD45-ADC (0.3, 1 mg/kg, 또는 3 mg/kg)로 처리한 후 마우스에서 백혈구 (WBC), 호중구, 림프구, 및 단핵구의 수준을 그래프로 도시한다 (*3 mg/kg은 열악한 신체 상태와 상당한 체중 감소로 인해 11일차에 안락사되었다). **도 1h**는 용량 투여 후 0일, 3일, 7일, 9일, 14일, 및 21일차에 CD45-ADC (0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 또는 3 mg/kg)로 처리한 후 마우스에서 RBC 및 혈소판의 수준을 그래프로 도시한다 (*3 mg/kg은 열악한 신체 상태와 상당한 체중 감소로 인해 11일차에 안락사되었다).

도 2a-2d는 CD45-ADC가 무린 모델에서 유사유전자 골수 이식을 가능하게 함을 보여주는 생체내 연구의 결과를 그래프로 도시한다. C57BL/6 마우스는 9 Gy TBI, 이소형-ADC, 또는 CD45-ADC로 컨디셔닝되고 B6.SJL (B6 CD45.1+) 마우스의 전체 골수가 이식되었다. **도 2a**는 CD45.1+ 항원을 사용하여 혈액에서 이식 후 4주, 8주, 12주, 및 16주째에 검출된 이식 수용자에서 치료 모드의 함수로서 공여자 키메리즘의 백분율을 그래프로 도시한다. **도 2b-2d**는 이식 후 4주, 6주, 12주, 및 16주째에 이식 수용자에서 치료 모드의 함수로서 말초 공여자 골수성 키메리즘의 백분율 (**도 2b**), B 세포 키메리즘의 백분율 (**도 2c**), 및 T 세포 키메리즘의 백분율 (**도 2d**)을 그래프로 도시한다.

도 3a-3d는 DBA/2 수용자 마우스로의 Balb/c CD45.1 공여자 세포의 경미한 불일치 동종 이식 이전에 CD45-ADC 컨디셔닝의 생체내 연구의 결과를 그래프로 도시한다. **도 3a**는 CD45.1+ 항원을 사용하여 혈액에서 이식 후 4주, 8주, 12주, 및 16주째에 검출된 이식 수용자에서 치료 모드의 함수로서 공여자 키메리즘의 백분율을 그래프로 도시한다. **도 3b-3d**는 이식 4주, 8주, 12주, 및 16주째에 이식 수용자에서 치료 모드의 함수로서 말초 공여자 골수성 키메리즘의 백분율 (**도 3b**), B 세포 키메리즘의 백분율 (**도 3c**), 및 T 세포 키메리즘의 백분율 (**도 3d**)를 그래프로 도시한다.

도 4a-4e는 C57BL/6 수용자 마우스로의 Balb/c CD45.1 공여자 세포의 완전 불일치 동종 이식 이전에 CD45-ADC 컨디셔닝의 생체내 연구의 결과를 그래프로 도시한다. **도 4a**는 CD45.1+ 항원을 사용하여 혈액에서 이식 후 4주 및 8주째에 검출된 이식 수용자에서 치료 모드의 함수로서 공여자 키메리즘의 백분율을 그래프로 도시한다. **도 4b-4d**는 이식 후 4주 및 8주째에 이식 수용자에서 치료 모드의 함수로서 말초 공여자 골수성 키메리즘의 백분율 (**도 4b**), B 세포 키메리즘의 백분율 (**도 4c**), 및 T 세포 키메리즘의 백분율 (**도 4d**)를 그래프로 도시한다. **도 4e**는 완전 불일치 마우스 모델에서 **도 4b-4d**에 기술된 연구와 유사하지만 이식 후 22주 차를 통해 모니터링된 공여자 키메리즘을 갖는 생체내 연구 결과를 그래프로 도시한다. C57BL/6 (H-2b, CD45.2+) 마우스는 이소형-ADC 또는 CD45-ADC (5 mg/kg)로 컨디셔닝하고 Balb/c (H-2d, CD45.1+) 골수가 이식되었다. 공여자 세포는 CD45.1+ 항원을 사용하여 이식 후 4주째에 말초 혈액에서 검출되었고, 22주째 (왼쪽 상단)까지 지속되었다. 재구성은 다계통이었다 (왼쪽 하단, 및 중앙 패널). CD45-ADC 컨디셔닝된 마우스에서 말단 비장 (오른쪽 상단) 및 흉선 (오른쪽 하단) 키메리즘은 TBI와 유사하였다. * $p < 0.05$ 대 TBI; # $p < 0.05$ 대 CD45-ADC; 사후 Tukey의 다중 비교 테스트를 사용한 ANOVA.

도 5는 계통이 고갈되고 줄기 세포 인자 (SCF)가 있는 배지에서 배양된 마우스 HSC에서 CD45-ADC를 사용한 생체외 사멸 검정의 결과를 그래프로 도시한다. CD45 살아있는 골수 (BM) 세포수, Lin⁻ BM 총 세포 수, 및 LKS (Lin⁻ Sca-1+ c-Kit+) BM 총 세포 수가 표시된다.

도 6는 3 mg/kg 또는 6 mg/kg CD45-ADC를 마우스에 단일 용량 또는 3 mg/kg Q2D 분획화된 용량으로 투여한 후 시간의 함수로서 CD45-ADC 혈장 항체 농도를 그래프로 도시한다.

도 7a-7c는 DBA/2 (CD45.2) 수용자 마우스로의 CByJ.SJL(B6)-Ptpca/J (CD45.1) 공여자 세포의 경미한 불일치 동종 이식 이전에 CD45-ADC 컨디셔닝의 생체내 연구의 결과를 그래프로 도시한다. **도 7a**는 0주, 4주, 8주, 12주 및 16주째에 IRR, Iso-ADC, CD45-ADC, 또는 CD45-ADC를 항-CD4 및 항-CD8 항체와 조합하여 처리한 마우스에서 16주째의 백분율 B220+, CD11b+, 및 CD3+ 말초 혈액 키메리즘을 그래프로 도시한다. **도 7b**는 표시된 조건에서 처리 후 16주째에 마우스에서의 말초 혈액 조성 (백분율 B220+, CD11b+, 및 CD3+ 말초 혈액 키메리즘)을 그래프로 도시한다. **도 7c**는 표시된 조건으로 치료 후 3일차에 마우스로부터 추출한 골수에서 백분율 빈도 및 세포 수/대퇴골로 측정된 LSK (Lin⁻ Sca-1+ c-Kit+) 세포, LT-HSC, 및 ST-HSC의 고갈 수준을 그래프로 도시한다.

도 8a-8c는 C57BL/6 (CD45.2) 수용자 세포로의 CByJ.SJL(B6)-Ptpca/J (CD45.1) 공여자 세포의 완전 불일치 동종 이식 이전에 CD45-ADC 컨디셔닝의 생체내 연구의 결과를 그래프로 도시한다. **도 8a**는 Iso-ADC 또는 CD45-ADC (2x3 mg/kg, 또는 4 mg/kg, 5 mg/kg, 또는 6 mg/kg의 단일 용량)로 치료 후 3일차에 마우스로부터 추출한 골수에서 백분율 빈도 및 세포 수/대퇴골로 측정된 LSK (Lin⁻ Sca-1+ c-Kit+) 세포, LT-HSC, 및 ST-HSC의 고갈 수준을 그래프로 도시한다. 9 Gy TBI, 0.5 Gy TBI와 조합된 CD45-ADC, 또는 나이브 상태를 사용한 처리도 평가되

었다. 도 8b는 CD45.1+ 항원을 사용하여 혈액에서 이식 후 4주 및 8주째에 검출된 이식 수용자에서 치료 모드의 함수로서 공여자 키메리즘의 백분율을 그래프로 도시한다. 도 8c는 4주째에 표시된 처리군의 마우스에서 16주째에 백분율 B220+, CD11B+, 및CD3+ 말초 혈액 키메리즘을 그래프로 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0031] 본원에는 환자가 면역 억제제와 같은 추가 컨디셔닝제를 사용하지 않고 동종 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식을 수용할 준비가 되어 있는, 단일 제제 컨디셔닝 절차에 유용한 CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체 또는 ADC)가 제공된다. 이러한 절차는 동종 조혈 줄기 세포 이식의 생착을 촉진한다. 본원에 기술된 방법에 따르면, 환자는 면역억제제의 부제 하에 CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체, 이의 항원 결합 부분, 또는 ADC)의 투여에 의해 동종 조혈 줄기 세포 이식 요법에 대해 컨디셔닝될 수 있다. CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체, 이의 항원 결합 부분, 또는 ADC)는 조혈 줄기 세포 및 성숙 면역 세포를 포함하는 조혈 세포에 의해 발현되는 CD45 항원에 결합할 수 있다. 본원에 기술된 바와 같이, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항체, 또는 이의 항원-결합 부분)는 CD45 표적화 모이어티를 독소에 커플링하기 위해 (예를 들어, 항체 약물 접합체 (ADC)를 형성하기 위해) 세포독소에 공유적으로 접합될 수 있다. 조혈 줄기 세포 이식 요법을 필요로 하는 환자에게 CD45에 결합할 수 있는 표적화 모이어티 (예를 들어, ADC, 항체, 이의 항원-결합 부분, 또는 약물-항체 접합체)를 투여하는 것은 예를 들어 외인성 조혈 줄기 세포를 선택적으로 고갈시켜 외인성 조혈 줄기 세포 이식에 의해 채워지는 공간을 형성함으로써 동종 조혈 줄기 세포 이식편의 생착을 촉진할 수 있다. 예시적인 구현예에서, 이식은 완전히 불일치된 동종 조혈 줄기 세포를 포함한다.
- [0032] 정의
- [0033] 본원에서 사용되는 용어 "약"은 기술되는 값보다 5% 높거나 낮은 것 내에 있는 값을 지칭한다.
- [0034] 본원에서 사용되는 용어 "동종"은 이식의 맥락에서 사용할 때, 유전적으로 유사하지 않은 공여자에서 동일한 종의 수용자로 이식된 세포 (또는 조직 또는 장기)를 정의하기 위해 사용된다.
- [0035] 본원에서 사용되는 용어 "자가조직"은 공여자와 수용자가 동일한 대상체인 세포 또는 이식편을 지칭한다.
- [0036] 본원에서 사용되는 용어 "이종"은 공여자 및 수용자 종이 상이한 세포를 지칭한다.
- [0037] 본원에서 사용되는 용어 "면역 세포"는 조혈 기원이고 면역 반응에서 역할을 하는 세포를 포함하는 것으로 의도되지만 이에 제한되지 않는다. 면역 세포는 T 세포 및 자연 살해 (NK) 세포를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 자연 살해 세포는 당업계에서 잘 알려져 있다. 일 구현예에서, 자연 살해 세포는 NK-92 세포와 같은 세포주를 포함한다. NK 세포주의 추가 예는 NKG, YT, NK-YS, HANK-1, YTS 세포, 및 NKL 세포를 포함한다. 면역 세포는 동종 또는 자가조직일 수 있다.
- [0038] 본원에서 사용되는 용어 "CD45 표적화 모이어티"는 예를 들어 항체, 항체 단편, 또는 압타머를 포함하는, CD45에 결합할 수 있는 분자를 지칭한다. 일부 구현예에서, CD45 표적화 모이어티는 (나노입자의 표면 상에서) 나노입자와 커플링되어 표적화된 나노입자 (예를 들어, 약물-로딩된 나노입자, 예컨대 독소-로딩된 나노입자)를 형성한다.
- [0039] 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 특정 항원에 특이적으로 결합하거나 특정 항원과 면역학적으로 반응성인 면역 글로불린 분자를 지칭한다. 항체는 단클론 항체, 다클론 항체, 다중특이적 항체 (예를 들어, 이특이적 항체), 유전자 조작된 항체, 및 키메라 항체, 인간화된 항체, 헤테로접합 항체 (예를 들어, 이중-, 삼중- 및 사중-특이적 항체, 이중체, 삼중체, 및 사중체) 및 예를 들어 요망되는 항원-결합 활성을 나타내는 한 Fab', F(ab')₂, Fab, Fv, rIgG, 및 scFv 단편을 포함하는 항체 단편 (즉, 항체의 항원 결합 단편)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다르게 변형된 형태의 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0040] 본 개시내용의 항체는 일반적으로 단리되거나 재조합된다. "단리된"은 본원에서 사용될 때 발현된 세포 또는 세포 배양물로부터 식별되고 분리되고/되거나 회수된 폴리펩타이드, 예를 들어, 항체를 지칭한다. 일반적으로, 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다. 따라서, "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 존재하지 않는 항체를 지칭한다. 예를 들어, CD45에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 CD45와는 다른 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 존재하지 않는다.
- [0041] 본원에서 사용되는 용어 "단클론 항체"는 이용가능하거나 당업계에 공지된 임의의 수단에 의해 임의의 진핵생물, 원핵생물, 또는 파지 클론을 포함하는 단일 클론으로부터 유래된 항체를 지칭하며, 하이브리도마 기

술을 통해 생성된 항체로 제한되지 않는다. 본 개시내용에 유용한 단클론 항체는 하이브리도마, 재조합, 및 파지 디스플레이 기술, 또는 이들의 조합의 사용을 포함하여 당업계에 공지된 매우 다양한 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 달리 명시하지 않는 한, 용어 "단클론 항체" (mAb)는 표적 단백질에 특이적으로 결합할 수 있는 항체 단편 (예를 들어, Fab 및 F(ab')₂ 단편을 포함함)뿐만 아니라 온전한 분자 둘 모두를 포함함을 의미한다. 본원에서 사용되는 Fab 및 F(ab')₂ 단편은 온전한 항체의 Fc 단편이 결합된 항체 단편을 지칭한다. 일 구현예에서, 항체 단편은 Fc 영역을 포함한다.

[0042] 일반적으로, 항체는 항원 결합 영역을 함유하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다. 각 중쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서 HCVR 또는 VH로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 구성되어 있다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3으로 구성되어 있다. 각 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 LCVR 또는 VL로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성되어 있다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인 CL로 구성되어 있다. VH, 및 VL 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는 더욱 보존된 영역에 산재된 상보성 결정 영역 (CDR)으로 불리는, 추가변성의 영역으로 추가로 세분화될 수 있다. 각 VH 및 VL은 아미노-말단에서 카르복실-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성되어 있다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포 (예를 들어, 이펙터 세포) 및 전통적인 보체 시스템의 제1 성분 (C1q)을 포함하는, 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다.

[0043] 본원에서 사용되는 용어 항체의 "항원-결합 단편" 또는 "항원-결합 부분"은 표적 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 부분을 지칭한다. 항체의 항원-결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다. 항체 단편은 예를 들어 Fab, F(ab')₂, scFv, 이중체, 삼중체, 어피바디, 나노바디, 압타머, 또는 도메인 항체일 수 있다. 용어 항체의 "항원-결합 단편"을 포함하는 결합 단편의 예는 (i) Fab 단편, VL, VH, CL, 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편; (ii) F(ab')₂ 단편, 힌지 영역에서 디설파이드 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 함유하는 2가 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편; (v) VH 및 VL 도메인을 포함하는 dAb; (vi) VH 도메인으로 이루어진 dAb 단편 (예를 들어, Ward et al., Nature 341:544-546, 1989 참조); (vii) VH 또는 VL 도메인으로 이루어진 dAb; (viii) 단리된 상보성 결정 영역 (CDR); 및 (ix) 합성 링커에 의해 임의로 결합될 수 있는 2개 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 6개의) 단리된 CDR의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 또한, Fv 단편의 2개의 도메인, VL 및 VH가 별도의 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 1가 분자 (단일쇄 Fv (scFv)로서 공지됨)를 형성하도록 VL 및 VH 영역이 쌍을 이루는 단일 단백질 사슬로서 이루어질 수 있게 하는 링커에 의해 재조합 방법을 사용하여 결합될 수 있다 (예를 들어, Bird et al., Science 242:423-426, 1988 and Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883, 1988 참조). 이러한 항체 단편은 당업자에게 공지된 통상적인 기술을 이용하여 획득될 수 있으며, 단편은 온전한 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝될 수 있다. 항원-결합 단편은 재조합 DNA 기술, 온전한 면역글로불린의 효소적 또는 화학적 절단에 의해, 또는 특정 경우에 당업계에 공지된 화학적 펩타이드 합성 절차에 의해 생성될 수 있다.

[0044] 본원에 개시된 조성물 및 방법에서 사용된 "압타머"는 펩타이드 또는 뉴클레오타이드로부터 제조된 압타머 분자를 포함한다. 특정 구현예에서, 압타머는 특정 분자 표적에 결합하는 작은 뉴클레오타이드 중합체이다. 뉴클레오타이드 압타머는 단일 또는 이중 가닥 핵산 분자 (DNA 또는 RNA)일 수 있지만, DNA 기반 압타머는 가장 일반적으로 이중 가닥이다. 압타머 핵산에 대해 정의된 길이는 없다; 그러나 압타머 분자는 가장 일반적으로 15개 내지 40개의 뉴클레오타이드 길이이다. 다른 구현예에서, 압타머는 펩타이드 압타머이다. 펩타이드 압타머는 뉴클레오타이드 압타머와 많은 성질 (예를 들어, 작은 크기 및 높은 친화성으로 표적 분자에 결합하는 능력)을 공유하며, 이들은 뉴클레오타이드 압타머를 생성하는 데 사용되는 것, 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 Baines and Colas. 2006. Drug Discov Today. 11 (7-8):334-41; 및 Bickle et al. 2006. Nat Protoc. 1 (3):1066-91과 유사한 원리를 갖는 선택 방법에 의해 생성될 수 있다. 압타머는 다양한 기술을 사용하여 생성될 수 있지만, 원래의 시험관내 선택 (Ellington and Szostak. (1990) Nature. 346 (6287):818-22) 및 SELEX방법 (지수적 농축에 의한 리간드의 계통적 진화) (Schneider et al. 1992. J Mol Biol. 228 (3):862-9)을 사용하여 개발되었으며, 이러한 문헌의 내용은 본원에 참조로 포함된다. 예를 들어 하기를 포함하는, 압타머를 제조하고 사용하는 다른 방법이 하기에 공개되어 있다: Klussmann, The Aptamer Handbook: Functional Oligonucleotides and Their Applications. ISBN: 978-3-527-31059-3; Ulrich et al. 2006. Comb Chem High Throughput Screen 9 (8):619-32; Cerchia and de Franciscis. 2007. Methods Mol Biol. 361:187-200; Ireson and Kelland. 2006. Mol Cancer Ther. 2006 5 (12):2957-62; 미국 특허 제5,582,981호; 제5,840,867호; 제5,756,291호; 제6,261,783 호; 제6,458,559호; 제5,792,613호; 제6,111,095호; 및 미국 특허 출원 미국 공개 US20070009476A1

호; 미국 공개 US20050260164A1호; 미국 특허 제7,960,102 호; 및 미국 공개 US20040110235A1호 (이들 모두는 본원에 참조로 포함됨).

[0045] 본원에서 사용되는 용어 "항-CD45 항체" 또는 "CD45에 결합하는 항체"는 항체가 CD45를 표적화하는 데 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화성으로 CD45에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다.

[0046] 본원에서 사용되는 용어 "이중체"는 각 폴리펩타이드 사슬이 동일한 펩타이드 사슬 상에서 V_H 및 V_L 도메인의 분자내 회합을 허용하기 위해 아주 짧은 링커 (예를 들어, 5개의 아미노산으로 이루어진 링커)에 의해 결합된 V_H 및 V_L 도메인을 포함하는, 2개의 폴리펩타이드 사슬을 함유하는 2가 항체를 지칭한다. 이 구성은 호모다имер 구조를 형성하기 위해 각 도메인이 또 다른 폴리펩타이드 사슬 상에 상보적인 도메인과 쌍을 이루게 한다. 따라서, 용어 "삼중체"는 3개의 폴리펩타이드 사슬을 함유하는 3가 항체를 지칭하며, 이들 각각은 동일한 펩타이드 사슬 내에서 V_H 및 V_L 도메인의 분자내 회합을 허용하기 위해 극도로 짧은 링커 (예를 들어, 1-2개의 아미노산으로 이루어진 링커)에 의해 결합된 하나의 V_H 도메인 및 하나의 V_L 도메인을 함유한다. 이의 고유 구조로 접기 위해, 이러한 방식으로 구성된 펩타이드는 전형적으로 서로 공간적으로 근위에 있는 이웃하는 펩타이드 사슬의 V_H 및 V_L 도메인을 정위시키기 위해 삼량체화된다 (예를 들어, Holliger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-48, 1993 참조).

[0047] 본원에서 사용되는 용어 "이특이적 항체"는 예를 들어 적어도 2개의 상이한 항원 또는 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있는 단클론의, 예를 들어 인간 또는 인간화된 항체를 지칭한다. 예를 들어, 결합 특이성 중 하나는 조혈 줄기 세포 표면 항원, 예컨대 CD45 상의 에피토프 쪽으로 향할 수 있으며, 다른 하나는 특히 세포 성장을 강화시키는 신호 전달 경로에 관여되는 수용체 또는 수용체 서브유닛과 같은 상이한 조혈 줄기 세포 표면 항원 또는 또 다른 세포 표면 단백질 상의 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 구현예에서, 결합 특이성은 동일한 표적 항원 (즉, 바이파라토픽 항체) 상의 독특한 비중점 에피토프 쪽으로 향할 수 있다. 본원에서 사용되는 "온전한" 또는 "전장" 항체는 디설파이드 결합에 의해 상호연결된 2개의 중쇄 (H) 폴리펩타이드 및 2개의 경쇄 (L) 폴리펩타이드를 갖는 항체를 지칭한다. 각 중쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서 HCVR 또는 VH로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 구성되어 있다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3으로 구성되어 있다. 각 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 LCVR 또는 VL로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성되어 있다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인, CL로 구성되어 있다. VH, 및 VL 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는 더욱 보존된 영역에 산재된 상보성 결정 영역 (CDR)으로 불리는, 초가변성 영역으로 추가로 세분화될 수 있다. 각 VH 및 VL은 아미노-말단에서 카르복실-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성되어 있다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포 (예를 들어, 이펙터 세포) 및 전통적인 보체 시스템의 제1 성분 (C1q)을 포함하는, 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다.

[0048] 본원에서 사용되는 용어 "상보성 결정 영역" (CDR)은 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 모두에서 발견된 초가변 영역을 지칭한다. 가변 도메인의 더욱 고도로 보존된 부분은 프레임워크 영역 (FR)으로 지칭된다. 항체의 초가변 영역을 나타내는 아미노산 위치는 문맥 및 당업계에 공지된 다양한 정의에 따라 달라질 수 있다. 가변 도메인 내의 일부 위치는 이러한 위치가 상이한 세트의 기준 하에서 초가변 영역의 외부에 존재하는 것으로 간주되는 반면 하나의 세트 기준 하에서 초가변 영역 내에 존재하는 것으로 간주될 수 있는, 하이브리드 초가변 위치로서 보일 수 있다. 이러한 위치들 중 하나 이상은 또한 확장된 초가변 영역에서도 발견될 수 있다. 본원에 기술된 항체는 이러한 하이브리드 초가변 위치에서 변형을 함유할 수 있다. 고유 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인 각각은 β -시트 구조를 연결시키는 루프를 형성하고 일부 경우에 β -시트 구조의 일부를 형성하는 3개의 CDR에 의해 연결된 β -시트 구조를 주로 채택하는 4개의 프레임워크 영역을 함유한다. 각 사슬에서 CDR은 순서 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4로 프레임워크 영역에 의해 매우 근접하게 함께 고정되고, 다른 항체 사슬로부터의 CDR과 함께 항체의 표적 결합 부위의 형성에 기여한다 (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institute of Health, Bethesda, MD., 1987 참조). 특정 구현예에서, 면역글로불린 아미노산 잔기의 넘버링은 달리 명시하지 않는 한 Kabat 등의 면역글로불린 아미노산 잔기 넘버링 시스템에 따라 수행된다 (비록 IMGT 및 Chothia를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 항체 넘버링 체계가 이용될 수 있음).

[0049] 본원에서 사용되는 용어 "특이적으로 결합하는"은 일반적으로 단백질보다 특정 단백질 구조 (에피토프)를 인식하고 결합하는 항체 (또는 ADC)의 능력을 지칭한다. 항체가 에피토프 "A"에 특이적인 경우, 표시된 "A" 및 항체

를 함유하는 반응에서 에피토프 A (또는 자유의, 비표지된 A)를 함유하는 분자의 존재는 항체에 결합된 표지된 A의 양을 감소시킬 것이다. 예로서, 항체는 항체가 표지될 때 상응하는 비표지된 항체에 의해 그의 표적으로부터 벗어나 경쟁할 수 있는 경우, 표적에 "특이적으로 결합한다". 일 구현예에서, 항체가 표적에 대해 적어도 약 10^{-4} M, 약 10^{-5} M, 약 10^{-6} M, 약 10^{-7} M, 약 10^{-8} M, 약 10^{-9} M, 약 10^{-10} M, 약 10^{-11} M, 약 10^{-12} M, 또는 그 미만 (미만은 약 10^{-12} 미만인 수, 예를 들어 10^{-13} 를 의미함)의 K_D 를 갖는 경우, 항체는 표적, 예를 들어 조혈 줄기 세포에 의해 발현되는 항원, 예컨대 CD45에 특이적으로 결합한다. 일 구현예에서, 용어 "특이적으로 결합하는"은 적어도 약 1×10^{-6} M, 1×10^{-7} M, 약 1×10^{-8} M, 약 1×10^{-9} M, 약 1×10^{-10} M, 약 1×10^{-11} M, 약 1×10^{-12} M, 이상의 K_D 로 항원에 결합하고/하거나 비특이적 항원에 대한 그의 친화성보다 적어도 2배 더 큰 친화성으로 항원에 결합하는 능력을 지칭한다. 일 구현예에서, K_D 는 표준 바이오층 간섭계 (BLI)에 따라 결정된다. 그러나 항체는 서열에서 관련있는 2개 이상의 항원에 특이적으로 결합할 수 있음을 이해해야 한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 항체는 항원, 예를 들어 CD45의 인간 및 비-인간 (예를 들어, 마우스 또는 비-인간 영장류) 오솔로그 (ortholog) 둘 다에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0050] 본원에서 사용되는 용어 "키메라" 항체는 비-인간 면역글로불린, 예컨대 래트 또는 마우스 항체로부터 유래된 가변 서열, 및 전형적으로 인간 면역글로불린 주형으로부터 선택된 인간 면역글로불린 불변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 키메라 항체의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, Morrison, 1985, Science 229(4719):1202-7; Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214-221; Gillies et al., 1985, J. Immunol. Methods 125:191-202; 미국 특허 제5,807,715호; 제4,816,567호; 및 제4,816,397호를 참조한다. 본원에서 사용되는 용어 "Fc", "Fc 영역", "Fc 도메인" 및 "IgG Fc 도메인"은 IgG 분자의 파파인 소화 (papain digestion)에 의해 수득된 결정화 단편과 상호관련이 있는 면역글로불린, 예를 들어 IgG 분자의 일부를 지칭한다. Fc 영역은 디설파이드 결합에 의해 연결된 IgG 분자의 2개의 중쇄의 C-말단 절반을 포함한다. 이는 항원 결합 활성을 갖지 않으나, FcRn 수용체를 포함하는 보체 및 Fc 수용체를 위한 탄수화물 모이어티 및 결합 부위를 함유한다 (하기 참조). 예를 들어, Fc 도메인은 제2 불변 도메인 CH2 (예를 들어, 인간 IgG1의 EU 위치 231-240에서의 잔기) 및 제3 불변 도메인 CH3 (예를 들어, 인간 IgG1의 EU 위치 341-447에서의 잔기)을 함유한다. 본원에서 사용되는 Fc 도메인은 "하부 힌지 영역" (예를 들어, 인간 IgG1의 EU 위치 233-239에서의 잔기)를 포함한다.

[0051] Fc는 단리에서의 이 영역, 또는 항체, 항체의 항원-결합 부분 또는 Fc 융합 단백질의 문맥에서 이 영역을 지칭할 수 있다. 다형성은 EU 위치 270, 272, 312, 315, 356, 및 358을 포함하지만 이에 제한되지 않는 Fc 도메인에서의 위치 번호에서 관찰되었으며, 따라서 본 출원에서 제시된 서열과 당업계에 공지된 서열 간에 약간의 차이가 존재할 수 있다. 따라서, "야생형 IgG Fc 도메인" 또는 "WT IgG Fc 도메인"은 임의의 자연 발생 IgG Fc 영역 (즉, 임의의 대립유전자)을 지칭한다. 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4의 중쇄의 서열은 많은 서열 데이터 베이스에서, 예를 들어 각각 기탁번호 P01857 (IGHG1_HUMAN), P01859 (IGHG2_HUMAN), P01860 (IGHG3_HUMAN), 및 P01861 (IGHG1_HUMAN)하에 Uniprot 데이터베이스 (www.uniprot.org)에서 찾을 수 있다.

[0052] 본원에서 사용되는 용어 "변형된 Fc 영역" 또는 "변이 Fc 영역"은 Fc 도메인 내의 임의의 위치에서 도입된 하나 이상의 아미노산 치환, 결실, 삽입 또는 변형을 포함하는 IgG Fc 도메인을 지칭한다. 특정 측면에서, 변이 IgG Fc 도메인은 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하지 않는 야생형 Fc 도메인과 비교하여 Fc 감마 R 및/또는 C1q에 대한 감소되거나 제거된 결합 친화성을 발생시키는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 또한, Fc 결합 상호작용은 항체-의존적 세포-매개 세포독성 (ADCC) 및 보체 의존적 세포독성 (CDC)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 이펙터 기능 및 다운스트림 신호전달 이벤트에 필수적이다. 따라서, 특정 측면에서, 변이 Fc 도메인 (예를 들어, 항체, 융합 단백질 또는 접합체)을 포함하는 항체는 동일한 아미노산 서열을 갖지만 예를 들어 Fc 영역에서의 상응하는 위치에서 자연 발생 아미노산 잔기를 함유하는 비변형 Fc 영역과 같은 하나 이상의 아미노산 치환, 결실, 삽입 또는 변형을 포함하지 않는 상응하는 항체에 대해 적어도 하나의 Fc 리간드 (예를 들어, Fc 감마 R)에 대한 변경된 결합 친화성을 나타낼 수 있다.

[0053] 본원에 기술된 변이 Fc 도메인은 이들을 구성하는 아미노산 변형에 따라 정의된다. Fc 영역과 관련하여 본원에서 논의된 모든 아미노산 치환에 있어서, 넘버링은 Kabat에서와 같은 EU 인덱스를 항상 따른다. 따라서, 예를 들어, D265C는 모 Fc 도메인에 대해 EU 위치 265에서 아스파르트산 (D)이 시스테인 (C)으로 치환된 Fc 변이체이다. 마찬가지로, 예를 들어, D265C/L234A/L235A는 모 Fc 도메인에 대해 EU 위치 265 (D가 C로), 234 (L이 A로) 및 235 (L이 A로)에서 치환이 있는 변이 Fc 변이체를 정의한다. 변이체는 또한 변이된 EU 아미노산 위치에서 이의 최종 아미노산 구성에 따라 설계될 수 있다. 예를 들어, L234A/L235A 돌연변이체는 "LALA"로 지칭될 수

있다. 추가 예로서, E233P.L234V.L235A.de1G236 (236의 결실) 돌연변이체는 "EPLVLAdelG"로 지칭될 수 있다. 또 다른 예로서, I253A.H310A.H435A 돌연변이체는 "IHH"로 지칭될 수 있다. 치환이 제공되는 순서는 임의적임에 주의한다.

[0054] 본원에서 사용되는 용어 "Fc 감마 수용체" 또는 "Fc 감마 R"은 IgG 항체 Fc 영역에 결합하고 Fc 감마 R 유전자에 의해 인코딩되는 단백질 패밀리의 임의의 구성원을 지칭한다. 인간에서, 이 패밀리는 이소형 Fc 감마 RIa, Fc 감마 RIb, 및 Fc 감마 RIc를 포함하는 Fc 감마 RI (CD64); 이소형 Fc 감마 RIIa (동종형 H131 및 R131 포함), Fc 감마 RIIb (Fc 감마 RIIb-1 및 Fc 감마 RIIb-2 포함), 및 Fc 감마 RIIC를 포함하는 Fc 감마 RII (CD32); 및 이소형 Fc 감마 RIICa (동종형 V158 및 F158 포함) 및 Fc 감마 RIICb (동종형 Fc 감마 RIICb-NA1 및 Fc 감마 RIICb-NA2 포함)를 포함하는 Fc 감마 RIII (CD16)뿐만 아니라 발견되지 않은 인간 Fc 감마 Rs 또는 Fc 감마 R 이소형 또는 동종형을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. Fc 감마 R은 인간, 마우스, 래트, 토끼, 및 원숭이를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 유기체로부터 비롯될 수 있다. 마우스 Fc 감마 Rs는 Fc 감마 RI (CD64), Fc 감마 RII (CD32), Fc 감마 RIII (CD16), 및 Fc 감마 RIII-2 (CD16-2)뿐만 아니라 발견되지 않은 임의의 마우스 Fc 감마 Rs 또는 Fc 감마 R 이소형 또는 동종형을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0055] 본원에서 사용되는 용어 "이펙터 기능"은 Fc 도메인과 Fc 수용체의 상호작용으로부터 발생하는 생화학적 이벤트를 지칭한다. 이펙터 기능은 ADCC, ADPC, 및 CDC를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에서 사용되는 "이펙터 세포"는 하나 이상의 Fc 수용체를 발현하며 하나 이상의 이펙터 기능을 매개하는 면역계의 세포를 의미한다. 이펙터 세포는 단핵구, 대식세포, 호중구, 수지상 세포, 호산구, 비만 세포, 혈소판, B 세포, 거대 과립 림프구, 랑게르한스 세포, 자연 살해 (NK) 세포, 및 감마 델타 T 세포를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 인간, 마우스, 래트, 토끼, 및 원숭이를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 유기체로부터 비롯될 수 있다.

[0056] 용어 "침묵", "침묵된", 또는 "침묵하는"은 Fc γ R에 대한 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 결합에 비해 Fc 감마 수용체 (Fc γ R)에 대한 결합을 감소 (예를 들어, BLI에 의해 측정된 바와 같이 Fc γ R에 대한 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 결합에 비해 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%만큼 Fc γ R에 대한 결합을 감소)시킨 본원에 기술된 변형된 Fc 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 일부 구현예에서, Fc 침묵된 항체는 Fc γ R에 대한 검출가능한 결합을 갖지 않는다. Fc γ R에 대한 변형된 Fc 영역을 갖는 항체의 결합은 예를 들어 평형 방법 (예를 들어, 효소-연결 면역흡착 검정 (ELISA); KinExA, Rathanaswami et al. Analytical Biochemistry, Vol. 373:52-60, 2008; 또는 방사면역검정 (RIA)), 또는 표면 플라즈몬 공명 검정 또는 동력학-기반 검정의 다른 메커니즘 (예를 들어, BIACORE.RTM. 분석 또는 Octet™ 분석 (forteBIO)) 및 기타 방법, 예컨대 간접 결합 검정, 경쟁적 결합 검정 형광 공명 에너지 전달 (FRET), 젤 전기영동 및 크로마토그래피 (예를 들어, 젤 여과)에 제한되지 않는 당업계에 공지된 다양한 기술을 사용하여 결정될 수 있다. 이러한 및 다른 방법은 검사되는 성분들 중 하나 이상에 표지를 이용할 수 있고/있거나 발색, 형광, 발광, 또는 동위원소 표지를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 검출 방법을 이용할 수 있다. 결합 친화성 및 동력학의 상세한 설명은 항체-면역원 상호작용에 초점을 맞추는 문헌 Paul, W. E., ed., Fundamental Immunology, 4th Ed., Lippincott-Raven, Philadelphia (1999)에서 찾아볼 수 있다. 경쟁적 결합 검정의 일 예는 증가량의 비표지된 항원의 존재 하에서 관심 항체와 함께 표지된 항원의 인큐베이션, 및 표지된 항원에 결합된 항체의 검출을 포함하는 방사면역검정이다. 특정 항원에 대한 관심 항체의 친화성 및 결합 오프-속도는 스캐차드 플롯 (scatchard plot) 분석에 의해 데이터로부터 결정될 수 있다. 제2 항체와의 경쟁은 또한 방사면역검정을 사용하여 결정될 수 있다. 이러한 경우, 항원은 증가량의 비표지된 제2 항체의 존재 하에서 표지된 화합물에 접합된 관심 항체와 함께 인큐베이션된다.

[0057] 본원에서 사용되는 용어 "비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체"는 언급된 아미노산 치환 (예를 들어, D265C, L234A, L235A, 및/또는 H435A)이 결여되어 있지만 그 외에는 비교되는 Fc 변형된 항체와 동일한 아미노산 서열을 갖는 항체를 지칭한다.

[0058] 용어 "항체-의존적 세포-매개된 세포독성" 또는 "ADCC"는 Fc 도메인을 포함하는 폴리펩타이드, 예를 들어 항체가 특정 세포독성 세포 (예를 들어, 주로 NK 세포, 호중구, 및 대식세포)에 존재하는 Fc 수용체 (FcR)에 결합된 세포독성의 형태를 지칭하며, 이러한 세포독성 이펙터 세포가 항원-보유 "표적 세포"에 특이적으로 결합하게 하고 후속적으로 표적 세포를 세포독소로 사멸시킬 수 있다. (Hogarth et al., Nature review Drug Discovery 2012, 11:313) 항체 및 이의 단편 이외에, 항원-보유 표적 세포에 특이적으로 결합하는 능력을 갖는 Fc 도메인을 포함하는 다른 폴리펩타이드, 예를 들어 Fc 융합 단백질 및 Fc 접합 단백질은 세포-매개된 세포독성에 영향을 미칠 수 있을 것으로 고려된다.

- [0059] 간략하게는, Fc 도메인을 포함하는 폴리펩타이드의 활성으로 인한 세포-매개된 세포독성은 또한 본원에서 ADCC 활성으로 지칭된다. ADCC에 의한 표적 세포의 용해를 매개하는 본 개시내용의 임의의 특정 폴리펩타이드의 능력이 검정될 수 있다. ADCC 활성을 평가하기 위해, 관심 폴리펩타이드 (예를 들어, 항체)를 면역 이펙터 세포와 조합하여 표적 세포에 첨가하여 표적 세포의 세포용해를 발생시킨다. 세포용해는 일반적으로 용해된 세포로부터 표지 (예를 들어, 방사성 기질, 형광 염료 또는 천연 세포내 단백질)의 방출에 의해 검출된다. 이러한 검정에 유용한 이펙터 세포는 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC) 및 자연 살해 (NK) 세포를 포함한다. 시험관내 ADCC 검정의 특정 예는 Bruggemann et al., J. Exp. Med. 166:1351 (1987); Wilkinson et al., J. Immunol. Methods 258:183 (2001); Patel et al., J. Immunol. Methods 184:29 (1995)에 기술되어 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 관심 항체의 ADCC 활성은 생체내에서, 예를 들어 Clynes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:652 (1998)에 개시된 것과 같은 동물 모델에서 평가될 수 있다.
- [0060] 본원에서 사용되는 용어 "컨디션" 및 "컨디셔닝"은 환자가 이식, 예를 들어 조혈 줄기 세포를 함유하는 이식을 수용하기 위해 준비되는 과정을 지칭한다. 이러한 절차는 예를 들어 컨디셔닝 절차 및 후속 조혈 줄기 세포 이식 후 환자로부터 단리된 혈액 샘플 내에서 생존 가능한 조혈 줄기 세포의 양의 지속적인 증가로부터 추론되는 바와 같이 조혈 줄기 세포 이식의 생착을 촉진한다. 본원에 기술된 방법에 따르면, 환자는 CD45와 같은 조혈 줄기 세포에 의해 발현되는 항원에 결합할 수 있는 ADC, 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 환자에 대한 투여에 의한 조혈 줄기 세포 이식 요법을 위해 컨디셔닝될 수 있다. 본원에 기술된 바와 같이, 항체는 ADC를 형성하기 위해 세포독소에 공유적으로 접합될 수 있다. 조혈 줄기 세포 이식 요법을 필요로 하는 환자에게 상기 항원들 중 하나 이상에 결합할 수 있는 ADC, 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 투여는 예를 들어 내인성 조혈 줄기 세포를 선택적으로 고갈시켜 외인성 조혈 줄기 세포 이식에 의해 채워지는 공간을 형성함으로써 조혈 줄기 세포 이식편의 생착을 촉진할 수 있다.
- [0061] 본원에서 사용되는 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 원하는 결과를 달성하거나 자가면역 질환 또는 암에 영향을 미치기에 충분한 양을 지칭한다.
- [0062] 본원에서 사용되는 용어 "반감기"는 체내 항체 약물의 혈장 농도가 절반 또는 50% 감소되는데 소요되는 시간을 지칭한다. 혈청 농도의 이러한 50% 감소는 순환하는 약물의 양을 반영한다.
- [0063] 본원에서 사용되는 용어 "인간 항체"는 인간 생식선 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하도록 의도된다. 인간 항체는 인간 생식선 면역글로불린 서열에 의해 인코딩되지 않는 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관 내에서 또는 유전자 재배열 동안 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이 유발에 의해 또는 생체내에서 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에서 사용되는 용어 "인간 항체"는 마우스와 같은 다른 포유동물 종의 생식선으로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 이식된 항체를 포함하도록 의도된다. 인간 항체는 인간 세포에서 (예를 들어, 제조할 발현에 의해) 또는 기능적으로 재배열된 인간 면역글로불린 (예컨데, 중쇄 및/또는 경쇄) 유전자를 발현시킬 수 있는 비-인간 동물 또는 원핵 또는 진핵 세포에 의해 생성될 수 있다. 인간 항체가 단일쇄 항체일 때, 이는 천연 인간 항체에서 발견되지 않는 링커 펩타이드를 포함할 수 있다. 예를 들어, Fv는 중쇄의 가변 영역 및 경쇄의 가변 영역을 연결시키는 링커 펩타이드, 예컨데 2개 내지 약 8개의 글리신 또는 다른 아미노산 잔기를 함유할 수 있다. 이러한 링커 펩타이드는 인간 기원인 것으로 간주된다. 인간 항체는 인간 면역글로불린 서열로부터 유래된 항체 라이브러리를 사용하는 파지 디스플레이 방법을 포함하는 당업계에 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 인간 항체는 또한 기능적 내인성 면역글로불린을 발현시킬 수 없지만, 인간 면역글로불린 유전자를 발현시킬 수 있는 유전자도입 마우스를 사용하여 생성될 수 있다 (예를 들어, PCT 공개 WO 1998/24893호; WO 1992/01047호; WO 1996/34096호; WO 1996/33735호; 미국 특허 제5,413,923호; 제5,625,126호; 제5,633,425호; 제5,569,825호; 제5,661,016호; 제5,545,806호; 제5,814,318호; 제5,885,793호; 제5,916,771호; 및 제5,939,598호 참조).
- [0064] 비-인간 (예를 들어, 쥐)의 "인간화된" 항체는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 면역글로불린이다. 일반적으로, 인간화된 항체는 실질적으로 모든 적어도 하나, 및 전형적으로 2개의 가변 도메인을 포함할 것이며, 여기에서 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역은 비-인간 면역글로불린의 것에 상응하며, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 글로불린 서열의 것이다. 인간화된 항체는 또한 면역글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역글로불린 공통 서열의 것을 포함할 수 있다. 항체 인간화 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, Riechmann et al., 1988, Nature 332:323-7; 미국 특허 제5,530,101호; 제5,585,089호; 제5,693,761호; 제5,693,762호; 및 제6,180,370호 (Queen et al.); EP239400호; PCT 공개 WO 91/09967호; 미국 특허 제5,225,539호; EP592106호; EP519596호; Padlan, 1991, Mol. Immunol., 28:489-498; Studnicka et al., 1994, Prot. Eng. 7:805-814; Roguska et al., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci.

91:969-973; 및 미국 특허 제5,565,332호를 참조한다.

[0065] 본원에서 사용되는 용어 "생각 가능성"은 이러한 세포가 자연적으로 순환하는지 또는 이식에 의해 제공되는지 여부와 관계없이 조직을 다시 채우는 조혈 줄기 및 전구 세포의 능력을 지칭한다. 상기 용어는 세포의 조직 귀착 및 관심 조직 내에서 세포의 집락화와 같은 생각을 둘러싸거나 생각에 이르게 하는 모든 이벤트를 포함한다. 생각 효율 또는 생각물은 당업자에게 공지된 바와 같은 임의의 임상적으로 허용되는 파라미터를 사용하여 평가되거나 정량화될 수 있고, 예를 들어 경쟁적 재증식 단위 (CRU)의 평가; 줄기 세포가 귀착되거나 집락화되거나 생각되는 조직(들)에서 마커의 혼입 또는 발현; 또는 질환 진행, 조혈 줄기 및 전구 세포의 생존 또는 수용자의 생존을 통한 대상체의 진행의 평가에 의한 것을 포함할 수 있다. 생각은 또한 이식 후 기간 동안 말초 혈액에서 백혈구 수를 측정함으로써 결정될 수 있다. 생각은 또한 골수 흡인물 샘플에서 공여자 세포에 의한 골수 세포의 회복을 측정함으로써 평가될 수 있다.

[0066] 본원에서 사용되는 용어 "조혈 줄기 세포" ("HSC")는 자가-재생하고, 과립구 (예를 들어, 전골수 세포, 호중구, 산호성 백혈구, 호염기구), 적혈구 (예를 들어, 망상적혈구, 적혈구), 혈전구 (예를 들어, 거핵구, 혈소판 생성 거핵구, 혈소판), 단핵구 (예를 들어, 단핵구, 대식세포), 수지상 세포, 미세아교 세포, 파골 세포, 및 림프구 (예를 들어, NK 세포, B 세포 및 T 세포)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 계통을 포함한 성숙 혈액 세포로 분화하는 능력을 갖는 미성숙 혈액 세포를 지칭한다. 이러한 세포는 $CD34^{+}$ 세포를 포함할 수 있다. $CD34^{+}$ 세포는 $CD34$ 세포 표면 마커를 발현하는 미성숙 세포이다. 인간에서, $CD34^{+}$ 세포는 상기에서 정의된 줄기 세포 성질을 갖는 세포의 하위집단을 포함하는 것으로 여겨지는 반면, 마우스에서 HSC는 $CD34^{-}$ 이다. 또한, HSC는 또한 장기 재증식 HSC (LT-HSC) 및 단기 재증식 HSC (ST-HSC)을 지칭한다. LT-HSC 및 ST-HSC는 기능적 잠재력 및 세포 표면 마커 발현을 기초로 하여 분화된다. 예를 들어, 인간 HSC는 $CD34^{+}$, $CD38^{-}$, $CD45RA^{-}$, $CD90^{+}$, $CD49F^{+}$, 및 lin^{-} ($CD2$, $CD3$, $CD4$, $CD7$, $CD8$, $CD10$, $CD11B$, $CD19$, $CD20$, $CD56$, $CD235A$)를 포함하는 성숙 계통 마커에 대해 음성)이다. 마우스에서, 골수 LT-HSC는 $CD34^{-}$, $SCA-1^{+}$, $C-kit^{+}$, $CD135^{-}$, $Slamf1/CD150^{+}$, $CD48^{-}$, 및 lin^{-} ($Ter119$, $CD11b$, $Gr1$, $CD3$, $CD4$, $CD8$, $B220$, $IL7ra$)를 포함하는 성숙 계통 마커에 대해 음성)인 반면, ST-HSC는 $CD34^{+}$, $SCA-1^{+}$, $C-kit^{+}$, $CD135^{-}$, $Slamf1/CD150^{+}$, 및 lin^{-} ($Ter119$, $CD11b$, $Gr1$, $CD3$, $CD4$, $CD8$, $B220$, $IL7ra$)를 포함하는 성숙 계통 마커에 대해 음성)이다. 또한, ST-HSC는 항상성 조건 하에서 LT-HSC 보다 덜 중단되고 더욱 증식한다. 그러나 LT-HSC는 더 큰 자가-재생 가능성을 갖고 (즉, 이들은 성인이 동안 생존하고, 후속 수용자들을 통해 연속적으로 이식될 수 있고), 반면에 ST-HSC는 제한된 자가 재생을 갖는다 (즉, 이들은 단지 제한된 시간 동안만 생존하고 연속 이식 가능성을 지니지 않는다). 이러한 HSC들 중 어느 하나는 본원에 기술된 방법에서 사용될 수 있다. ST-HSC는 이들이 고도로 증식성이어서 이에 따라 분화된 자손을 더욱 빠르게 생성할 수 있기 때문에 특히 유용하다.

[0067] 본원에서 사용되는 용어 "조혈 줄기 세포 기능적 잠재력"은 1) 다능성 (과립구 (예를 들어, 전골수세포, 호중구, 산호성 백혈구, 호염기구), 적혈구 (예를 들어, 망상 적혈구, 적혈구), 혈전구 (예를 들어, 거핵구, 혈소판 생성 거핵구, 혈소판), 단핵구 (예를 들어, 단핵구, 대식세포), 수지상 세포, 미세아교 세포, 파골 세포, 및 림프구 (예를 들어, NK 세포, T 세포 및 B 세포)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다수의 상이한 혈액 계통으로 분화하는 능력을 지칭함), 2) 자가-재생 (모 세포와 동일한 잠재력을 갖는 딸 세포를 생성시키는 조혈 줄기 세포의 능력을 지칭하며, 추가로 이러한 능력은 고갈 없이 개체의 수명 전반에 걸쳐 반복적으로 발생할 수 있음), 및 3) 조혈 줄기 세포 nich에 귀착하여 생산적이고 지속적 조혈을 재확립하는 이식 수용자 내로 재도입되는 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 능력을 포함하는 조혈 줄기 세포의 기능적 성질을 지칭한다.

[0068] 본원에서 사용되는 용어 "공여자 키메리즘" 또는 "전체 공여자 키메리즘"은 동종 조혈 줄기 세포 이식의 수용자 (즉, 숙주)의 림프조혈계에서 공여자-유래 세포의 백분율을 지칭한다. 예를 들어, 85% 공여자 키메리즘은 동종 줄기 세포 이식 후 85% 공여자 세포를 포함하는 림프조혈계를 지칭한다. 일부 구현예에서, 본원의 방법은 생체 내에서 완전하거나 거의 완전한 공여자 키메리즘, 예를 들어 적어도 80% 공여자 키메리즘, 적어도 85% 공여자 키메리즘, 적어도 90% 공여자 키메리즘, 적어도 95% 공여자 키메리즘, 적어도 97% 공여자 키메리즘, 적어도 99% 공여자 키메리즘, 또는 적어도 100% 공여자 키메리즘을 확립하는 데 효과적이다. 다양한 조혈 서브세트 또는 계통에 존재하는 공여자-유래 세포의 백분율을 결정하는 것 또한 가능하다. 예를 들어, 골수성 키메리즘은 공여자 유래된 이식 수용자에서의 골수 세포의 백분율을 나타낸다. 일 예로서, 이식 수용자가 HSC 이식 후 85% 골수성 키메리즘을 갖는 경우, 대상체의 골수 세포의 85%는 이식 공여자로부터 유래하고 15%는 이식 수용자로부터 유래한다. 유사하게, B 세포 키메리즘은 공여자 유래된 이식 수용자에서의 B 세포의 백분율을 지칭한다. T 세포 키메리즘은 공여자 유래된 이식 수용자에서의 T 세포의 백분율을 지칭한다. 말초 공여자 키메리즘은 공여자 유래된 말초 혈액 세포의 백분율을 지칭한다. 생각 및 키메리즘의 정도 (예를 들어, 숙주에서 공여자 줄기 세포의

백분율)는 임의의 수의 표준 방법에 의해 검출될 수 있다. 숙주에서 공여자 마커, 예컨대 성 염색체-특이적 마커의 존재는 예를 들어 표준 세포유전학적 분석, 적절한 프라이머와의 중합효소 연쇄 반응 (PCR), 다양한 수의 텐덤 반복-PCR (VNTR-PCR), 마이크로위성 마커 또는 다른 지문 기술, 또는 형광 인시튜 혼성화 (FISH)를 사용하여 결정될 수 있다. 숙주-공여자 키메라즘은 또한 예를 들어 표준 보체-의존적 미세 세포독성 테스트를 사용하여 숙주 혈액에서 공여자-유형 세포의 백분율을 결정함으로써 결정될 수 있다.

[0069] 본원에서 사용되는 용어 "불일치" (예를 들어, "MHC-불일치", "HLA-불일치" 또는 "miHA-불일치")는 조혈 줄기 세포 이식의 맥락에서 수용자에 의해 발현되는 항원의 변이체에 대해 동종 세포 (또는 조직 또는 장기) (예를 들어, 공여자 세포) 상의 적어도 하나의 유사하지 않은 (예를 들어, 비-동일) 세포 표면 항원의 존재를 지칭한다. 동종 이식은 일부 구현예에서 이식 수용자에 대해 "경미한 불일치"를 함유할 수 있다. 이러한 "경미한 불일치"는 MHC 항원 또는 HLA 항원과 다른 세포 표면 항원에서의 개체 차이를 포함한다. 경미한 불일치는 부 조직적합성 항원의 차이를 포함한다. 일부 구현예에서, 동종 이식은 이식 수용자에 대해 "주요 불일치"를 함유할 수 있다. 이러한 "주요 불일치"는 이식과 수용자 간의 MHC 일배체형 또는 HLA 일배체형의 차이를 지칭한다. 예시적인 구현예에서, 동종 이식은 이식 수용자와 동일한 MHC 또는 HLA 일배체형을 공유할 수 있지만, 하나 이상의 경미한 불일치 (본원에서 "경미한 불일치 동종 이식"으로도 지칭됨)를 함유할 수 있다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 동종 이식은 하나 이상의 주요 불일치를 단독으로 또는 하나 이상의 경미한 불일치에 추가하여 함유할 수 있다. "완전 불일치" 동종 이식은 하나 이상의 주요 불일치 및 하나 이상의 경미한 불일치를 함유하는 동종 이식을 지칭한다. 주요 및/또는 경미한 불일치의 존재는 혈청학적, 계능, 또는 분자 분석과 같이 당업계에서 이용되는 표준 검정에 의해 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 주 조직적합성 복합 항원은 수용자에 의해 발현되는 대립 유전자에 대해 불일치된다. 대안적으로 또는 추가적으로, 적어도 하나의 부 조직적합성 항원은 수용자에 의해 발현되는 대립 유전자에 대해 불일치된다.

[0070] 본원에서 사용되는 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에 기술된 특정 질환 또는 병태를 위한 치료를 수용하는 인간과 같은 유기체를 지칭한다. 예를 들어, 환자, 예컨대 인간 환자는 외인성 조혈 줄기 세포의 생착을 촉진하기 위해 조혈 줄기 세포 이식 요법 전에 치료를 수용할 수 있다.

[0071] 본원에서 사용되는 용어 "공여자"는 수용자 내에 세포 또는 이의 자손을 투여하기 전에 하나 이상의 세포가 단리되는 인간 또는 동물을 지칭한다. 하나 이상의 세포는 예를 들어 조혈 줄기 세포의 집단일 수 있다.

[0072] 본원에서 사용되는 용어 "수용자"는 조혈 줄기 세포의 집단을 함유하는 이식과 같은 이식을 수용하는 환자를 지칭한다. 수용자에게 투여되는 이식된 세포는 예를 들어 자가, 동계, 또는 동종 세포일 수 있다.

[0073] 본원에서 사용되는 용어 "내인성"은 인간 환자와 같은 특정 유기체에서 자연적으로 발견되는 분자, 세포, 조직, 또는 장기 (예를 들어 조혈 줄기 세포 또는 조혈 계통의 세포, 예컨대 거핵구, 혈전구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 골수아세포, 호염기구, 호중구, 호산성구, 미세아교 세포, 과립구, 단핵구, 파골 세포, 항원-제시 세포, 대식 세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포, T-림프구, 또는 B-림프구)와 같은 물질을 기술한다.

[0074] 본원에서 사용되는 용어 "샘플"은 대상체로부터 취해진 시편 (예를 들어, 혈액, 혈액 성분 (예를 들어, 혈청 또는 혈장), 소변, 타액, 양수, 뇌척수액, 조직 (예를 들어, 태반 또는 피부), 체장 유체, 용모막 용모 샘플, 및 세포)을 지칭한다.

[0075] 본원에서 사용되는 용어 "scFv"는 항체로부터의 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인이 결합하여 하나의 사슬을 형성하는 단일쇄 Fv 항체를 지칭한다. scFv 단편은 링커에 의해 분리된 항체 경쇄의 가변 영역 (V_L) (예를 들어, CDR-L1, CDR-L2, 및/또는 CDR-L3) 및 항체 중쇄의 가변 영역 (V_H) (예를 들어, CDR-H1, CDR-H2, 및/또는 CDR-H3)을 포함하는 단일 폴리펩타이드 사슬을 함유한다. scFv 단편의 V_L 및 V_H 영역을 결합시키는 링커는 단백질성 아미노산으로 이루어진 펩타이드 링커일 수 있다. 대안적인 링커는 단백질 분해 저하에 대한 scFv 단편의 내성을 증가시키기 위해 (예를 들어, D-아미노산을 함유하는 링커), scFv 단편의 용해도를 증진시키기 위해 (예를 들어, 친수성 링커, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜-함유 링커 또는 반복하는 글리신 및 세린 잔기를 함유하는 폴리펩타이드), 분자의 생물물리학적 안정성을 개선하기 위해 (예를 들어, 분자내 또는 분자간 디설파이드 결합을 형성하는 시스테인 잔기를 함유하는 링커), 또는 scFv 단편의 면역원성을 약화시키기 위해 (예를 들어, 글리코실화 부위를 함유하는 링커) 사용될 수 있다. 또한 당업자에 의해 본원에 기술된 scFv 분자의 가변 영역이 이들이 유래되는 항체 분자로부터 아미노산 서열을 변경시키도록 변형될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, 아미노산 잔기에서 보존적 치환 또는 변경을 유도하는 뉴클레오타이드 또는 아미노산 치환은 상응하는 항체에 의해 인식된 항원에 결합하는 scFv의 능력을 보존하거나 증진시키도록 (예를 들어, CDR 및/또는 프레임워크 잔기에서)

제조될 수 있다.

[0076] 본원에서 사용되는 문구 "혈액으로부터 실질적으로 제거된"은 환자에게 치료제 (예컨데 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 부분)를 투여한 후, 환자로부터 단리된 혈액 샘플 중의 치료제의 농도가 통상적인 수단에 의해 검출 가능하지 않을 때 (예를 들어, 치료제가 치료제를 검출하기 위해 사용되는 장치 또는 검정의 노이즈 문턱값보다 높게 검출되지 않을 때)의 시점을 지칭한다. 당업계에서 공지된 다양한 기술은 당업계에 공지되거나 본원에 기술된 ELISA-기반 검출 검정과 같이 항체, 항체 단편, 및 단백질 리간드를 검출하는 데 사용될 수 있다. 항체 또는 항체 단편을 검출하는 데 사용될 수 있는 추가적인 검정은 당업계에 공지된 다른 것들 중에서, 면역침전 기술 및 면역블롯 검정을 포함한다.

[0077] 본원에서 사용되는 용어 "형질감염"은 원핵 또는 진핵 숙주 세포 내로 외인성 DNA를 도입시키기 위해 일반적으로 사용되는 임의의 매우 다양한 기술, 예컨데 전기천공, 리포펙션, 칼슘-포스페이트 침전, DEAE- 텍스트란 형질감염 등을 지칭한다.

[0078] 본원에서 사용되는 "치료하다" 또는 "치료"는 질환 증상의 중증도 및/또는 빈도를 감소시키고, 질환 증상 및/또는 상기 증상의 근본 원인을 제거하고, 질환 증상 및/또는 이의 근본 원인의 빈도 또는 가능성을 감소시키고, 질환에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 야기된 손상을 개선하거나 교정시키는 것을 지칭하며, 임의의 질환 결과의 임의의 개선, 예컨데 연장된 생존, 더 적은 이환율 및/또는 대안적 치료 양식의 부산물인 부작용 감소를 나타내며; 이는 당업계에서 용이하게 인식되는 바와 같이, 질환의 완전한 박멸이 바람직하나 치료법에 대한 요구 사항은 아니다. 유리하거나 요망되는 임상적 결과는 본원에 기술된 바와 같은 항체 컨디셔닝 요법 및 후속 조혈 세포 이식 요법 후에 환자에서 외인성 조혈 세포의 생착을 촉진시키는 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 추가적인 유익한 결과는 컨디셔닝 요법 및 환자에게 외인성 조혈 줄기 세포 이식편의 후속 투여 후에 조혈 줄기 세포 이식을 필요로 하는 환자에서 조혈 줄기 세포의 세포 수 또는 상대적 농도의 증가를 포함한다. 본원에 기술된 요법의 유익한 결과는 또한 컨디셔닝 요법, 및 후속 조혈 세포 이식 요법 후에 조혈 계통의 하나 이상의 세포, 예컨데 거핵구, 혈전구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 근아세포, 호 염기구, 호중구, 호산구, 미세아교세포, 과립구, 단핵구, 파골 세포, 항원-제시 세포, 대식 세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포, T-림프구, 또는 B-림프구의 세포 수 또는 상대적 농도의 증가를 포함할 수 있다. 추가적인 유익한 결과는 질환 유발 세포 집단, 예컨데 암 세포 (예를 들어, CD45+ 백혈병 세포) 또는 자가면역 세포 (예를 들어, CD45+ 자가면역 림프구, 예컨데 자가-항원과 교차 반응하는 T 세포 수용체를 발현시키는 CD45+ T세포)의 집단의 양의 감소를 포함할 수 있다. 지금까지 본 개시내용의 방법이 장애를 예방하는 것에 관한 한, 용어 "예방하다"는 질환 상태가 완전히 저지될 것을 요구하지 않는 것으로 이해된다. 오히려, 본원에서 사용되는 용어 예방하는은 본 개시내용의 화합물의 투여가 질환의 발병 전에 일어날 수 있도록 장애에 민감한 집단을 식별하는 당업자의 능력을 지칭한다. 상기 용어는 질환 상태가 완전히 회피되었음을 시사하는 것은 아니다.

[0079] 본원에서 사용되는 조혈 줄기 세포 이식을 "필요로 하는" 환자는 하나 이상의 혈액 세포 유형의 결핍 또는 결핍을 나타내는 환자뿐만 아니라 줄기 세포 장애, 자가면역 질환, 암, 또는 본원에 기술된 다른 병리를 갖는 환자를 포함한다. 일반적으로 조혈 줄기 세포는 1) 다능성을 나타내며, 따라서 과립구 (예를 들어, 전골수세포, 호중구, 산호성 백혈구, 호염기구), 적혈구 (예를 들어, 망상 적혈구, 적혈구), 혈전구 (예를 들어, 거핵구, 혈소판 생성 거핵구, 혈소판), 단핵구 (예를 들어, 단핵구, 대식세포), 수지상 세포, 미세아교 세포, 파골세포 및 림프구 (예를 들어, NK 세포, B-세포 및 T-세포)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다수의 상이한 혈액 계통으로 분화할 수 있고, 2) 자가-재생을 나타내며, 따라서 모 세포와 동등한 잠재력을 갖는 딸 세포를 생성할 수 있고, 3) 조혈 줄기 세포 니치에 귀착하여 생산적이고 지속적 조혈을 재확립하는 이식 수용자 내에 재도입하는 능력을 나타낸다. 따라서, 조혈 줄기 세포는 생체내에서 세포의 결핍 또는 결핍 집단을 재구성하기 위해 조혈 계통의 하나 이상의 세포 유형에 결핍이 있거나 결핍된 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 환자는 암을 앓을 수 있으며, 결핍은 암성 세포 집단을 선택적으로 또는 비-선택적으로 감소시키는 화학치료제 또는 다른 약제의 투여에 의해 야기될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 환자는 이상혈색소증 (예를 들어, 비-악성 이상혈색소증), 예컨데 겸상 적혈구 빈혈, 지중해 빈혈, 판코니 빈혈, 무형성 빈혈, 및 비스코트-올드리치 증후군을 앓고 있을 수 있다. 대상체는 아데노신 데아미나아제 중증 복합형 면역결핍증 (ADA SCID), HIV/AIDS, 이면색백색 질환, 다이아몬드-블랙판 빈혈, 및 슈바크만-다이아몬드 증후군을 앓고 있는 대상체일 수 있다. 대상체는 유전성 혈액 장애 (예를 들어, 겸상 적혈구 빈혈) 또는 자가면역 장애를 갖거나 이에 의해 영향을 받을 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 대상체는 신경모세포종 또는 혈액암과 같은 악성 종양을 갖거나 이에 의해 영향을 받을 수 있다. 예를 들어, 대상체는 백혈병, 림프종, 또는 골수종을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 다발성 골수종, 미만

성 거대 B-세포 림프종, 또는 비호지킨 림프종을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 골수형성이상 증후군을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 자가면역 질환, 예컨대 경피증, 다발성 경화증, 궤양성 대장염, 크론병, 제1형 당뇨병, 또는 본원에 기술된 다른 자가면역 병리를 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 키메라 항원 수용체 T-세포 (CART) 요법을 필요로 한다. 일부 구현예에서, 대상체는 대사 저장 장애를 갖거나 그렇지 않으면 이에 의해 영향을 받는다. 대상체는 글리코젠 축적병, 뮤코다당증, 고셔병, 혈터병, 스펅고지질증, 이염색백색질장애, 또는 본원에 개시된 치료 및 요법으로부터 유익할 수 있으며 비제한적으로 중증 복합형 면역결핍증, 위스콧-알드리치 증후군, 고면역글로불린 M(IgM) 증후군, 체디악-히가시병, 유전성 림프조직구증, 골석화증, 불완전 골생성증, 축적증, 중증성 지중해 빈혈, 겸상 적혈구병, 전 신 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 연소성 류마티스 관절염을 포함하는 임의의 다른 질환 또는 장애 및 Bone Marrow Transplantation for Non-Malignant Disease," ASH Education Book, 1:319-338 (2000)에 기술된 질환 또는 장애로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애를 앓고 있거나 그렇지 않으면 이에 영향을 받을 수 있으며, 상기 문헌의 개시내용은 그 전체 내용이 조혈 줄기 세포 이식 요법의 투여에 의해 치료될 수 있는 병리에 관한 것으로서 본원에 참조로 포함된다. 추가적으로 또는 대안적으로, 조혈 줄기 세포 이식을 "필요로 하는" 환자는 상기 병리들 중 하나를 앓고 있거나 앓고 있지 않을 수 있지만, 그럼에도 불구하고 조혈 계통 내의 하나 이상의 내인성 세포 유형, 예컨대 거핵구, 혈전구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 근육모세포, 호염기구, 호중구, 산호성 백혈구, 미세아교 세포, 과립구, 단핵구, 과골세포, 항원-제시 세포, 대식세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포, T-림프구 및 B-림프구의 감소된 수준 (예를 들어, 다른 건강한 대상체의 수준과 비교함)을 나타낼 수 있다. 당업자는 상기 세포 유형, 또는 다른 세포 유형 중 하나 이상의 수준이 당업계에 공지된 다른 절차들 중에서, 예를 들어 유동 세포 분석법 및 형광 활성화된 세포 분류 (FACS) 방법에 의해 다른 건강한 대상체에 대해 감소되는지의 여부를 용이하게 결정할 수 있다.

[0080]

일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 면역억제제를 사용한 치료의 부재 하에 수행된다. 본원에 사용된 용어 "면역억제제 (immunosuppressive agent)" 또는 "면역억제제 (immunosuppressant)"는 조혈 이식의 수용자의 면역계를 억제하거나 마스킹하는 역할을 하는 물질을 지칭한다. 이는 시토카인 생성을 억제하거나 자가-항원 발현을 하향조절하거나 억제하거나, MHC 항원을 마스킹하는 물질을 포함할 것이다. 이러한 제제의 예는 칼시뉴린/MTOR 억제제 (예를 들어, 타칼로리무스, 시롤리무스, 라파마이신, 시클로스포린, 에베롤리무스), 공동-자극 차단 분자 (예를 들어, CTLA4-Ig, 항-CD40L), NK 고갈제, 항-흉선 세포 글로불린 (ATG), 알킬화제 (예를 들어, 질소 머스타드, 예를 들어, 사이클로포스파미드; 니트로소우레아 (예를 들어, 카르무스틴); 백금 화합물), 메토트렉세이트, 항-TCR 제제 (예를 들어, 무로모나-CD3), 항-CD20 항체 (예를 들어, 리툭시맙, 오크렐리주맙, 오파투무맙, 및 벨투주맙), 플루다라빈, 캄페스 (알렘투주맙), 2-아미노-6-아릴-5-치환된 피리미딘(미국 특허 제 4,665,077호 참조, 이의 개시내용은 본원에 참조로 포함됨), 아자티오프린 (또는 아자티오프린에 대한 부작용이 있는 경우 사이클로포스파미드); 브로모크립틴; 글루타라알데히드 (미국 특허 제 4,120,649호에 기술된 바와 같이 MHC 항원을 마스킹함); MHC 항원에 대한 항유전자형 항체; 사이클로스포린 A; 하나 이상의 스테로이드, 예를 들어, 코르티코스테로이드, 예를 들어, 글루코코르티코스테로이드 예컨대 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손, 및 텍사메타손; 항-인터페론- γ 항체; 항-종양 괴사 인자- α 항체; 항-종양 괴사 인자- β 항체; 항-인터류킨-2 항체; 항-시토카인 수용체 항체, 예컨대 항-IL-2 수용체 항체; 이중 항-림프구 글로불린; pan-T 항체, 예를 들어, OKT-3 단클론 항체; CD4에 대한 항체; CD8에 대한 항체, CD45에 대한 항체 (예를 들어, 30-F11, YTH24.5, 및/또는 YTH54.12 (예를 들어, YTH24.5 및 YTH54.12의 조합)); 스트렙토키나아제; 스트렙토도르나아제; 또는 숙주로부터의 RNA 또는 DNA를 포함한다. 추가 면역억제제는 전신 조사 (TBI), 저용량 TBI, 및/또는 사이토산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0081]

일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 면역억제제를 사용한 동시 또는 실질적으로 동시 치료 없이 수행된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 독소에 커플링된 CD45 표적화 모이어티를 수용하는 대상체는 면역억제제를 사용한 치료를 동시에 받고 있지 않다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티의 투여 시에 면역억제제를 사용한 치료 효과를 경험하지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티의 투여 전, 적어도 3일, 적어도 7일, 적어도 14일, 적어도 21일, 적어도 28일, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 또는 적어도 12개월 동안 면역억제제를 투여받지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티의 투여 후, 적어도 3일, 적어도 7일, 적어도 14일, 적어도 21일, 적어도 28일, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 또는 적어도 12개월 동안 면역억제제를 투여받지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 1일 전과 1일 후 사이에 면역억제제를 투여받지

않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 3일 전과 3일 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 7일 전과 7일 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 14일 전과 14일 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 21일 전과 21일 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 28일 전과 28일 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 1개월 전과 1개월 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 2개월 전과 2개월 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 6개월 전과 6개월 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 8개월 전과 8개월 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 10개월 전과 10개월 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 1년 전과 1년 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않는다.

[0082] 본원에서 사용되는 용어 "변이체" 및 "유도체"는 상호교환적으로 사용되고 본원에 기술된 화합물, 펩타이드, 단백질 또는 다른 물질의 자연-발생, 합성 및 반합성 유사체를 지칭한다. 본원에 기술된 화합물, 펩타이드, 단백질 또는 다른 물질의 변이체 또는 유사체는 본래 물질의 생물학적 활성을 유지하거나 개선시킬 수 있다.

[0083] 본원에서 사용되는 문구 "줄기 세포 장애"는 광범위하게, 대상체의 표적 조직을 컨디셔닝 함으로써, 및/또는 표적 조직에서 외인성 세포 집단을 제거함으로써 (예를 들어, 대상체의 골수 조직으로부터 외인성 조혈 줄기 또는 전구 세포 집단을 제거함으로써) 및/또는 대상체의 표적 조직에 줄기 세포를 생착 또는 이식시킴으로써 치료 또는 치유될 수 있는 임의의 질환, 장애, 또는 병태를 지칭한다. 예를 들어, 제1형 당뇨병은 조혈 줄기 세포 이식에 의해 치유되는 것으로 나타났고 본원에 기술된 조성물 방법에 따른 컨디셔닝으로 유익할 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법을 사용하여 치료될 수 있는 추가 장애는 비제한적으로 겸상 적혈구 빈혈, 지중해 빈혈, 판코니 빈혈, 무형성 빈혈, 비스코트-올드리치 증후군, ADA SCID, HIV/AIDS, 이염색백색질 장애, 다이아몬드-블랙판 빈혈, 및 슈바르만-다이아몬드 증후군을 포함한다. 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 및/또는 조혈 줄기 세포 이식 방법을 사용하여 치료될 수 있는 추가 질환은 유전성 혈액 장애 (예를 들어, 겸상 적혈구 빈혈) 및 자가면역 장애, 예컨대 경피증, 다발성 경화증, 궤양성 대장염 및 크론병을 포함한다. 본원에 기술된 컨디셔닝 및/또는 이식 방법을 사용하여 치료될 수 있는 추가 질환은 악성 종양, 예컨대 신경모세포종 또는 혈액암, 예컨대 백혈병, 림프종, 및 골수암을 포함한다. 예를 들어, 암은 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 다발성 골수종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 또는 비호지킨 림프종일 수 있다. 본원에 기술된 컨디셔닝 및/또는 이식 방법을 사용하여 치료 가능한 추가 질환은 골수형이상 증후군을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 대사 저장 장애를 갖거나 그렇지 않으면 이에 의해 영향을 받는다. 예를 들어, 대상체는 글리코겐 축적병, 뮤코다당증, 고셔병, 혈러병, 스펅고지질증, 이염색백색질장애, 또는 본원에 개시된 치료 및 요법으로부터 유익할 수 있으며, 비제한적으로 중증 복합형 면역결핍증, 위스콧-알드리치 증후군, 고면역글로불린 M (IgM) 증후군, 체디악-히가시병, 유전성 림프조직구증, 골석화증, 불완전 골생성증, 축적증, 중증성 지중해 빈혈, 겸상 적혈구병, 전신 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 연소성 류마티스 관절염을 포함하는 임의의 다른 질환 또는 장애 및 "Bone Marrow Transplantation for Non-Malignant Disease," ASH Education Book, 1:319-338 (2000)에 기술된 질환 또는 장애로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애를 앓고 있거나 그렇지 않으면 이에 의해 영향을 받을 수 있으며, 이러한 문헌은 그 전체 내용이 조혈 줄기 세포 이식 요법의 투여에 의해 치료될 수 있는 병리에 관한 것으로서 본원에 참조로 포함된다.

[0084] 본원에서 사용되는 용어 "백터"는 핵산 백터, 예컨대 플라스미드, DNA 백터, 플라스미드, RNA 백터, 바이러스 또는 다른 적합한 레플리콘을 포함한다. 본원에 기술된 발현 백터는 폴리뉴클레오타이드 서열뿐만 아니라, 예를 들어 단백질의 발현 및/또는 이러한 뉴클레오타이드 서열의 포유동물 세포의 계층 내로 통합을 위해 사용되는 추가적인 서열 요소를 함유할 수 있다. 본 개시내용의 항체 및 항체 단편의 발현을 위해 사용될 수 있는 특정 백터는 유전자 전사를 유도하는 프로모터 및 인핸서 영역과 같은 조절 서열을 함유하는 플라스미드를 포함한다. 항체 및 항체 단편의 발현을 위한 다른 유용한 백터는 이들 유전자의 번역 속도를 증진시키거나 유전자 전사로부터 발생하는 mRNA의 안정성 및 핵 이출을 개선시키는 폴리뉴클레오타이드 서열을 함유한다. 이러한 서열 요소는 예를 들어 발현 백터 상에 지닌 유전자의 효율적인 전사를 유도하기 위해 5' 및 3' 비번역된 영역 및 폴리아데닐화 신호 부위를 포함할 수 있다. 본원에 기술된 발현 백터는 또한 이러한 백터를 함유하는 세포의 선택을 위한 마커를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 함유할 수 있다. 적합한 마커의 예는 암피실린, 클로르암페니콜,

카나마이신, 및 노르세오토리신과 같은 항생제에 대한 내성을 인코딩하는 유전자를 포함한다.

- [0085] 본원에서 사용되는 용어 "접합하다" 또는 "항체 약물 접합체" 또는 "ADC"는 세포독소에 연결되는 항체를 지칭한다. ADC는 하나의 분자, 예컨대 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 반응성 작용기와 또 다른 분자, 예컨대 본원에 기술된 세포독소의 적절한 반응성 작용기의 화학적 결합에 의해 형성된다. 접합체는 서로 결합된 2개의 분자 사이에, 예를 들어 항체와 세포독소 사이에 링커를 포함할 수 있다. 접합체를 형성하기 위해 사용될 수 있는 링커의 예는 펩타이드-함유 링커, 예컨대 자연 발생 또는 비-자연 발생 아미노산, 예컨대 D-아미노산을 함유하는 링커를 포함한다. 링커는 본원에 기술되고 당업계에 공지된 다양한 전략을 사용하여 제조될 수 있다. 링커 중의 반응 성분에 따라, 링커는 예를 들어 효소적 가수분해, 광분해, 산성 조건 하의 가수분해, 염기성 조건 하의 가수분해, 산화, 디설파이드 환원, 친핵성 절단, 또는 유기금속성 절단에 의해 절단될 수 있다 (예를 들어, Leriche et al., Bioorg. Med. Chem., 20:571-582, 2012 참조).
- [0086] 본원에서 사용되는 용어 "미세소관-결합제"는 세포에서 유사분열 및 간기 세포 기능에 필수적인 미세소관 네트워크를 분열시킴으로써 작용하는 화합물을 지칭한다. 미세소관-결합제의 예는 메이타신, 메이탄시노이드, 및 이의 유도체, 예컨대 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 것, 빈카 알칼로이드, 예컨대 빈블라스틴, 빈블라스틴 설페이트, 빈크리스틴, 빈크리스틴 설페이트, 빈데신, 및 비노렐빈, 타산, 예컨대 도세탁셀 및 파클리탁셀, 마크롤라이드, 예컨대 디스코데르몰라이드, 콜히친, 및 에포틸렌, 및 이의 유도체, 예컨대 에포필론 B 또는 이의 유도체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0087] 본원에서 사용되는 용어 "아마톡신"은 아마니타 팔로이데스 (*Amanita phalloides*) 버섯에 의해 생성된 펩타이드의 아마톡신 패밀리 구성원, 또는 이의 변이체 또는 유도체, 예컨대 RNA 중합효소 II 활성을 억제할 수 있는 이의 변이체 또는 유도체를 지칭한다. 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 유용한 아마톡신은 화합물, 예컨대 비제한적으로, 각각 하기 본원에 기술되는 바와 같은 화학 (III), (IIIA), (IIIB), 및 (IIIC)의 화합물 (예를 들어, α -아마니틴, β -아마니틴, γ -아마니틴, ϵ -아마니틴, 아마닌, 아마닌아미드, 아마놀린, 아마놀린산, 또는 프로아마놀린)을 포함한다. 본원에 기술된 바와 같이, 아마톡신은 예를 들어 링커 모이어티 (L)에 의해 항체, 또는 이의 항원-결합 부분에 접합될 수 있다 (이에 따라 ADC를 형성함). 이러한 과정에 유용한 아마톡신 접합 및 링커의 예시적인 방법은 하기에 기술되어 있다. 조성물 및 방법에 따라, 항체, 또는 항원-결합 부분에 접합을 위해 유용한 링커-함유 아마톡신 또한 본원에 기술되어 있다.
- [0088] 본원에서 사용되는 용어 "아실"은 $-C(=O)R$ 을 지칭하며, 여기서 R은 본원에서 정의된 바와 같이 수소 ("알데하이드"), 알킬, 알케닐, 알킬닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이다. 비제한적인 예는 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 벤조일, 및 아크릴로일을 포함한다.
- [0089] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 사슬에서 예를 들어 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 지칭한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, tert-펜틸, 헥실, 이소헥실 등을 포함한다.
- [0090] 본원에서 사용되는 용어 "알킬렌"은 직쇄 또는 분지쇄 2가 알킬기를 지칭한다. 2가 위치는 알킬 사슬 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다. 알킬렌의 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 이소프로필렌 등을 포함한다.
- [0091] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알킬" 사슬에서 예를 들어 1 내지 20개의 탄소 원자를 가지며 사슬에서 하나 이상의 헤테로원자 (예를 들어, 특히 산소, 질소, 또는 황)를 추가로 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 지칭한다.
- [0092] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알킬렌"은 직쇄 또는 분지쇄 2가 헤테로알킬기를 지칭한다. 2가 위치는 헤테로알킬 사슬 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다. 2가 위치는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있다.
- [0093] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 사슬에서 예를 들어 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기를 지칭한다. 알케닐기의 예는 비닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐, tert-부틸레닐, 헥세닐 등을 포함한다.
- [0094] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐렌"은 직쇄 또는 분지쇄 2가 알케닐기를 지칭한다. 2가 위치는 알케닐 사슬 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다. 알케닐렌의 예는 에테닐렌, 프로페닐렌, 이소프로페닐렌, 부테닐렌 등을 포함한다.
- [0095] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알케닐"은 사슬에서 예를 들어 2 내지 20개의 탄소 원자를 가지며 사슬에서 하나 이상의 헤테로원자 (예를 들어, 특히 산소, 질소, 또는 황)를 추가로 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기

를 지칭한다.

- [0096] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알케닐렌"은 직쇄 또는 분지쇄 2가 헤테로알케닐 기를 지칭한다. 2가 위치는 헤테로알케닐 사슬 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다. 2가 위치는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있다.
- [0097] 본원에서 사용되는 용어 "알키닐"은 사슬에서 예를 들어 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알키닐기를 지칭한다. 알키닐 기의 예는 프로파르길, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등을 포함한다.
- [0098] 본원에서 사용되는 용어 "알키닐렌"은 직쇄 또는 분지쇄 2가 알키닐 기를 지칭한다. 2가 위치는 알키닐 사슬 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다.
- [0099] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알키닐"은 사슬에서 예를 들어 2 내지 20개의 탄소 원자를 가지며 사슬에서 하나 이상의 헤테로원자 (예를 들어, 특히 산소, 질소, 또는 황)를 추가로 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알키닐 기를 지칭한다.
- [0100] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알키닐렌"은 직쇄 또는 분지쇄 2가 헤테로알키닐 기를 지칭한다. 2가 위치는 헤테로알키닐 사슬 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다. 2가 위치는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있다.
- [0101] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알킬"은 포화되고 예를 들어 3 내지 12개의 탄소 고리 원자를 갖는 모노사이클릭, 또는 융합된, 가교화된, 또는 스피로 폴리사이클릭 고리 구조를 지칭한다. 사이클로알킬 기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 비사이클로[3.1.0]헥산 등을 포함한다.
- [0102] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알킬렌"은 2가 사이클로알킬 기를 지칭한다. 2가 위치는 고리 구조 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다. 사이클로알킬렌의 예는 사이클로프로필렌, 사이클로부틸렌, 사이클로펜틸렌, 사이클로헥실렌 등을 포함한다.
- [0103] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클로알킬"은 포화되고 예를 들어 탄소 원자로부터 선택된 고리 구조 당 3 내지 12개의 고리 원자 및 예를 들어 특히 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 헤테로원자 갖는 모노사이클릭, 또는 융합된, 가교화된, 또는 스피로 폴리사이클릭 고리 구조를 지칭한다. 고리 구조는 예를 들어 탄소, 질소, 또는 황 고리원 상에 하나 이상의 옥소 기를 함유할 수 있다. 헤테로사이클로알킬의 예는 일 예로서 그리고 비제한적으로 디하이드로피리디, 테트라하이드로피리디 (피페리디), 테트라하이드로티오펜, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 비스-테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 피페라지닐, 퀴누클리디닐, 및 모르폴리닐을 포함한다.
- [0104] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클로알킬렌"은 2가 헤테로사이클로알킬 기를 지칭한다. 2가 위치는 고리 구조 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다.
- [0105] 본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 예를 들어 6 내지 19개의 탄소 원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 방향족 고리 시스템을 지칭한다. 아릴 기는 페닐, 플루오레닐, 나프틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 2가 위치는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있다.
- [0106] 본원에서 사용되는 용어 "아릴렌"은 2가 아릴 기를 지칭한다. 2가 위치는 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다.
- [0107] 본원에서 사용되는 "헤테로아릴알킬"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp³ 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 헤테로아릴 라디칼로 대체된 비환형 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 헤테로아릴알킬 기는 2-벤즈이미다졸릴메틸, 2-푸릴에틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 헤테로아릴알킬 기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하며, 예를 들어 헤테로아릴알킬 기의 알카닐, 알케닐 또는 알키닐 기를 포함하는 알킬 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 헤테로아릴 모이어티는 5 내지 14개의 탄소 원자 및 N, O, P, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자이다. 헤테로아릴알킬 기의 헤테로아릴 모이어티는 3 내지 7개의 고리원 (2 내지 6개의 탄소 원자)을 갖는 모노사이클, 또는 7 내지 10개의 고리원 (4 내지 9개의 탄소 원자 및 N, O, P, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자)을 갖는 비사이클, 예를 들어: 비사이클로[4,5], [5,5], [5,6], 또는 [6,6] 시스템일 수 있다.
- [0108] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클로알킬"은 포화되고 예를 들어, 탄소 원자로부터 선택된 고리 구조 당 3 내지 12개의 고리 원자 및 예를 들어 특히 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 모노사이클릭,

또는 융합된, 가교화된, 또는 스피로 폴리사이클릭 고리 구조를 지칭한다. 고리 구조는 예를 들어 탄소, 질소, 또는 황 고리원 상의 하나 이상의 옥소 기를 함유할 수 있다. 헤테로사이클로알킬의 예는 일 예로서 그리고 비제한적으로 디하이드로피리딘, 테트라하이드로피리딘 (피페리딘), 테트라하이드로티오펜, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 비스-테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 피페라지닐, 퀴누클리디닐, 및 모르폴리닐을 포함한다.

[0109] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클로알킬렌"은 2가 헤테로사이클로알킬 기를 지칭한다. 2가 위치는 고리 구조 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다.

[0110] 본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 예를 들어 6 내지 19개의 탄소 원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 방향족 고리 시스템을 지칭한다. 아릴 기는 페닐, 플루오레닐, 나프틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 2가 위치는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있다.

[0111] 본원에서 사용되는 용어 "아릴렌"은 2가 아릴 기를 지칭한다. 2가 위치는 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다.

[0112] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 모노사이클릭 헤테로방향족 또는 비사이클릭 또는 트리사이클릭 융합된-고리 헤테로방향족 기를 지칭하며, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 헤테로원자, 예를 들어 질소, 산소, 또는 황이다. 헤테로아릴 기는 피리딘, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아지닐, 1,2,3-트리아지닐, 벤조푸릴, [2,3-디하이드로]벤조푸릴, 이소벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤조트리아졸릴, 이소벤조티에닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 이미다조[1,2-a]피리딘, 벤조티아졸릴, 벤조사졸릴, 퀴놀리지닐, 퀴나졸리닐, 프탈라지닐, 퀴놀살리닐, 신놀리닐, 나프티리디닐, 피리도[3,4-b]피리딘, 피리도[3,2-b]피리딘, 피리도[4,3-b]피리딘, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라졸릴, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀릴, 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀릴, 퓨리닐, 프테리디닐, 카바졸릴, 크산텐일, 벤조퀴놀릴 등을 포함한다.

[0113] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴렌"은 2가 헤테로아릴 기를 지칭한다. 2가 위치는 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다. 2가 위치는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있다.

[0114] 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬 기는 Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), particularly Chapters 1, 3, 4, 6, 7, and 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), in particular Volumes 13, 14, 16, 19, and 28; and J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566에 기술되어 있다.

[0115] 일 예로서 그리고 비제한적으로, 탄소 결합된 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 피리딘의 위치 2, 3, 4, 5, 또는 6, 피리다진의 위치 3, 4, 5, 또는 6, 피리미딘의 위치 2, 4, 5, 또는 6, 피라진의 위치 2, 3, 5, 또는 6, 푸란, 테트라하이드로푸란, 티오푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라하이드로피롤의 위치 2, 3, 4, 또는 5, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 위치 2, 4, 또는 5, 이속사졸, 피라졸, 또는 이소티아졸의 위치 3, 4, 또는 5, 아지리딘의 위치 2 또는 3, 아제티딘의 위치 2, 3, 또는 4, 퀴놀린의 위치 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 또는 이소퀴놀린의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8에서 결합된다. 더욱 더 전형적으로, 탄소 결합된 헤테로사이클은 2-피리딘, 3-피리딘, 4-피리딘, 5-피리딘, 6-피리딘, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 6-피리다지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피라지닐, 5-피라지닐, 6-피라지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 또는 5-티아졸릴을 포함한다.

[0116] 일 예로서 그리고 비제한적으로, 질소 결합된 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸린, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 위치 1, 이소인돌, 또는 이소인돌린의 위치 2, 모르폴린의 위치 4, 및 카르바졸, 또는 베타-카르볼린의 위치 9에서 결합된다. 더욱 더 전형적으로, 질소 결합된 헤테로사이클은 1-아지리딘, 1-아제티딘, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴, 및 1-피페리디닐을 포함한다.

[0117] 개별 치환기의 정의에 의해 달리 제약하지 않는 한, 상기 화학적 모이어티, 예컨대 "알킬", "알킬렌", "헤테로알킬", "헤테로알킬렌", "알케닐", "알케닐렌", "헤테로알케닐", "헤테로알케닐렌", "알키닐", "알키닐렌", "헤테로알키닐", "헤테로알키닐렌", "사이클로알킬", "사이클로알킬렌", "헤테로사이클로알킬", 헤테로사이클로알

킬렌", "아릴", "아릴렌", "헤테로아릴", 및 "헤테로아릴렌"기는 예를 들어 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬 아릴, 알킬 헤테로아릴, 알킬 사이클로알킬, 알킬 헤테로사이클로알킬, 아미노, 알루미늄, 아실, 아실옥시, 아실아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 우레이도, 카바메이트, 아릴, 헤테로아릴, 설퍼닐, 설포닐, 알콕시, 설퍼닐, 할로겐, 카르복시, 트리할로메틸, 시아노, 하이드록시, 메르캅토, 니트로 등으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 전형적인 치환기는 -X, -R, -OH, -OR, -SH, -SR, NH₂, -NHR, -N(R)₂, -N⁺(R)₃, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -NCO, -NCS, -NO, -NO₂, -N₃, -NC(=O)H, -NC(=O)R, -C(=O)H, -C(=O)R, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(R)₂, -SO₃⁻, -SO₃H, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂N(R)₂, -S(=O)R, -OP(=O)(OH)₂, -OP(=O)(OR)₂, -P(=O)(OR)₂, -PO₃, -PO₃H₂, -C(=O)X, -C(=S)R, -CO₂H, -CO₂R, -CO₂⁻, -C(=S)OR, -C(=O)SR, -C(=S)SR, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(R)₂, -C(=S)NH₂, -C(=S)N(R)₂, -C(=NH)NH₂, 및 -C(=NR)N(R)₂를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 여기서 각 X는 독립적으로 각 경우에 대해 F, Cl, Br, 및 I로부터 선택되고; 각 R은 독립적으로 각 경우에 대해 알킬, 아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴, 보호기 및 프로드러그 모이어티로부터 선택된다. 기가 "임의로 치환된" 것으로서 기술된 경우에, 그러한 기는 각 경우에 대해 독립적으로, 상기 치환기 중 하나 이상으로 치환될 수 있다. 치환은 이웃하는 치환기가 예를 들어 고리 닫힘에 의해 형성된 예를 들어, 락탐, 락톤, 사이클릭 무수물, 아세탈, 헤미아세탈, 티오아세탈, 아미날, 및 헤미아미날을 형성하여 보호기를 제공하도록 고리 닫힘, 예를 들어 인접한 작용성 치환기의 고리 닫힘되는 상황을 포함할 수 있다.

[0118] 특정 라디칼 명명 규칙이 문맥에 따라 모노-라디칼 또는 디-라디칼을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 치환기가 분자의 나머지에 2개의 부착 지점을 필요로 한 경우에, 치환기가 디-라디칼인 것으로 이해된다. 예를 들어, 2개의 부착 지점을 필요로 하는 알킬로서 식별된 치환기는 디-라디칼, 예컨대 -CH₂⁻, -CH₂CH₂⁻, -CH₂CH(CH₃)CH₂⁻ 등을 포함한다. 다른 라디칼 명명 규칙은 라디칼이 디-라디칼, 예컨대 "알킬렌", "알케닐렌", "아릴렌", "헤테로사이클로알킬렌" 등이라는 것을 명확하게 나타낸다.

[0119] 본원에서 사용되는 용어 "커플링 반응"은 각 치환기에 결합된 분자 단편을 (예를 들어, 공유적으로) 결합시키는 화학적 모이어티를 형성하기 위해 서로 반응하기에 적합한 2개 이상의 치환기가 반응하는 화학적 반응을 지칭한다. 커플링 반응은 당업계에 공지되거나 본원에 기술된 세포독소와 같은 세포독소인 단편에 결합하는 반응성 치환기가 당업계에 공지되거나 본원에 기술된 CD45에 특이적인 항체, 또는 이의 항원-결합 부분과 같은 항체, 또는 이의 항원 결합 부분인 단편에 결합된 적합한 반응성 치환기와 반응하는 것을 포함한다. 적합한 반응성 치환기의 예는 친핵체/친전자체 쌍 (예를 들어, 특히 티올/할로알킬 쌍, 아민/카르보닐 쌍, 또는 티올/ α , β -불포화된 카르보닐 쌍), 디엔/친디엔체 쌍 (예를 들어, 특히 아지드/알킨 쌍) 등을 포함한다. 커플링 반응은 비제한적으로 티올 알킬화, 하이드록실 알킬화, 아민 알킬화, 아민 축합, 아미드화, 에스테르화, 디설파이드 형성, 고리화첨가 (예를 들어, 특히 [4+2] 디엘스-알더 고리화 첨가, [3+2] 위스젠 고리화 첨가), 친핵성 방향족 치환, 친전자성 방향족 치환, 및 당업계에 공지되거나 본원에 기술된 다른 반응성 방식을 포함한다.

[0120] 본원에서 사용되는 "CRU (경쟁적 재증식 단위)"는 생체내 이식 후 검출될 수 있는 장기 생착 줄기 세포의 수단의 단위를 지칭한다.

[0121] 본원에서 사용되는 "약물-대-항체 비율" 또는 "DAR"은 ADC의 항체에 부착된 세포독소, 예를 들어 아마톡신의 수를 지칭한다. ADC의 DAR은 1 내지 8의 범위일 수 있으나, 항체 상의 연결 부위의 수에 따라 더 높은 로드도 또한 가능하다. 따라서, 특정 구현예에서, 본원에 기술된 ADC는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8의 DAR을 갖는다.

[0122] 치환기가 디-라디칼로서 묘사되는 경우에 (즉, 분자의 나머지에 2개의 부착 지점을 갖는 경우에), 치환기는 달리 명시하지 않는 한 임의의 방향 구성으로 부착될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0123] 치료 방법

[0124] 본원에는 독소에 커플링될 수 있는 CD45 표적화 모이어티를 투여함으로써 동종 이식, 예를 들어 동종 조혈 줄기 세포 (HSC) 이식을 필요로 하는 환자의 CD45⁺ 세포의 집단을 고갈시키는 방법이 개시된다. 일부 구현예에서, CD45 표적화 모이어티는 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 또는 부분, 또는 CD45를 표적으로 하는 항체-약물 접합체 (ADC)일 수 있다.

[0125] 일부 측면에서, 본원에는 완전 불일치 HSC 이식을 포함하는 동종 조혈 줄기 세포 (HSC) 이식 후 실질적인 공여 자 키메라즘을 달성할 수 있는 단일 제제 컨디셔닝 요법이 제공된다. 예시적인 구현예에서, HSC 이식을 필요로

하는 대상체는 면역억제제와 같은 추가 컨디셔닝제의 부재 하에 CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체 약물 접합체 (ADC))를 투여받는다. CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 ADC)는 저용량 전신 조사와 같은 면역억제제 또는 항-CD4 또는 항-CD8 항체와 같은 골수억제제를 사용한 동시 또는 실질적 동시 치료를 필요로 하지 않고 완전한 또는 거의 완전한 공여자 키메라즘을 가능하게 하는데 충분한 양으로 대상체에게 투여될 수 있다.

[0126] 따라서, 본원에는 이식을 수용하기 전에 CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 ADC)의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 조혈 줄기 세포 이식을 필요로 하는 환자의 CD45+ 세포의 집단을 고갈시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 ADC)는 다른 컨디셔닝제의 부재 하에 단일 제제로서 투여된다. 일부 구현예에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 ADC)는 단독 요법으로 투여된다. 일부 구현예에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 ADC) 면역억제제의 부재 하에 투여된다. 일부 구현예에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 ADC)는 면역억제제를 사용한 환자의 사전 또는 동시 치료 없이 투여된다. 일부 구현예에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 ADC)는 저용량 TBI를 포함한 전신 조사를 사용한 환자의 사전 또는 동시 치료 없이 투여된다. 저용량 TBI는 비골수과괴성 TBI 용량을 포함한다. 일부 구현예에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 ADC)는 항-CD4 항체를 사용한 환자의 사전 또는 동시 치료 없이 투여된다. 일부 구현예에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 ADC)는 항-CD8 항체를 사용한 환자의 사전 또는 동시 치료 없이 투여된다.

[0127] 일부 구현예에서, 상기 방법은 면역억제제를 사용한 동시 또는 실질적으로 동시 치료 없이 수행된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 독소에 커플링된 CD45 표적화 모이어티를 수용받는 대상체는 면역억제제로 동시에 치료를 받고 있지 않다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티의 투여 당시 면역억제제를 사용한 치료 효과를 경험하고 있지 않다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티의 투여 전 적어도 3일, 적어도 7일, 적어도 14일, 적어도 21일, 적어도 28일, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 또는 적어도 12개월 동안 면역억제제를 투여받지 않았다. 추가적으로 또는 대안적으로, 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티의 투여 후 적어도 3일, 적어도 7일, 적어도 14일, 적어도 21일, 적어도 28일, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 또는 적어도 12개월 동안 면역억제제를 투여받지 않았다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 1일 전 및 1일 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않았다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 3일 전 및 3일 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않았다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 7일 전 및 7일 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않았다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 14일 전 및 14일 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않았다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 21일 전 및 21일 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않았다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 28일 전 및 28일 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않았다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 1개월 전 및 1개월 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않았다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 2개월 전 및 2개월 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않았다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 6개월 전 및 6개월 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않았다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 8개월 전 및 8개월 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않았다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 10개월 전 및 10개월 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않았다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티를 투여하기 1년 전 및 1년 후 사이에 면역억제제를 투여받지 않았다.

[0128] 일부 구현예에서, 이식은 경미한 불일치 동종 이식이다. 일부 구현예에서, 이식은 주요 불일치 동종 이식이다. 일부 구현예에서, 이식은 완전 불일치 동종 이식이다.

[0129] 또한 본원에는 수용자 대상체에서 동종 세포의 생착 수준을 증가시키는 방법이 제공된다. 본원에 제공된 방법은 특히 조혈 계통의 세포 유형의 질환, 암, 자가면역 질환, 대사 장애, 이식편 대 숙주 질환, 숙주 대 이식편 거부 및 줄기 세포 장애와 같은 동종 이식과 관련된 다양한 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법은 (i) 암 세포 (예를 들어, 백혈구 세포) 및 자가면역 세포 (예를 들어, 자가반응성 T-세포)의 집단과 같은 병리를 일으키는 세포의 집단을 직접적으로 고갈시킬 수 있고/있거나 (ii) 이식된 세포가 귀착할 수 있는 니치를 제공함으로써 이식된 조혈 줄기 세포의 생착을 촉진하기 위해 내인성 조혈 줄기 세포의 집단을 고갈시킬 수 있다. 이식, 예를 들어 HSC 이식을 필요로 하는 대상체에서 내인성 조혈 세포의 고갈은 내인성 조

혈 줄기 세포에 의해 발현된 항원에 결합할 수 있는, 항원-표적화 모이어티, ADC, 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 투여에 의해 달성될 수 있다. 이식 요법을 위한 환자를 준비시키는 경우, 상기 투여는 내인성 조혈 줄기 세포의 집단을 선택적인 고갈을 야기할 수 있으며, 이에 의해 후속적으로 이식된 외인성 조혈 줄기 세포에 의해 채워질 수 있는 골수와 같은 조혈 조직에 공석을 형성시킬 수 있다. 조혈 줄기 세포에 의해 발현되는 항원 (예를 들어, CD45+ 세포) 또는 면역 세포 (예를 들어, 성숙 면역 세포), 예컨대 T-세포 (예를 들어, CD45)에 의해 발현되는 항원에 결합할 수 있는 항원-표적화 모이어티, ADC, 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 세포 고갈에 영향을 미치기 위해 환자에게 투여될 수 있다. 따라서, 조혈 줄기 세포에 의해 발현되는 항원 (예를 들어, CD45 세포), 또는 면역 세포 (예를 들어, 성숙 면역 세포), 예컨대 T-세포 (예를 들어, CD45)에 의해 발현되는 항원에 결합할 수 있는 항원-표적화 모이어티, ADC, 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 암성 세포 또는 자가면역 세포의 집단을 직접적으로 고갈시키기 위해 암 또는 자가면역 질환을 앓고 있는 환자에게 투여될 수 있고, 또한 이식된 세포, 예를 들어 조혈 줄기 세포의 생존 및 생장 가능성을 촉진시키기 위해 조혈 줄기 세포 이식 요법을 필요로 하는 환자에게 투여될 수 있다.

[0130] 이식 환자는 자가조직인 이식을 수용할 수 있으며, 여기서 이식은 대상체의 자체 세포를 포함한다. 다른 구현예에서, 이식 환자는 동종인 이식을 수용할 수 있으며, 여기서 이식은 다른 개체로부터 획득되거나 유래된 세포를 포함한다. 동종 이식의 경우에, 이식된 세포의 생장은 숙주의 면역 세포에 의해 매개된 이식에 대한 면역 반응의 가능성 (숙주 대 이식편 질환) 또는 이식에 존재하는 면역 세포에 의해 매개된 숙주의 세포에 대한 면역 반응의 가능성 (이식편 대 숙주 질환)에 의한 합병증을 나타낸다. 상기 합병증의 가능성은 이식 수용자 환자와 관련하여 이식의 항원 구성의 비유사성의 정도에 따라 증가한다. 따라서, 동종 이식은 전형적으로 HLA 항원과 부조직적합성 항원 간에 가능한 높은 정도의 유사성을 갖는 환자들 간에 수행된다. 자가조직 이식 공여자와 수용자 간의 매우 높은 정도의 항원 유사성이 필요하기 때문에, 적합하게 일치하는 공여자가 없으므로 이러한 요법을 수용할 수 없는 이식을 필요로 하는 환자가 존재한다.

[0131] 일부 구현예에서, 이식을 위한 동종 HSC는 임의로 CXCR4길항제, 예를 들어, plerixafor 또는 BL-8040와 조합하여 CXCR2 작용제, 예를 들어 MGTA-145로 공여자를 동원함으로써 획득된다. 예를 들어, 동종 HSC는 CXCR2 작용제의 투여, 임의로 CXCR2 작용제 및 CXCR4 길항제의 투여 후에 말초 혈액으로 HSC를 동원한 다음 성분채집에 의해 획득될 수 있다.

[0132] 본원에 제공된 방법은 적어도 부분적으로, 동종 이식을 필요로 하는 환자를 컨디셔닝시키면 동종 세포가 완전 불일치 동종 이식과 같은 이식 수용자와 관련하여 높은 정도의 항원성 불일치를 함유하는 상황을 포함하여, 동종 공여자 세포의 생장을 가능하게 한다는 발견에 기초한다. 이와 관련하여, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 ADC)는 면역억제제와 같은 추가 컨디셔닝제의 부재 하에 단독요법으로 유효량으로 투여될 수 있다. 따라서, 본원에 기술된 방법은 일부 구현예에서 면역억제제의 사용 없이 자가조직 조혈 줄기 세포의 생장을 증가시키고, 골수 및 말초 혈액에서 공여자 키메라즘 (골수성 키메라즘, B 세포 키메라즘 및 T 세포 키메라즘을 포함함)을 증가시키기 위해 사용될 수 있다.

[0133] 본원에 기술된 바와 같이, 조혈 줄기 세포 이식 요법은 하나 이상의 혈액 세포 유형을 채우거나 다시 채우기 위해 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 조혈 줄기 세포는 일반적으로 다능성을 나타내므로 과립구 (예를 들어, 전골수구, 호중구, 호산구, 호염기구), 적혈구 (예를 들어, 단핵구, 대식세포), 혈전구 (예를 들어, 거핵구, 혈소판 생성 거핵구, 혈소판), 단핵구 (예를 들어, 단핵구, 대식세포), 수지상 세포, 미세아교세포, 파골 세포, 및 림프구 (예를 들어, NK 세포, B-세포 및 T-세포)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다수의 상이한 혈액 계통으로 분화할 수 있다. 조혈 줄기 세포는 추가적으로 자가-재생이 가능하므로, 모세포와 동등한 잠재력을 갖는 딸 세포를 생성할 수 있고, 또한 이식 수용자에게 재도입되고 그 결과 조혈 줄기 세포 니치에 귀착하여 생산적이고 지속적인 조혈을 재확립하는 능력을 특징으로 한다.

[0134] 따라서, 조혈 줄기 세포는 생체내에서 세포의 결합 또는 결핍 집단을 재구성하여 내인성 혈액 세포 집단에서의 결합 또는 고갈과 관련된 병리를 치료하기 위해 조혈 계통의 하나 이상의 세포 유형에 결합 또는 결핍이 있는 환자에게 투여될 수 있다. 따라서, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 비-악성 이상혈색소증 (예를 들어, 겸상 적혈구 빈혈, 지중해 빈혈, 판코니 빈혈, 무형성 빈혈 및 비스코트-올드리치 증후군으로 구성된 그룹으로부터 선택된 이상혈색소증)을 치료하는 데 사용될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 선천성 면역결핍과 같은 면역결핍을 치료하는 데 사용될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 후천성 면역결핍 (예를 들어, HIV 및 AIDS로 구성된 그룹으로부터 선택된 후천성 면역결핍)을 치료하는 데 사용될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법은 대사 장애 (예를 들어, 글리코젠 축적병, 뮤코다당증, 고셔병, 혈러병, 스펅고지질증 및 이염색백색질장애로 구성된 그룹으로부터 선택된 대사 장애)를

치료하는 데 사용될 수 있다.

- [0135] 추가적으로 또는 대안적으로, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 악성 종양 또는 증식 장애, 예컨대 혈액 암, 골수증식 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다. 암 치료의 경우, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 조혈 줄기 세포 이식 요법 전에 내인성 조혈 줄기 세포의 집단을 고갈시키기 위해 환자에게 투여될 수 있으며, 이러한 경우 이식된 세포는 내인성 세포 고갈 단계에 의해 형성된 니치에 귀착하고 생산성 조혈을 확립할 수 있다. 이는, 차례로, 암 세포 근절 동안, 예컨대 전신 화학요법 동안 고갈된 세포 집단을 재구성할 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법을 사용하여 치료될 수 있는 예시적인 혈액암은, 비제한적으로 급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 다발성 골수증, 미만성 거대 B-세포 림프종 및 비호지킨 림프종뿐만 아니라 신경모세포종을 포함한 다른 암성 병태를 포함한다.
- [0136] 본원에 기술된 조성물 및 방법으로 치료될 수 있는 추가 질환은 비제한적으로 아테노신 데아미나제 결핍 및 중증 복합형 면역결핍, 과면역글로불린 M 증후군, 체디악-히가시 질환, 유전성 림프구성 세포증, 골화석증, 골형성 불완전증, 축적병, 중증성 지중해빈혈, 전신 경화증, 전신 홍반 루푸스, 다발성 경화증, 및 연소성 류마티스관절염을 포함한다.
- [0137] 본원에 기술된 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 및 접합체는 고형 장기 이식 내성을 유도하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 표적 조직으로부터 세포의 집단을 고갈시키거나 제거하기 위해 (예를 들어, 골수 줄기 세포 니치로부터 조혈 줄기 세포를 고갈시키기 위해) 사용될 수 있다. 표적 조직으로부터 이러한 세포의 고갈 후, 장기 공여자로부터의 줄기 또는 전구 세포의 집단 (예를 들어, 장기 공여자로부터의 조혈 줄기 세포)은 이식 수용자에게 투여될 수 있고, 이러한 줄기 또는 전구 세포의 생착 후에 일시적 또는 안정한 혼합 키메라즘이 달성될 수 있으며, 이에 의해 추가 면역억제제를 필요로 하지 않으면서 장기간 이식 장기 내성을 가능하게 한다. 예를 들어, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 고형 장기 이식 수용자 (예를 들어, 특히 신장 이식, 폐 이식, 간 이식, 및 심장 이식)에서 이식 내성을 유도하는 데 사용될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법은 예를 들어 낮은 백분율의 일시적 또는 안정한 공여자 생착이 이식된 장기의 장기 내성을 유도하기에 충분하기 때문에 고형 장기 이식 내성의 유도와 관련하여 사용하기에 적합하다.
- [0138] 또한, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 암, 예컨대 CD45+인 세포를 특징으로 하는 암을 직접 치료하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 CD45+ 백혈병 세포를 나타내는 환자에서와 같이 백혈병을 치료하는 데 사용될 수 있다. 백혈병 세포와 같은 CD45+ 암성 세포를 고갈시킴으로써, 본원에 기술된 조성물 및 방법을 사용하여 다양한 암을 직접 치료할 수 있다. 이러한 방식으로 치료될 수 있는 예시적인 암은 혈액암, 예컨대 급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 다발성 골수증, 미만성 거대 B-세포 림프종, 및 비호지킨 림프종을 포함한다.
- [0139] 또한, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 자가면역 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 CD45+ 면역 세포를 사멸시키기 위해 자가면역 장애를 앓고 있는 인간 환자와 같은 대상체에 투여될 수 있다. 예를 들어, CD45+ 면역 세포는 자가반응성 림프구, 예컨대 자가 항원에 특이적으로 결합하며 이에 대한 면역 반응을 구축하는 T-세포 수용체를 발현하는 T 세포일 수 있다. 자가-반응성 CD45+ 세포를 고갈시킴으로써, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 하기에 기술되는 것과 같은 자가면역 병리를 치료하는 데 사용될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 조혈 세포 줄기 세포 이식 요법 전에 내인성 조혈 줄기 세포의 집단을 고갈시킴으로써 자가면역 질환을 치료하는 데 사용될 수 있으며, 이 경우 이식된 세포는 내인성 세포 고갈 단계에 의해 형성된 니치에 귀착하여 생산성 조혈을 확립할 수 있다. 이는, 차례로, 자가면역 세포 근절 동안 고갈된 세포 집단을 다시 채울 수 있다.
- [0140] 항체 또는 항체-약물 접합체는 세포 또는 고형 장기를 환자에게 이식하기 전에 이를 필요로 하는 인간 환자에게 투여될 수 있다. 일 구현예에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 ADC)는 세포 또는 고형 장기를 이식하기 전 (예를 들어, 약 3일 전, 약 2일 전, 약 12시간 전; 약 12시간 내지 3일 전, 약 1 내지 3일 전, 약 1 내지 2일 전, 또는 약 12시간 내지 2일 전)에 이를 필요로 하는 인간 환자에게 투여된다. 일 구현예에서, 이식은 환자의 혈액에서 CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, ADC)가 제거되거나 실질적으로 제거된 후에 환자에게 투여된다.
- [0141] 본원에 기술된 방법은 또한 숙주 대 이식편 (HvG) 반응을 방지하는 데 유용하다. 동종 조혈 줄기 세포 이식 후의 실패를 포함한 이식편 실패 또는 이식편 거부는 일반적으로 공여자 세포의 초기 생착 결여 또는 초기 생착 후 공여자 세포의 손실로 나타날 수 있다 (검토를 위해, Mattsson et al. (2008) Biol Blood Marrow Transplant. 14(Suppl 1): 165-170 참조).

- [0142] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 ADC)는 면역억제제와 같은 추가 컨디셔닝제의 부재 하에 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 ADC)는 하기로부터 선택된 하나 이상의 제제의 부재 하에 대상체에게 투여될 수 있다: 칼시뉴린/MTOR 억제제 (예를 들어, 타클로리무스, 시클리무스, 라파마이신, 시클로스포린, 에베롤리무스), 공동-자극 차단 분자 (예를 들어, CTLA4-Ig, 항-CD40L), NK 고갈제, 항-흉선 세포 글로불린 (ATG), 알킬화제 (예를 들어, 질소 머스타드, 예를 들어, 사이클로포스파미드; 니트로소우레아 (예를 들어, 카르무스틴); 백금 화합물), 메토크렉세이트, 항-TCR 제제 (예를 들어, 무로모넵-CD3), 항-항체 (예를 들어, 리톡시맙, 오크렐리주맙, 오파투무맙, 및 벨투주맙), 플루다라빈, 캄팩스 (알렘투주맙), 2-아미노-6-아틸-5-치환된 피리미딘(미국 특허 제4,665,077호 참조, 이의 개시내용은 본원에 참조로 포함됨), 아자티오프린 (또는 아자티오프린에 대한 부작용이 있는 경우 사이클로포스파미드); 브로모크립틴; 글루타라알데히드 (이는 미국 특허 제4,120,649호에 기술된 바와 같이 MHC 항원을 마스킹함); MHC 항원에 대한 항유전자형 항체; 사이클로스포린 A; 하나 이상의 스테로이드, 예를 들어, 코르티코스테로이드, 예를 들어, 글루코코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손, 및 텍사메타손; 항-인터페론- γ 항체; 항-종량 괴사 인자- α 항체; 항-종량 괴사 인자- β 항체; 항-인터류킨-2 항체; 항-시토카인 수용체 항체, 예컨대 항-IL-2 수용체 항체; 이중 항-림프구 글로불린; pan-T 항체, 예를 들어, OKT-3 단클론 항체; CD4에 대한 항체; CD8에 대한 항체, CD45에 대한 항체 (예를 들어, 30-F11, YTH24.5, 및/또는 YTH54.12 (예를 들어, YTH24.5 및 YTH54.12의 조합)); 스트렙토키나아제; 스트렙토도르나아제; 또는 숙주로부터의 RNA 또는 DNA.
- [0143] 예를 들어, 일부 구현예에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 ADC)는 전신 조사 (TBI) (예를 들어, 저용량 TBI)의 부재 하에 대상체에게 투여된다. 다른 구현예에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 ADC)는 사이클로포스파미드 (즉, 사이토산)의 부재 하에 대상체에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 ADC)는 B 세포 및/또는 T 세포 고갈을 가능하게 하는 면역 고갈제, 예컨대 항-CD4 항체 및/또는 항-CD8 항체의 부재 하에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 ADC)는 TBI, 사이토산, 항-CD4 항체, 항-CD8 항체, 또는 이들의 조합의 부재 하에 대상체에게 투여된다.
- [0144] 일부 구현예에서, 면역억제제 (항-CD4 항체, 항-CD8 항체, 사이토산, 및/또는 TBI를 포함하지만 이에 제한되지 않음)는 동종 세포, 예를 들어 동종 HSC를 포함하는 이식을 수용하기 전에 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 면역억제제는 이식 후 대상체에게 투여되지 않는다. 일부 구현예에서, 면역억제제는 이식 전 및 이식 후 모두 대상체에게 투여되지 않는다.
- [0145] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체, 이의 항원-결합 부분, 또는 ADC)는 불일치된 동종 이식을 수용하는 대상체를 치료하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 공여자는 불일치된 공여자이다. 불일치된 공여자 세포, 장기, 또는 조직은 규정된 수의 MHC 또는 miHA 항원의 혈청학적, 계놈, 또는 분자 분석과 같은 당업계에서 사용되는 표준 검정에 의해 전형적으로 결정된 바와 같이 수용자에 의해 발현되는 변이체에 대해 적어도 하나의 유사하지 않은 (예를 들어, 동일하지 않은) 주 조직적합성 복합 (MHC) 항원 (즉, 인간에서 인간 백혈구 항원 (HLA)), 예를 들어 클래스 I, 클래스 II, 클래스 III MHC 항원 또는 부 조직적합성 항원 (miHA)을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 동종 이식은 하나 이상의 주요 불일치 및 하나 이상의 경미한 불일치를 함유하는 "완전 불일치" 동종 이식이다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 동종 이식은 이식 수용자와 동일한 MHC 또는 HLA 일배체형을 공유하지만 하나 이상의 경미한 불일치 (예를 들어, 경미한 불일치 동종 이식)를 함유할 수 있다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 동종 이식은 하나 이상의 주요 불일치를 단독으로 또는 하나 이상의 경미한 불일치에 추가하여 함유한다.
- [0146] MHC 단백질은 면역 반응에서 림프구 및 항원 제시 세포 또는 질환 세포 간의 신호 전달을 위해 중요하며, 여기서 MHC 단백질은 펩타이드와 결합하고, T 세포 수용체에 의해 인식하도록 제시한다. MHC 유전자에 의해 인코딩된 단백질은 세포의 표면 상에서 발현되고, 자가 항원 (세포 자체로부터의 펩타이드 단편) 및 비-자가 항원 (예를 들어, 침입 미생물의 단편)을 T 세포에 디스플레이한다.
- [0147] MHC 영역은 3개의 하위그룹, 즉, 클래스 I, 클래스 II, 및 클래스 III으로 나누어진다. MHC 클래스 I 단백질은 α -사슬 및 β 2-마이크로글로불린 (즉, B2M)를 함유하고 세포독성 T 세포에 항원 단편을 제시한다. 대부분의 면역계 세포에서, 상세하게는 항원-제시 세포에서, MHC 클래스 II 단백질은 α - 및 β -사슬을 함유하고 항원 단편을 T-헬퍼 세포에 제시한다. MHC 클래스 III 영역은 다른 면역 성분, 예컨대 보체 성분 및 시토카인을 인코딩하는 일부를 인코딩한다. MHC는 다유전자성 (여러 MHC 클래스 I 및 MHC 클래스 II 유전자가 있음) 및 다형성 (각

유전자의 다수의 대립유전자가 있음) 둘 모두이다.

- [0148] 인간에서, 주 조직적합성 복합체는 대안적으로 인간 백혈구 항원 (HLA) 복합체로 지칭된다. MHC의 각 클래스는 인간에서 여러 유전자좌 (loci)에 의해 표시된다: 예를 들어, 클래스 I에 대해 HLA-A (인간 백혈구 항원-A), HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-H, HLA-J, HLA-K, HLA-L, HLA-P 및 HLA-V, 및 클래스 II에 대해 HLA-DRA, HLA-DRB1-9, HLA-, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DOA, 및 HLA-DOB. MHC는 최대 다형성을 나타낸다: 인간 집단 내에서, 각 유전적 유전자좌에서 별개의 대립유전자를 포함하는 더 많은 수의 일배체형이 존재한다. 클래스 I 및 클래스 II 둘 모두의 상이한 다형성 MHC 대립유전자는 상이한 펩타이드 특이성을 갖는다: 각 대립유전자는 특정 서열 패턴을 나타내는 펩타이드와 결합하는 단백질을 인코딩한다. 인간에서 HLA 대립유전자 또는 단백질을 테스트하기 위한 HLA 게놈 유전자좌 및 방법은 당업계에 기술되어 있다 (예를 들어, Choo et al. (2007). *Yonsei medical journal*. 48.1: 11-23; Shiina et al. (2009). *Journal of human genetics*. 54.1: 15; Petersdorf. (2013). *Blood*. 122.11: 1863-1872; and Bertaina and Andreani. (2018). *International journal of molecular sciences*. 19.2: 621 참조, 이는 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함됨).
- [0149] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 주 조직적합성 복합 항원 (예를 들어, HLA 항원)은 이식 공여자에 대해 본원에 제공된 방법에 따른 이식을 수용하는 대상체에서 불일치한다. 특정 구현예에서, MHC 항원은 MHC 클래스 I 분자 또는 MHC 클래스 II 분자이다. 특정 구현예에서, MHC 항원은 B2M, HLA-A, HLA-B, HLA- C, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DRB3, HLA-DRB4, HLA-DRB5, HLA-DPA1, HLA- DPA2, HLA-DQA1, 및/또는 HLA-DQB1 중 어느 하나 또는 임의의 조합이다. 일부 구현예에서, 이식은 인간 환자에서 HLA 항원에 대해 적어도 하나의 HLA-불일치를 포함하는 동종 조혈 줄기 세포를 포함한다. 예를 들어, 특정 경우에, 동종 조혈 줄기 세포는 인간 환자에서 HLA 항원에 대해 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 9개 이상의 HLA-불일치를 포함한다. 일부 구현예에서, 동종 조혈 줄기 세포는 인간 환자에서 HLA 항원에 대해 완전 HLA-불일치를 포함한다.
- [0150] 대안적으로 또는 추가적으로, 적어도 하나의 부 조직적합성 항원은 공여자에 대해 본원에 제공된 방법에 따른 이식을 수용하는 대상체에서 불일치한다. 일부 구현예에서, 이식은 인간 환자에서 miHA 항원에 대해 적어도 하나의 miHA-불일치를 포함하는 동종 조혈 줄기 세포를 포함한다. 예를 들어, 특정 경우에, 동종 조혈 줄기 세포는 인간 환자에서 miHA 항원에 대해 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 9개 이상의 miHA-불일치를 포함한다. 특정 구현예에서, 부 조직적합성 항원은 HA-1, HA-2, HA-8, HA-3, HB-1, HY-A1, HY-A2, HY-B7, HY-B8, HY-B60, 또는 HY-DQ5 단백질이다. 다른 부 조직적합성 항원의 예는 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어, Perreault et al. (1990). *Blood*. 76.7: 1269-1280; Martin et al. (2017). *Blood*. 129.6: 791-798; 및 미국 특허 US10414813B2호, 이는 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함됨).
- [0151] 일부 구현예에서, 상기 방법은 이식 수용자에서 완전한 또는 거의 완전한 공여자 키메라즘, 예를 들어 이식 수용자에서 적어도 80%의 공여자 키메라즘 (예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 또는 약 100% 공여자 키메라즘)을 확립하는 데 효과적이다. 동종 HSC 이식 후 공여자 키메라즘의 수준은 예를 들어 전체 키메라즘, 골수성 키메라즘, 말초 골수성 키메라즘, B-세포 키메라즘, 또는 T-세포 키메라즘일 수 있다.
- [0152] **투여 경로 및 투약**
- [0153] 본원에 기술된 CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체, 이의 항원-결합 부분, 또는 ADC)는 다양한 투여 형태로 환자 (예를 들어, 암, 자가면역 질환을 앓고 있거나 조혈 줄기 세포 이식 요법을 필요로 하는 인간 환자)에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체, 이의 항원-결합 부분, 또는 ADC)는 수용액, 예컨대 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 수용액 형태로 암, 자가면역 질환을 앓고 있거나 조혈 줄기 세포 이식 요법을 필요로 하는 환자에게 투여될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 약제학적으로 허용되는 부형제는 점도-개질제를 포함한다. 수용액은 당업계에 공지된 기술을 사용하여 멸균될 수 있다.
- [0154] 항-CD45 항체, 이의 항원-결합 부분, 또는 이의 접합체 (예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 ADC)를 포함하는 약제학적 제형은 이러한 항체 또는 ADC를 하나 이상의 임의적 약제학적으로 허용되는 담체 (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980))와 혼합함으로써 동결 건조된 제형 또는 수용액의 형태로 제조된다. 약제학적으로 허용되는 담체는 일반적으로 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 무독

성이며, 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제 (예컨대 옥타데실디메틸벤질 알루미늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드; 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10개 미만의 잔기) 폴리펩타이드; 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 라이신과 같은 아미노산; 단당류, 이당류, 및 글루코스, 만노스, 또는 텍스트린을 포함하는 기타 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨과 같은 당; 나트륨과 같은 염-형성 반대 이온; 금속 착물 (예를 들어, Zn-단백질 착물); 및/또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)과 같은 비이온성 계면활성제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

- [0155] 본원에 기술된 CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체, 항원-결합 부분, 또는 ADC)는 경구, 경피, 피하, 비내, 정맥내, 근육내, 안구내 또는 비경구와 같은 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다. 임의의 주어진 경우에 투여하기에 가장 적합한 경로는 투여되는 특정 항체, 또는 항원-결합 부분, 환자, 약제학적 제형화 방법, 투여 방법 (예를 들어, 투여시간 및 투여 경로), 환자의 연령, 체중, 성별, 치료되는 질환의 중증도, 환자의 식이요법, 및 환자의 배설 속도에 따라 달라질 것이다.
- [0156] 본원에 기술된 CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체, 또는 항원-결합 부분, 또는 항체-약물 접합체)의 유효 용량, 또는 유효량은 바람직하게는 면역억제제의 부재 하에, 예를 들어 전신 조사 (TBI)의 부재 하에, 항-CD4 항체의 부재 하에, 및/또는 항-CD8 항체의 부재 하에 동종 이식 (예를 들어, 동종 HSC 이식)을 수용한 후 완전히 달성되거나 거의 완전한 공여자 키메라 현상을 달성하기에 충분한 양이다. 예를 들어, 본원에 기술된 항-CD45 항체, 항원-결합 부분, 또는 항체-약물 접합체의 유효량은 면역억제제의 부재 하에, 예를 들어, 예를 들어 전신 조사 (TBI)의 부재 하에, 항-CD4 항체의 부재 하에, 및/또는 항-CD8 항체의 부재 하에 완전 불일치 동종 이식 (예를 들어, 완전 불일치 동종 HSC 이식)을 수용한 후 적어도 80% 공여자 키메라즘을 달성하기에 충분한 양일 수 있다. 단일 제제 요법으로 사용될 때 본원에 기술된 항-CD45 항체, 항원-결합 부분, 또는 항체-약물 접합체의 유효량은 항-CD45 항체, 항원-결합 부분, 또는 항체-약물 접합체가 다른 컨디셔닝제, 예컨대 면역억제제, 예를 들어 TBI, 항-CD4, 및/또는 항-CD8와 함께 투여될 때 보다 높을 수 있다.
- [0157] 예시적인 구현예에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체, 항원-결합 부분, 또는 항체-약물 접합체)의 유효량은 다른 컨디셔닝제의 부재 하에 동종 HSC 이식 후 적어도 80% 공여자 키메라즘 (예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 약 100%) 공여자 키메라즘을 달성하기에 충분한 양이다.
- [0158] 다른 예시적인 구현예에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체, 항원-결합 부분, 또는 항체-약물 접합체)의 유효량은 다른 컨디셔닝제의 부재 하에 동종 HSC 이식 후 적어도 80% 골수성 키메라즘 (예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 약 100%) 골수성 키메라즘을 달성하기에 충분한 양이다.
- [0159] 다른 예시적인 구현예에서, 항-CD45 항체, 항원-결합 부분, 또는 항체-약물 접합체의 유효량은 다른 컨디셔닝제의 부재 하에 동종 HSC 이식 후 적어도 80% B 세포 키메라즘 (예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 약 100%) B 세포 키메라즘을 달성하기에 충분한 양이다.
- [0160] 다른 예시적인 구현예에서, 항-CD45 항체, 항원-결합 부분, 또는 항체-약물 접합체의 유효량은 다른 컨디셔닝제의 부재 하에 동종 HSC 이식 후 적어도 80% T 세포 키메라즘 (예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 약 100%) T 세포 키메라즘을 달성하기에 충분한 양이다.
- [0161] 본원에 기술된 항-CD45 항체, 항원-결합 부분, 또는 ADC의 유효 용량은 예를 들어 단일 (예를 들어, 일일) 투여, 다중 투여, 또는 연속 투여 당, 또는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편의 최적 혈청 농도 (예를 들어, 약 0.0001- 약 5000 $\mu\text{g/mL}$ 의 혈청 농도)를 달성하기 위해 약 0.001 내지 약 100 mg/kg의 체중의 범위일 수 있다. 용량은 암, 자가면역 질환을 앓고 있거나 조혈 줄기 세포 이식을 수용하기 위한 준비로 컨디셔닝 요법을 받고 있는 대상체 (예를 들어, 인간)에게 하루, 매주, 또는 한 달에 1회 이상 (예를 들어, 2 내지 10회) 투여될 수 있다.
- [0162] 특정 구현예에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체 또는 ADC)는 단일 용량으로 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체 또는 ADC)는 분획화된 용량으로 환자에게 투여되며, 여기서 항-CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, CD45 항체 또는 ADC)의 용량이 분할되어 이격된 간

격으로 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 분획화된 투여 요법에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체 또는 ADC)의 용량은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 분획으로 분할될 수 있고, 각 분획은 이격된 간격으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 간격은 1시간, 3시간, 6시간, 9시간, 12시간, 15시간, 18시간, 21시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간, 96시간, 120시간, 1 주, 1.5주, 2주, 2.5주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7 주, 또는 8주만큼 이격된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체 또는 ADC)는 분획화된 용량으로 환자에게 투여되고, 여기서 2개의 분획이 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체 또는 ADC)는 분획화된 용량으로 환자에게 투여되고, 여기서 2개 또는 3개의 분획이 1-7일만큼 이격된 간격에서 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체 또는 ADC)는 분획화된 용량으로 환자에게 투여되고, 여기서 2개 또는 3개의 분획이 1-3일만큼 이격된 간격에서 환자에게 투여된다.

- [0163] 일 구현예에서, 인간 환자에게 투여되는 항-CD45 ADC (예를 들어, 링커를 통해 세포독소에 접합된 항-CD45 항체)의 용량은 약 3 mg/kg 내지 약 12 mg/kg이다.
- [0164] 일 구현예에서, 인간 환자에게 투여되는 항-CD45 ADC (예를 들어, 링커를 통해 세포독소에 접합된 항-CD45 항체)의 용량은 약 3.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg이다.
- [0165] 일 구현예에서, 인간 환자에게 투여되는 항-CD45 ADC (예를 들어, 링커를 통해 세포독소에 접합된 항-CD45 항체)의 용량은 약 4 mg/kg 내지 약 8 mg/kg이다.
- [0166] 일 구현예에서, 인간 환자에게 투여되는 항-CD45 ADC (예를 들어, 링커를 통해 세포독소에 접합된 항-CD45 항체)의 용량은 약 4 mg/kg 내지 약 6 mg/kg이다.
- [0167] 또 다른 구현예에서, 인간 환자에게 투여되는 항-CD45 ADC (예를 들어, 링커를 통해 세포독소에 접합된 항-CD45 항체)의 용량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.3 mg/kg이다.
- [0168] 일 구현예에서, 인간 환자에게 투여되는 항-CD45 ADC (예를 들어, 링커를 통해 세포독소에 접합된 항-CD45 항체)의 용량은 약 0.15 mg/kg 내지 약 0.3 mg/kg이다.
- [0169] 일 구현예에서, 인간 환자에게 투여되는 항-CD45 ADC (예를 들어, 링커를 통해 세포독소에 접합된 항-CD45 항체)의 용량은 약 0.15 mg/kg 내지 약 0.25 mg/kg이다.
- [0170] 일 구현예에서, 인간 환자에게 투여되는 항-CD45 ADC (예를 들어, 링커를 통해 세포독소에 접합된 항-CD45 항체)의 용량은 약 0.2 mg/kg 내지 약 0.3 mg/kg이다.
- [0171] 일 구현예에서, 인간 환자에게 투여되는 항-CD45 ADC (예를 들어, 링커를 통해 세포독소에 접합된 항-CD45 항체)의 용량은 약 0.25 mg/kg 내지 약 0.3 mg/kg이다.
- [0172] 일 구현예에서, 인간 환자에게 투여되는 항-CD45 ADC (예를 들어, 링커를 통해 세포독소에 접합된 항-CD45 항체)의 용량은 약 0.1 mg/kg이다.
- [0173] 일 구현예에서, 인간 환자에게 투여되는 항-CD45 ADC (예를 들어, 링커를 통해 세포독소에 접합된 항-CD45 항체)의 용량은 약 0.2 mg/kg이다.
- [0174] 일 구현예에서, 인간 환자에게 투여되는 항-CD45 ADC (예를 들어, 링커를 통해 세포독소에 접합된 항-CD45 항체)의 용량은 약 0.3 mg/kg이다.
- [0175] 일부 구현예에서, 인간 환자에게 투여되는 본원에 기술된 항-CD45 ADC의 용량은 약 0.001 mg/kg 내지 10 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 9.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 9 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 8.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 8 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 7.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 7 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 6.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 6 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 5.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 4.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 4 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 3.5 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 3 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 9 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 8 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 7 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 6 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 5 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 4 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg 내지 3 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 인간 환자에게 투여되는 본원에 기술된 항-CD45 ADC의 용량은 약 12 mg/kg, 약 11 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 9 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 2 mg/kg,

약 1 mg/kg, 또는 약 0.5 mg/kg이다.

- [0176] 일 구현예에서, 인간 환자에게 투여되는 본원에 기술된 항-CD45 ADC는 24시간 이하, 22시간 이하, 20시간 이하, 18시간 이하, 16시간 이하, 14시간 이하, 13시간 이하, 12시간 이하, 11시간 이하, 10시간 이하, 9시간 이하, 8시간 이하, 7시간 이하, 6시간 이하, 또는 5시간 이하의 반감기를 갖는다. 일 구현예에서, 항-CD45 ADC의 반감기는 5시간 내지 7시간; 5시간 내지 9시간; 15시간 내지 11시간; 5시간 내지 13시간; 5시간 내지 15시간; 5시간 내지 20시간; 5시간 내지 24시간; 7시간 내지 24시간; 9시간 내지 24시간; 11시간 내지 24시간; 12시간 내지 22시간; 10시간 내지 20시간; 8시간 내지 18시간; 또는 14시간 내지 24시간이다.
- [0177] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, ADC)의 유효량은 단일 용량으로 투여된다. 예를 들어, 단일 용량은 하나 이상의 추가 컨디셔닝 제의 부재 하에, 예를 들어 전신 조사 (TBI), 항-CD4 항체, 및/또는 항-CD8 항체와 같은 면역억제제의 부재 하에 동종 이식 (예를 들어, 동종 HSC 이식)을 수용한 후 적어도 80% 공여자 키메라즘을 달성하기에 충분한 양을 포함할 수 있다. 예시적인 구현예에서, 단일 용량은 면역 억제제의 부재 하에, 예를 들어 전신 조사 (TBI)의 부재 하에, 항-CD4 항체의 부재 하에, 및/또는 항-CD8 항체의 부재 하에 완전 불일치 동종 이식 (예를 들어, 완전 불일치 동종 HSC 이식)을 수용한 후 적어도 80% 공여자 키메라즘을 달성하기에 충분한 양을 포함할 수 있다.
- [0178] 일부 구현예에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, ADC)의 유효량은 2회 이상의 용량에 걸쳐 (예를 들어 분할 용량으로서) 투여된다. 예를 들어, 대상체는 ADC의 제1 용량을 수용한 후 ADC의 제2 용량을 수용할 수 있으며, 여기서 제1 용량과 제2 용량 각각은 면역억제제의 부재 하에, 예를 들어 전신 조사 (TBI)의 부재 하에, 항-CD4 항체의 부재 하에, 및/또는 항-CD8 항체의 부재 하에 동종 이식 (예를 들어, 동종 HSC 이식)을 수용한 후 적어도 80% 공여자 키메라즘을 달성하기에 충분한 양의 대략 절반을 포함한다. 일부 구현예에서, 동종 이식은 완전 불일치 동종 이식, 예를 들어, 완전 불일치 동종 HSC 이식이다. 일부 구현예에서, ADC의 유효량은 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 또는 5회 이상의 용량에 걸쳐 투여된다.
- [0179] 일 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 컨디셔닝을 위해 항-CD45를 수용하는 환자에서 간 독성을 최소화한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 24시간, 48시간, 72시간, 또는 96시간 이상 동안 간 마커 수준을 환자에서 알려진 독성 수준 미만으로 유지되게 한다. 다른 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 24시간, 48시간, 72시간, 또는 96시간 이상 동안 간 마커 수준을 환자에서 참조 범위 내에서 유지되게 한다. 특정 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 24시간, 48시간, 72시간, 또는 96시간 이상 동안 간 마커 수준이 참조 범위보다 1.5배 이상 상승하지 않게 하거나 참조 범위보다 3배 이상 상승하지 않게 하거나 참조 범위보다 5배 이상 상승하지 않게 하거나 참조 범위보다 10배 이상 상승하지 않게 한다. 독성 테스트에 사용될 수 있는 간 마커의 예는 알라닌 아미노트랜스아미나제 (ALT), 락테이트 데하이드로게나제 (LDH), 및 아스파르테이트 아미노트랜스아미나제 (AST)를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 ADC의 투여, 즉, 단일 용량 대신 2회 용량이 투여되면, 간 마커, 예를 들어 AST, LDH, 및/또는 ALT가 일시적으로 증가한다. 일부 예에서, 독성을 나타내는 간 마커의 상승된 수준에 도달할 수 있지만, 특정 기간 내에, 예를 들어, 약 12시간, 약 18시간, 약 24시간, 약 36시간, 약 48시간, 약 72시간, 3일 이상, 약 3.5 일, 약 4일, 약 4.5일, 약 5일, 약 5.5일, 약 6일, 약 6.5일, 약 7일, 약 7.5일, 또는 1주일 미만 내에 마커 수준은 간 독성과 관련이 없는 정상 수준으로 돌아간다. 예를 들어, 인간 (평균 성인 남성)에서, ALT의 정상적인 무독성 수준은 리터 당 7 내지 55 단위 (U/L)이고; AST의 정상적인 무독성 수준은 8 내지 48 U/L이다. 특정 구현예에서, 환자의 혈액 AST, ALT, 또는 LDH 수준 중 적어도 하나는 환자에게 ADC의 제1 용량의 투여와 제1 용량의 투여 후 14일 사이에 독성 수준에 도달하지 않는다. 예를 들어, 환자는 제1 용량, 및 예를 들어, 제1 용량이 투여된 지 5, 10, 또는 14일 내에 후속적으로 제2 용량, 제3 용량, 제4 용량 또는 더 많은 용량을 투여받을 수 있지만, 환자의 혈액 AST, ALT, 또는 LDH 수준 중 적어도 하나는 환자에게 ADC의 제1 용량의 투여와 제1 용량의 투여 후 14일 사이에 독성 수준에 도달하지 않는다.
- [0180] 특정 구현예에서, 환자의 혈액 AST, ALT, 또는 LDH 수준 중 적어도 하나는 정상 수준 이상으로 상승하지 않거나 정상 수준보다 1.5배 이상 상승하지 않거나, 정상 수준보다 3배 이상 상승하지 않거나, 정상 수준보다 5배 이상 상승하지 않거나, 정상 수준보다 10배 이상 상승하지 않는다.
- [0181] 조혈 줄기 세포 이식 전 컨디셔닝 절차의 경우, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체, 이의 항원-결합 단편, 또는 ADC)는 외인성 조혈 줄기 세포의 생착을 최적으로 촉진하는 시간에, 예를 들어 외인성 조혈 줄기 세포 이식을 투여하기 약 1시간 내지 약 1주일 (예를 들어, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약

15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일) 이상 전에 환자에게 투여될 수 있다. 본원에 언급된 숫자를 포함한 범위는 또한 고려되는 방법에 포함된다.

[0182] 상기 기술된 용량 범위는 본원에 언급된 반감기를 갖는 항-CD45 ADC와 조합될 수 있다.

[0183] 본원에 개시된 방법을 사용하여, 당업자는 조혈 줄기 세포 (예를 들어, CD45)에 의해 발현되는 항원 또는 T-세포 (예를 들어, CD45)와 같은 성숙 면역 세포에 의해 발현되는 항원에 결합할 수 있는 표적화 모이어티 (예를 들어, ADC, 항체 또는 이의 항원-결합 단편)를 조혈 줄기 세포 이식 요법을 필요로 하는 인간 환자에게 투여할 수 있다. 이러한 방식으로, 내인성 조혈 줄기 세포의 집단은 조혈 줄기 세포 이식편의 생착을 촉진하기 위해 외인성 조혈 줄기 세포 이식편을 투여하기 전에 고갈될 수 있다. 항체는 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 세포 독성 분자와 같은 독소에 공유적으로 접합될 수 있다. 예를 들어, 항-CD45 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 세포독소, 예컨대 슈도모나스 외독소 A, 테보가닌, 디프테리아 독소, 아마톡신, 예컨대 □-아마니틴, α-아마니틴, 사포린, 메이탄신, 메이탄시노이드, 오리스타틴, 안트라사이클린, 칼리키아미신, 이리노테칸, SN-38, 듀오카르마이신, 피롤로벤조디아제핀, 피롤로벤조디아제핀 다이머, 인돌리노벤조디아제핀, 인돌리노벤조디아제핀 다이머, 또는 이의 변이체에 공유적으로 접합될 수 있다. 이러한 접합은 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 공유 결합-형성 기술을 사용하여 수행될 수 있다. 항체, 이의 항원-결합 단편, 또는 약물-항체 접합체는 후속적으로 환자로의 외인성 조혈 줄기 세포 (예컨대, 자가, 동계, 또는 동종 조혈 줄기 세포)의 이식 전에, 예를 들어 정맥내 투여에 의해 환자에게 투여될 수 있다.

[0184] 항-CD45 항체, 이의 항원-결합 부분, 또는 약물-항체 접합체는 조혈 줄기 세포 요법 이전에 외인성 조혈 줄기 세포의 양을 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95% 이상만큼 감소시키기 충분한 양으로 투여될 수 있다. 조혈 줄기 세포의 감소는 당업계에 공지된 통상적인 기술, 예컨대 컨디셔닝 요법 동안 다양한 간격에서 환자로부터 채취한 혈액 샘플에서 특징적인 조혈 줄기 세포 표면 항원을 발현하는 세포의 FACS 분석에 의해 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 당업계의 의사는 컨디셔닝 요법 동안 다양한 시점에서 환자로부터 혈액 샘플을 채취하고 FACS 분석을 수행함으로써 내인성 조혈 줄기 세포 감소의 정도를 결정하여 조혈 줄기 세포 마커 항원에 결합하는 항체를 사용하여 샘플에서 조혈 줄기 세포의 상대 농도를 밝힐 수 있다. 일부 구현예에 따르면, 조혈 줄기 세포의 농도가 항-CD45 항체, 이의 항원-결합 단편, 또는 약물-항체 접합체를 사용한 컨디셔닝 요법에 반응하여 최소 값에 도달했을 때, 의사는 컨디셔닝 요법을 종료하고, 조혈 줄기 세포 이식 요법을 위해 환자를 준비시킬 수 있다.

[0185] CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체, 이의 항원-결합 부분, 또는 약물-항체 접합체)는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제, 예컨대 점도-개질제를 함유하는 수용액으로 환자에게 투여될 수 있다. 수용액은 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 기술을 사용하여 멸균될 수 있다. 항-CD45 항체, 이의 항원-결합 부분, 또는 약물-항체 접합체는 환자에게 조혈 줄기 세포 이식편을 투여하기 전에, 예를 들어 약 0.001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, from 약 0.001 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 9.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 9 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 8.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 8 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 7.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 7 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 6.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 6 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 5.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 4.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 4 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 3.5 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 3 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 9 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 8 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 7 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 6 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 5 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 4 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg 내지 3 mg/kg의 투여량으로 환자에게 투여될 수 있다. 항-CD45 항체, 이의 항원-결합 부분, 또는 약물-항체 접합체는 외인성 조혈 줄기 세포의 생착을 촉진하는시간에, 예를 들어 외인성 조혈 줄기 세포 이식을 투여하기 약 1시간 내지 약 1주일 (예를 들어, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 또는 약 7일) 이상 전에 환자에게 투여될 수 있다.

[0186] 일부 구현예에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체, 이의 항원-결합 부분, 또는 ADC)는 예를 들어 추가 컨디셔닝제의 부재 하에 단독 요법으로 투여된다. 예를 들어, 특정 구현예에서, CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 ADC)는 추가 면역억제제의 부재 하에 투여된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 독소에 커플링된 CD45 표적화 모이어티를 수용하는 대상체는 면역억제제를 사용한 치료를 동시에 받고 있지 않다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티의 투여 시에 면역억제제를 사용한 치료 효과를 경험하지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티의 투여 전 적어도 3일, 적어도 7일, 적

어도 14일, 적어도 21일, 적어도 28일, 적어도 1개월, 또는 적어도 2개월 동안 면역억제제를 투여받지 않았다. 일부 구현예에서, 대상체는 CD45 표적화 모이어티의 투여 후 적어도 3일, 적어도 7일, 적어도 14일, 적어도 21일, 적어도 28일, 적어도 1개월, 또는 적어도 2개월 동안 면역억제제를 투여받지 않았다. 일부 구현예에서, 면역억제제는 항-CD4 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 항-CD8 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 전신 조사 (예를 들어, 저용량 TBI), 및/또는 사이클로포스파미드를 포함한다.

[0187] 컨디셔닝 요법의 종료 후, 환자는 예컨대 컨디셔닝 요법을 수행한 동일한 의사 또는 다른 의사로부터 외인성 조혈 줄기 세포의 주입 (예를 들어, 정맥내 주입)을 수용할 수 있다. 의사는 예를 들어 1×10^3 내지 1×10^9 개의 조혈 줄기 세포/kg의 투여량으로 자가, 동계, 또는 동종 조혈 줄기 세포의 주입을 환자에게 투여할 수 있다. 의사는 이식의 투여 후, 예를 들어 환자로 부터 혈액 샘플을 채취하고 조혈 줄기 세포 또는 조혈 계통의 세포 (예컨대, 거핵구, 혈전구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 골수아세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 미세아교세포, 과립구, 단핵구, 과골 세포, 항원-제시 세포, 대식 세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포, T-림프구, 또는 B-림프구)의 농도의 증가를 결정함으로써 조혈 줄기 세포 이식의 생착을 모니터링할 수 있다. 이러한 분석은 예를 들어 조혈 줄기 세포 이식 요법 후 1시간 내지 6개월 이상 (예를 들어, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 약 8주, 약 9주, 약 10주, 약 11주, 약 12주, 약 13주, 약 14주, 약 15주, 약 16주, 약 17주, 약 18주, 약 19주, 약 20주, 약 21주, 약 22주, 약 23주, 약 24주 이상) 후에 수행될 수 있다. 이식 요법 이전에 상응하는 세포 유형의 농도에 비해 이식 요법 후에 조혈 줄기 세포 또는 조혈 계통의 세포의 농도가 증가했다는 발견 (예를 들어, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 100%, 약 200%, 약 500% 이상만큼)은 항-CD45 항체, 이의 항원-결합 부분, 또는 약물-항체 접합체를 사용한 치료가 이식된 조혈 줄기 세포 이식편의 생착을 성공적으로 촉진시켰다는 하나의 표시를 제공한다.

[0188] CD45 표적화 모이어티 (예를 들어, 항-CD45 항체, 이의 항원-결합 부분, 또는 ADC)의 투여로 인한 조혈 줄기 세포 이식의 생착은 다양한 경험적 측정으로 나타날 수 있다. 예를 들어, 이식된 조혈 줄기 세포의 생착은 조혈 줄기 세포 (예를 들어, CD45)에 의해 발견되는 항원에 결합할 수 있는 항체, 또는 이의 항원-결합 부분의 투여 및 조혈 줄기 세포 이식의 후속 투여 후 환자의 골수 내에 존재하는 경쟁적 재증식 단위 (CRU)의 양을 평가함으로써 평가될 수 있다. 추가적으로, 공여자 조혈 줄기 세포가 형질감염된 백터 내로 형광, 발색, 또는 발광 생성물을 산출하는 화학적 반응을 촉매화하는 효소와 같은 리포터 유전자를 혼입하고 후속적으로 골수와 같은 조혈 줄기 세포가 귀착한 조직에서 상응하는 신호를 모니터링함으로써 조혈 줄기 세포 이식의 생착을 관찰할 수 있다. 또한, 예를 들어 당업계에 공지된 형광 활성화 세포 분류 (FACS) 분석 방법에 의해 결정된 바와 같이 조혈 줄기 및 전구 세포의 양 및 생존의 평가에 의해 조혈 줄기 세포 생착을 관찰할 수 있다. 생착은 또한 이식 후 기간 동안 말초 혈액에서 백혈구 수를 측정함으로써, 및/또는 골수 흡인물 샘플에서 공여자 세포에 의한 골수 세포의 회복을 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0189] **항-CD45 항체**

[0190] 본 개시내용의 특정 측면에서, CD45 (조혈 줄기 세포 또는 성숙 면역 세포 (예를 들어, T-세포)와 같은 CD45+ 세포에 의해 발견됨)에 결합할 수 있는 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 (i) CD45+ 조혈 세포에 의해 특징되는 암 및 자가면역 질환을 치료하고; (ii) 이식 요법을 필요로 하는 환자에서 이식된 조혈 줄기 세포의 생착을 촉진하기 위해 치료제 단독으로 또는 항체 약물 접합체 (ADC)로서 사용될 수 있다. 이러한 치료 활성은 예를 들어 조혈 세포 (예를 들어, 조혈 줄기 세포), 백혈구, 또는 면역 세포, 예를 들어 성숙 면역 세포 (예를 들어, T 세포), 예컨대 암 세포, 자가면역 세포, 또는 조혈 줄기 세포에 의해 발견된 CD45에 항-CD45 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 결합시키고 후속적으로 세포 사멸을 유도함으로써 야기될 수 있다. 내인성 조혈 줄기 세포의 고 같은 이식된 조혈 줄기 세포가 귀착할 수 있는 niches를 제공하고, 후속적으로 생산성 조혈을 확립할 수 있다. 이러한 방식으로, 이식된 조혈 줄기 세포는 본원에 기술된 줄기 세포 장애를 앓는 인간 환자와 같은 환자에 성공적으로 생착될 수 있다.

[0191] 본원에 기술된 항-CD45 항체는 전장 항체, 이특이적 항체, 이중 가변 도메인 항체, 다중쇄 또는 단일쇄 항체, 및/또는 Fab, Fab', (Fab')₂, Fv를 포함하지만 이에 제한되지 않는 인간 CD45에 특이적으로 결합하는 결합 단편, scFv (단일쇄 Fv), 수로바디 (대리 경쇄 작제물을 포함함), 단일 도메인 항체, 카라멜화된 항체 등의 형

태일 수 있다. 이들은 또한 예를 들어 IgA (예를 들어, IgA1 또는 IgA2), IgD, IgE, IgG (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4), 또는 IgM을 포함한 임의의 이소형일 수 있거나 이로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD45 항체는 IgG (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4)이다.

[0192] 본원에 기술된 방법과 함께 사용하기 위한 항체는 상기 기술된 항체의 변이체, 예컨대 Fc 도메인을 함유하거나 결여된 항체 단편뿐만 아니라 본원에 기술된 비-인간 항체의 인간화된 변이체 및 본원에 기술된 항체, 또는 항체 단편의 CDR 또는 이의 균등 영역 중 하나 이상, 또는 모두를 함유하는 항체-유사 단백질 스캐폴드 (예를 들어, ¹⁰Fn3 도메인)를 포함한다. 상기 항체의 예시적인 항원-결합 단편은 특히 이중-가변 면역글로불린 도메인, 단일쇄 Fv 분자 (scFv), 이중체, 삼중체, 나노바디, 항체-유사 단백질 스캐폴드, Fv 단편, Fab 단편, F(ab')₂ 분자, 및 탠덤 디-scFv를 포함한다.

[0193] 특정 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 접합체의 일부로서 사용될 때 특히 유리한 특정 해리 속도를 갖는다. 예를 들어, 항-CD45 항체는 특정 구현예에서, 바이오층 간섭계 (BLI)에 의해 측정된 바와 같은 1×10^{-2} 내지 1×10^{-3} , 1×10^{-3} 내지 1×10^{-4} , 1×10^{-5} 내지 1×10^{-6} , 1×10^{-6} 내지 1×10^{-7} 또는 1×10^{-7} 내지 1×10^{-8} 의 인간 CD45 및/또는 레서스 CD45에 대한 오프 속도 상수 (K_{off})를 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 바이오층 간섭계 (BLI) 검정에 의해 결정된 바와 같은 약 100 nM 이하, 약 90 nM 이하, 약 80 nM 이하, 약 70 nM 이하, 약 60 nM 이하, 약 50 nM 이하, 약 40 nM 이하, 약 30 nM 이하, 약 20 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 8 nM 이하, 약 6 nM 이하, 약 4 nM 이하, 약 2 nM 이하, 약 1 nM 이하의 K_d로 CD45 (예를 들어, 인간 CD45 및/또는 레서스 CD45)에 결합한다.

[0194] 일 구현예에서, 본 발명은 인간 CD45 (서열 번호 175) 및 시노몰구스 (cynomolgus) CD45 (서열 번호 194) 및/또는 레서스 CD45 (서열 번호 195)에 결합하는 항체, 또는 이의 항원 결합 부분을 제공한다. 일부 구현예에서, 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 바이오층 간섭계 (BLI)에 의해 결정된 바와 같이 약 100 nM 이하, 예를 들어, 약 100 nM 이하, 약 90 nM 이하, 약 80 nM 이하, 약 70 nM 이하, 약 60 nM 이하, 약 50 nM 이하, 약 40 nM 이하, 약 30 nM 이하, 약 20 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 10 nM 이하, 또는 약 0.1 nM 이하의 K_d로 인간 CD45에 결합할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 바이오층 간섭계 (BLI)에 의해 결정된 바와 같이 약 100 nM 이하, 예를 들어, 약 100 nM 이하, 약 90 nM 이하, 약 80 nM 이하, 약 70 nM 이하, 약 60 nM 이하, 약 50 nM 이하, 약 40 nM 이하, 약 30 nM 이하, 약 20 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 10 nM 이하, 또는 약 0.1 nM 이하의 K_d로 레서스 CD45에 결합할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 완전 인간 항체, 또는 이의 항원-결합 부분이다. 다른 구현예에서, 항체는 인간화된 항체, 또는 이의 항원-결합 부분이다. 일부 구현예에서, 항체는 키메라 항체, 또는 이의 항원-결합 부분이다. 일부 구현예에서, 항체는 탈면역화된 항체, 또는 이의 항원-결합 부분이다.

[0195] 일 구현예에서, 하나 이상의 방사성 표지된 아미노산을 포함하는 항-CD45 항체가 제공된다. 방사성 표지된 항-CD45 항체는 진단 및 치료 목적 둘 모두에 사용될 수 있다 (방사성 표지된 분자로의 접합은 또 다른 가능한 특징이다). 폴리펩타이드에 대한 표지의 비제한적인 예는 3H, 14C, 15N, 35S, 90Y, 99Tc, 및 125I, 131I, 및 186Re를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 방사성 표지된 아미노산 및 관련 펩타이드 유도체를 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어, Junghans et al., in Cancer Chemotherapy and Biotherapy 655-686 (2d edition, Chafner and Longo, eds., Lippincott Raven (1996)) 및 미국 특허 제4,681,581호, 미국 특허 제4,735,210호, 미국 특허 제5,101,827호, 미국 특허 제5,102,990호 (U.S. RE35,500), 미국 특허 제5,648,471호 및 미국 특허 제5,697,902호 참조). 예를 들어, 방사성 동위원소는 클로라민 T 방법에 의해 접합될 수 있다.

[0196] 본원에 기술된 항-CD45 항체, 이의 결합 단편 또는 접합체는 또한 당업계에 공지된 바와 같이 반감기를 증가시키거나 ADCC를 증가시키거나 감소시키는 것과 같은, 항체 및/또는 단편의 성질을 변경시키는 변형 및/또는 돌연변이를 포함할 수 있다.

[0197] 일 구현예에서, 항-CD45 항체 또는 이의 결합 단편은 변형된 Fc 영역을 포함하고, 여기서 상기 변형된 Fc 영역은 야생형 Fc 영역에 비해 적어도 하나의 아미노산 변형을 포함하여, 상기 분자는 Fc감마R (FcγR)에 대해 또는 Fc감마R (FcγR)로의 결합에 대한 변경된 친화성을 갖는다. Fc 영역 내의 특정 아미노산 위치는 결정학 연구를

통해 Fc γ R과 직접 접촉하는 것으로 알려져있다. 구체적으로, 아미노산 234-239 (힌지 영역), 아미노산 265-269 (B/C 루프), 아미노산 297-299 (C'/E 루프), 및 아미노산 327-332 (F/G) 루프. (Sondermann et al., 2000 Nature, 406: 267-273 참조). 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항체는 구조적 및 결정학적 분석을 기초로 하여 Fc γ R과 직접 접촉하는 적어도 하나의 잔기의 변형을 포함하는 변이 Fc 영역을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편의 Fc 영역은 본원에 참조로 명백히 포함된 Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, NIH, MD (1991)에서와 같은 EU 인덱스에 따라 아미노산 265에서의 아미노산 치환을 포함한다. "Kabat에서와 같은 EU 인덱스"는 인간 IgG1 EU 항체의 넘버링을 지칭한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 D265A 돌연변이를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 D265C 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 (또는 이의 단편)의 Fc 영역은 Kabat에서와 같은 EU 인덱스에 따른 아미노산 234에서의 아미노산 치환을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 L234A 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 단편의 Fc 영역은 Kabat에서와 같은 EU 인덱스에 따른 아미노산 235에서의 아미노산 치환을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 L235A 돌연변이를 포함한다.

[0198] 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 L234A 및 L235A 돌연변이 (본원에서 "L234A.L235A" 또는 "LALA"로도 지칭됨)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 L234A 및 L235A 돌연변이를 포함하고, 여기서 Fc 영역은 P329G 돌연변이를 포함하지 않는다. 추가 구현예에서, Fc 영역은 D265C, L234A, 및 L235A 돌연변이 (본원에서 "D265C.L234A.L235A"로도 지칭됨)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 D265C, L234A, 및 L235A 돌연변이를 포함하고, 여기서 Fc 영역은 P329G 돌연변이를 포함하지 않는다. 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 D265C, L234A, L235A, 및 H435A 돌연변이 (본원에서 "D265C.L234A.L235A.H435A"로도 지칭됨)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 D265C, L234A, L235A, 및 H435A 돌연변이를 포함하고, 여기서 Fc 영역은 P329G 돌연변이를 포함하지 않는다. 추가 구현예에서, Fc 영역은 D265C 및 H435A 돌연변이 (본원에서 "D265C.H435A"로도 지칭됨)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 D265A, S239C, L234A, 및 L235A 돌연변이 (본원에서 "D265A.S239C.L234A.L235A"로도 지칭됨)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 D265A, S239C, L234A, 및 L235A 돌연변이를 포함하고, 여기서 Fc 영역은 P329G 돌연변이를 포함하지 않는다. 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 D265C, N297G, 및 H435A 돌연변이 (본원에서 "D265C.N297G.H435A"로도 지칭됨)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 D265C, N297Q, 및 H435A 돌연변이 (본원에서 "D265C.N297Q.H435A"로도 지칭됨)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 E233P, L234V, L235A 및 delG236 (236의 결실) 돌연변이 (본원에서 "E233P.L234V.L235A.delG236" 또는 "EPLVLAdelG"로도 지칭됨)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 E233P, L234V, L235A 및 delG236 (236의 결실) 돌연변이를 포함하고, 여기서 Fc 영역은 P329G 돌연변이를 포함하지 않는다. 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 E233P, L234V, L235A, delG236 (236의 결실) 및 H435A 돌연변이 (본원에서 "E233P.L234V.L235A.delG236.H435A" 또는 "EPLVLAdelG.H435A"로도 지칭됨)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 E233P, L234V, L235A, delG236 (236의 결실) 및 H435A 돌연변이를 포함하고, 여기서 Fc 영역은 P329G 돌연변이를 포함하지 않는다. 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 L234A, L235A, S239C 및 D265A 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 L234A, L235A, S239C 및 D265A 돌연변이를 포함하고, 여기서 Fc 영역은 P329G 돌연변이를 포함하지 않는다. 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 H435A, L234A, L235A, 및 D265C 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 H435A, L234A, L235A, 및 D265C 돌연변이를 포함하고, 여기서 Fc 영역은 P329G 돌연변이를 포함하지 않는다.

[0199] 일부 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 항체가 시험관내 이펙터 기능 검정에서 이펙터 기능을 감소시키도록 변형된 Fc 영역을 갖는데, 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 FcR에 대한 결합에 비해 Fc 수용체 (Fc R)에 대한 결합이 감소된다. 일부 구현예에서, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 항체가 시험관내 이펙터 기능 검정에서 이펙터 기능을 감소시키도록 변형된 Fc 영역을 갖는데, Fc 감마 수용체 (Fc γ R)에 대한 결합은 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 Fc γ R에 대한 결합에 비해 감소된다. 일부 구현예에서, Fc γ R은 Fc γ R1이다. 일부 구현예에서, Fc γ R은 Fc γ R2A이다. 일부 구현예에서, Fc γ R은 Fc γ R2B이다. 다른 구현예에서, the Fc γ R은 Fc γ R2C이다. 일부 구현예에서, Fc γ R은 Fc γ R3A이다. 일부 구현예에서, Fc γ R은 Fc γ R3B이다. 다른 구현예에서, 결합 감소는 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 Fc γ R에 대한 결합에 비해 Fc γ R에 대한 항체 결합에서 적어도 70% 감소, 적어도 80% 감소, 적어도 90% 감소, 적어도 95% 감소, 적어도 98% 감소, 적어도 99% 감소, 또는 100% 감소이다. 다른 구현예에서, 결합 감소는 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 Fc γ R에 대한 결합에 비해 Fc γ R에 대한 항체 결합에서 적어도 70% 내지 100% 감소, 적어도 80% 내지 100% 감소, 적어도 90% 내지 100% 감소, 적어도 95% 내지 100% 감소, 또는 적어도 98% 내지 100% 감소이다.

[0200] 일부 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 항체가 시험관내 시토크인 방출 검정에서 시토크

인 방출을 감소시키도록 변형된 Fc 영역을 갖는데, 시토카인 방출은 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 시토카인 방출에 비해 적어도 50% 감소된다. 일부 구현예에서, 시토카인 방출 감소는 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 시토카인 방출에 비해 시토카인 방출에서 적어도 70% 감소, 적어도 80% 감소, 적어도 90% 감소, 적어도 95% 감소, 적어도 98% 감소, 적어도 99% 감소, 또는 100% 감소이다. 일부 구현예에서, 시토카인 방출 감소는 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 시토카인 방출에 비해 시토카인 방출에서 적어도 70% 내지 100% 감소, 적어도 80% 내지 100% 감소, 적어도 90% 내지 100% 감소, 적어도 95% 내지 100% 감소이다. 특정 구현예에서, 시토카인 방출은 면역 세포에 의한 것이다.

[0201] 일부 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 항체가 시험관내 비만 세포 탈과립화 검정에서 비만 세포 탈과립화를 감소시키도록 변형된 Fc 영역을 갖는데, 비만 세포 탈과립화는 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 비만 세포 탈과립화에 비해 적어도 50% 감소된다. 일부 구현예에서, 비만 세포 탈과립화의 감소는 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 비만 세포 탈과립화 대비 비만 세포 탈과립화에서 적어도 70% 감소, 적어도 80% 감소, 적어도 90% 감소, 적어도 95% 감소, 적어도 98% 감소, 적어도 99% 감소, 또는 100% 감소이다. 일부 구현예에서, 비만 세포 탈과립화의 감소는 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 비만 세포 탈과립화 대비 비만 세포 탈과립화에서 적어도 70% 내지 100% 감소, 적어도 80% 내지 100% 감소, 적어도 90% 내지 100% 감소, 또는 적어도 95% 내지 100% 감소이다.

[0202] 일부 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 항체가 시험관내 항체 의존적 세포 식세포작용 검정에서 항체 의존적 식세포작용 (ADCP)을 감소 또는 예방하도록 변형된 Fc 영역을 갖는데, ADCP는 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 ADCP에 비해 적어도 50% 감소된다. 일부 구현예에서, ADCP의 감소는 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 시토카인 방출 대비 시토카인 방출에서 적어도 70% 감소, 적어도 80% 감소, 적어도 90% 감소, 적어도 95% 감소, 적어도 98% 감소, 적어도 99% 감소, 또는 100% 감소이다.

[0203] 일부 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 변형 또는 변형의 조합 중 하나를 포함하는 Fc 영역을 포함한다: D265A, D265C, D265C / H435A, D265C / LALA, D265C / LALA / H435A, D265A / S239C / L234A / L235A / H435A, D265A / S239C / L234A / L235A, D265C / N297G, D265C / N297G / H435A, D265C (EPLVLAdelG *), D265C (EPLVLAdelG) / H435A, D265C / N297Q / H435A, D265C / N297Q, EPLVLAdelG / H435A, EPLVLAdelG / D265C, EPLVLAdelG / D265A, N297A, N297G, 또는 N297Q.

[0204] 변형된 Fc 영역 및 Fc 감마 수용체 간의 결합 또는 친화성은 당업계에서 공지된 다양한 기술, 예를 들어 비제한적으로 평형 방법 (예를 들어, 효소-연결 면역흡착 검정 (ELISA); KinExA, Rathanaswami et al. Analytical Biochemistry, Vol. 373:52-60, 2008; 또는 방사면역검정 (RIA)), 또는 표면 플라즈몬 공명 또는 동력학 기반 검정의 다른 메커니즘 (예를 들어, BIACORE.RTM. 분석 또는 Octet.RTM. 분석 (forteBIO)), 및 기타 방법, 예컨대 간접 결합 검정, 경쟁적 결합 검정 형광 공명 에너지 전달 (FRET), 겔 전기영동 및 크로마토그래피 (예를 들어, 겔 여과)를 사용하여 결정될 수 있다. 이러한 및 다른 방법은 검사되는 성분들 중 하나 이상에 표지를 이용할 수 있고/있거나 발색, 형광, 발광 또는 동위원소 표지를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 검출 방법을 이용할 수 있다. 결합 친화성 및 동력학의 상세한 설명은 항체-면역원 상호작용에 초점을 맞추는 Paul, W. E., ed., Fundamental Immunology, 4th Ed., Lippincott-Raven, Philadelphia (1999)에서 찾아볼 수 있다. 경쟁적 결합 검정의 일 예는 증가량의 비표지된 항원의 존재 하에 관심 항체와 함께 표지된 항원의 인큐베이션, 및 표지된 항원에 결합된 항체의 검출을 포함하는 방사면역검정이다. 특정 항원에 대한 관심 항체의 친화성 및 결합 오프-속도는 스캐차드 플롯 분석에 의해 데이터로부터 결정될 수 있다. 제2 항체와의 경쟁은 또한 방사면역검정을 사용하여 결정될 수 있다. 이러한 경우, 항원은 증가량의 비표지된 제2 항체의 존재 하에 표지된 화합물에 접합된 관심 항체와 함께 인큐베이션된다.

[0205] 일 구현예에서, 본원에 기술된 Fc 변형을 갖는 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 (예를 들어, D265C, L234A, L235A, 및/또는 H435A)은 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 Fc 감마 수용체에 대한 결합에 비해 Fc 감마 수용체에 대한 결합에서 적어도 70% 감소, 적어도 80% 감소, 적어도 90% 감소, 적어도 95% 감소, 적어도 98% 감소, 적어도 99% 감소, 또는 100% 감소를 갖는다 (예를 들어, 바이오층 간섭계 (BLI)에 의해 평가됨).

[0206] 어떠한 이론에 얽매이지 않고, Fc 감마 수용체와의 Fc 영역 결합 상호작용은 항체 의존적 세포-매개된 세포독성 (ADCC) 및 보체 의존적 세포독성 (CDC)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 이펙터 기능 및 다운스트림 신호전달 이벤트에 필수적인 것으로 여겨진다. 따라서, 특정 측면에서, 변형된 Fc 영역을 포함하는 (예를 들어, L234A, L235A, 및/또는 D265C 돌연변이를 포함하는) 항체는 실질적으로 감소되거나 폐지된 이펙터 기능을 갖는다.

다. 이펙터 기능은 예를 들어 관심 항체에 대한 세포 반응 (예를 들어 비만 세포 탈과립화, 또는 시토카인 방출)을 측정함으로써 당업계에서 공지된 다양한 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 당업계의 표준 방법을 사용하여, Fc-변형된 항체는 시험관내 비만 세포 탈과립화를 촉발하는 이들의 능력 또는 예를 들어 인간 말초 혈액 단핵 세포에 의한 사이토킨 방출을 촉발하는 이들의 능력에 대해 결정될 수 있다.

[0207] 본 개시내용의 항체는 예를 들어 (Dall'Acqua et al. (2006) J Biol Chem 281: 23514-24), (Zalevsky et al. (2010) Nat Biotechnol 28: 157-9), (Hinton et al. (2004) J Biol Chem 279: 6213-6), (Hinton et al. (2006) J Immunol 176: 346-56), (Shields et al. (2001) J Biol Chem 276: 6591-604), (Petkova et al. (2006) Int Immunol 18: 1759-69), (Datta-Mannan et al. (2007) Drug Metab Dispos 35: 86-94), (Vaccaro et al. (2005) Nat Biotechnol 23: 1283-8), (Yeung et al. (2010) Cancer Res 70: 3269-77) 및 (Kim et al. (1999) Eur J Immunol 29: 2819-25)에 기술된 것과 같은 추가적인 Fc 돌연변이를 도입함으로써 항체 반감기를 추가로 조절하기 위해 추가로 조작될 수 있고, 위치 250, 252, 253, 254, 256, 257, 307, 376, 380, 428, 434 및 435를 포함할 수 있다. 단독으로 또는 조합하여 형성될 수 있는 예시적인 돌연변이는 T250Q, M252Y, I253A, S254T, T256E, P257L, T307A, D376V, E380A, M428L, H433K, N434S, N434A, N434H, N434F, H435A 및 H435R 돌연변이이다.

[0208] 따라서, 일 구현예에서, Fc 영역은 (예를 들어, 비변형된 Fc 영역을 갖는 항체에 비해) 반감기를 감소시키는 돌연변이를 포함한다. 짧은 반감기를 갖는 항체는 항체가 단기 치료제로서 기능할 것으로 예상되는 특정 경우에, 예를 들어 항체가 투여되고 이후에 HSC가 투여되는 본원에 기술된 컨디셔닝 단계에서 유리할 수 있다. 이상적으로, 항체는 HSC의 전달 전에 실질적으로 제거될 것이고, 이는 또한 일반적으로 표적 항원 (예를 들어, CD45)을 발현시키지만 내인성 줄기 세포와 달리 항체 (예를 들어, 항-CD45 항체)의 표적은 아니다. 일 구현예에서, Fc 영역은 위치 435 (Kabat에 따른 EU 인덱스)에서 돌연변이를 포함한다. 일 구현예에서, 돌연변이는 H435A 돌연변이이다.

[0209] 일 구현예에서, 본원에 기술된 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 약 24시간 이하, 약 23시간 이하, 약 22시간 이하, 약 21시간 이하, 약 20시간 이하, 약 19시간 이하, 약 18시간 이하, 약 17시간 이하, 약 16시간 이하, 약 15시간 이하, 약 14시간 이하, 약 13시간 이하, 약 12시간 이하, 또는 약 11시간 이하의 (예를 들어, 사람에서) 반감기를 갖는다.

[0210] 일 구현예에서, 본원에 기술된 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 약 1-5시간, 약 5-10시간, 약 10-15시간, 약 15-20시간, 또는 약 20 내지 25시간의 (예를 들어, 사람에서) 반감기를 갖는다. 일 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편의 반감기는 약 5-7시간; 약 5-9시간; 약 5-11시간; 약 5-13시간; 약 5-15시간; 약 5-20시간; 약 5-24시간; 약 7-24시간; 약 9-24시간; 약 11-24시간; 약 12-22시간; 약 10-20시간; 약 8-18시간; 또는 약 14-24시간이다.

[0211] 일부 측면에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편의 Fc 영역은 감소된 반감기를 부여하고 항체의 이펙터 기능을 감소시키는 2개 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 반감기의 감소를 초래하는 돌연변이 및 Fc γ R과 직접 접촉할 수 있는 적어도 하나의 잔기의 돌연변이를 포함한다 (예를 들어, 구조학 및 결정학적 분석에 기초함). 일 구현예에서, Fc 영역은 H435A 돌연변이, L234A 돌연변이, 및 L235A 돌연변이를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 H435A 돌연변이 및 D265C 돌연변이를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 H435A 돌연변이, L234A 돌연변이, L235A 돌연변이, 및 D265C 돌연변이를 포함한다.

[0212] 일부 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 Fc 도메인에서 시스테인 잔기를 통해 세포독소 (예를 들어, 아파톡신)에 접합된다.

[0213] 이러한 측면의 일부 구현예에서, 시스테인 잔기는 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편의 Fc 도메인에서 자연 발생한다. 예를 들어, Fc 도메인은 IgG Fc 도메인, 예컨대 IgG1 Fc 도메인일 수 있으며, 시스테인 잔기는 Cys261, Cys321, Cys367, 및 Cys425로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0214] 일부 구현예에서, 시스테인 잔기는 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편의 Fc 도메인에서 돌연변이를 통해 도입된다. 예를 들어, 시스테인 잔기는 Cys118, Cys239, 및 Cys265로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 단편의 Fc 영역은 Kabat에서와 같이 EU 인덱스에 따른 아미노산 265에서의 아미노산 치환을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 D265C 돌연변이를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 D265C 및 H435A 돌연변이를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 D265C, L234A, 및 L235A 돌연변이를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 D265C, L234A, L235A, 및 H435A 돌연변이를 포함한다. 일 구현예에서, 항-

CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편의 Fc 영역은 Kabat에서와 같이 EU 인덱스에 따른 아미노산 239에서의 아미노산 치환을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 S239C 돌연변이를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 L234A 돌연변이, L235A 돌연변이, S239C 돌연변이 및 D265A 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 S239C 및 H435A 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 L234A 돌연변이, L235A 돌연변이, 및 S239C 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 H435A 돌연변이, L234A 돌연변이, L235A 돌연변이, 및 S239C 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 H435A 돌연변이, L234A 돌연변이, L235A 돌연변이, S239C 돌연변이 및 D265A 돌연변이를 포함한다.

[0215] 특히, Fc 아미노산 위치는 달리 명시하지 않는 한 EU 넘버링 인덱스를 참조로 한 것이다.

[0216] 변이 Fc 도메인은 이들을 구성하는 아미노산 변형에 따라 정의된다. Fc 영역과 관련하여 본원에서 논의된 모든 아미노산 치환에 있어서, 넘버링은 항상 EU 인덱스를 따른다. 따라서, 예를 들어, D265C는 모 Fc 도메인에 대해 EU 위치 265에서 아스파르트산 (D)이 시스테인 (C)으로 치환된 Fc 변이체이다. 마찬가지로, 예를 들어, D265C/L234A/L235A는 모 Fc 도메인에 대해 EU 위치 265 (D가 C로), 234 (L이 A로), 및 235(L이 A로)에서 치환을 갖는 변이 Fc 변이체를 정의한다. 변이체는 또한 변이된 EU 아미노산 위치에서 이의 최종 아미노산 조성에 따라 설계될 수 있다. 예를 들어, L234A/L235A 돌연변이체는 LALA로 지칭될 수 있다. 치환이 제공되는 순서는 임의적임에 주의한다. 특히, Fc 아미노산 위치는 달리 명시하지 않는 한 EU 넘버링 인덱스를 참조로 한 것이다.

[0217] 일부 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 본원에서 하기 변형 또는 변형의 조합 중 하나를 포함하는 Fc 영역을 포함한다: D265A, D265C, D265C / H435A, D265C / LALA, D265C / LALA / H435A, D265C / N297G, D265C / N297G / H435A, D265C (IgG2*), D265C (IgG2) / H435A, D265C / N297Q / H435A, D265C / N297Q, EPLVLAde1G / H435A, N297A, N297G, 또는 N297Q.

[0218] 본원에 개시된 항체, 및 이의 결합 단편은 하기에 보다 상세히 기술된 바와 같이 접합체에 사용될 수 있다.

[0219] 항체는 예를 들어 미국 특허 제4,816,567호에 기술된 바와 같은 재조합 방법 및 조성물을 사용하여 생성될 수 있다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 항-CD45 항체를 인코딩하는 단리된 핵산이 제공된다. 이러한 핵산은 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열 (예를 들어, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)을 인코딩할 수 있다. 추가 구현예에서, 이러한 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터 (예를 들어, 발현 벡터)가 제공된다. 추가 구현예에서, 이러한 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 이러한 일 구현예에서, 숙주 세포는 (1) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 (2) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 제2 벡터를 포함한다 (예를 들어, 이러한 것으로 변형되었다). 일 구현예에서, 숙주 세포는 진핵, 예를 들어 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포 또는 림프계 세포 (예를 들어, Y0, NS0, Sp20 세포)이다. 일 구현예에서, 항-CLL-1 항체를 형성하는 방법으로서, 항체의 발현에 적합한 조건 하에서 상기 제공된 바와 같은 항체를 인코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하고, 임의로 숙주 세포 (또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 항체를 회수하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0220] 항-CD45 항체의 재조합 생성을 위해, 예를 들어 상기 기술된 바와 같은 항체를 인코딩하는 핵산은 단리되고 숙주 세포에서 추가 클로닝 및/또는 발현을 위한 하나 이상의 벡터에 삽입된다. 이러한 핵산은 통상적인 절차를 이용하여 (예를 들어, 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용함으로써) 용이하게 단리되고 시퀀싱될 수 있다.

[0221] 항체-인코딩 벡터의 클로닝 또는 발현에 적합한 숙주 세포는 본원에 기술된 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들어, 항체는 특히 글리코실화 및 Fc 이펙터 기능이 요구되지 않을 경우 박테리아에서 생성될 수 있다. 박테리아에서 항체 단편 및 폴리펩타이드의 발현에 있어서, 예를 들어, 미국 특허 제5,648,237호, 제5,789,199호, 및 제5,840,523호를 참조한다 (또한, E. coli에서 항체의 발현을 기술하는, Charlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J., 2003), pp. 245-254 참조). 발현 후, 항체는 가용성 분획에서 박테리아 세포 페이스트로부터 단리되고 추가로 정제될 수 있다.

[0222] 척추동물 세포가 또한 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 현탁액에서 성장하도록 적응된 포유동물 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 SV40에 의해 변형된 원숭이 신장 CV1 (COS-7) 계열; 인간 배아 신장 계열 (예를 들어, Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)에 기술된 바와 같은 293 또는 293 세포); 새끼 햄스터 신장 세포 (BHK); 마우스 세르톨리 세포 (예를 들어, Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)에 기술된 바와 같은 TM4 세포); 원숭이 신장 세포 (CV1); 아프리카 그린 원숭이 신장 세포 (VERO-

76); 인간 경부 암종 세포 (HELA); 개 신장 세포 (MDCK; 버팔로 래트 간 세포 (BRL 3A); 인간 폐 세포 (W138); 인간 간 세포 (Hep G2); 마우스 유선 종양 (MMT 060562); 예를 들어, 문헌 Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)에 기술된 바와 같은 TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 다른 유용한 포유동물 숙주 세포주는 DHFR- CHO 세포 (Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980))를 포함하는 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포; 및 골수종 세포주, 예컨대 Y0, NS0 및 Sp2/0을 포함한다. 항체 생성에 적합한 특정 포유동물 숙주 세포주의 검토에 있어서, 예를 들어, Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J.), pp. 255-268 (2003)을 참조한다.

[0223] 일 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 개시된 서열 번호 (표 5)와 적어도 95%, 96%, 97% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 가변 영역을 포함한다. 대안적으로, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 개시된 서열 번호 (표 5)와 적어도 95%, 96%, 97% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 본원에 기술된 가변 영역의 프레임워크 영역을 갖는 본원에 개시된 서열 번호를 포함하는 CDR을 포함한다.

[0224] 일 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 개시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 개시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 개시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 중쇄 불변 영역 및 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0225] 항-CD45 항체의 예는 본원에 추가로 기술된다.

[0226] 항-CD45 항체

[0227] 이소폼 CD45RO에 결합할 수 있는 것을 포함하는 인간 CD45 (mRNA NCBI 참조 서열: NM_080921.3, 단백질 NCBI 참조 서열: NP_563578.2)에 결합할 수 있는 항체 및 항원-결합 단편은 조혈 줄기 세포 이식 요법을 필요로 하는 환자에서 조혈 줄기 세포 이식편의 생착을 촉진하기 위해 본원에 개시된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 서열 번호 1의 아미노산 서열에 제시된 바와 같이 인간 CD45RO에 결합하는 항-CD45 항체 또는 ADC를 포함한다. 본원에 개시된 CD45의 다양한 이소폼에 결합하는 항체는 또한 본원에 개시된 방법 및 조성물에 사용하기 위해 고려된다. CD45의 다중 이소폼은 1차 전사체에서 34개의 엑손의 대안적인 스플라이싱으로부터 발생한다. 엑손 4, 5, 6, 및 잠재적으로 7의 스플라이싱은 다수의 CD45 변이체를 발생시킨다. 선택적 엑손 발현은 하기 표 1에 기술된 CD45 이소폼에서 관찰된다.

[0228] [표 1] 다양한 CD45 이소폼의 엑손 발현

CD45 이소폼	엑손 발현 패턴
CD45RA (서열번호 2)	엑손 4만을 발현시킴
CD45RB (서열번호 3)	엑손 5만을 발현시킴
CD45RC (서열번호 4)	엑손 6만을 발현시킴
CD45RO (서열번호 1)	엑손 4 내지 6을 발현시키지 않음

[0229]

[0230] 대안적인 스플라이싱은 CD45 단백질의 다양한 이소폼 (예를 들어, CD45RA, CD45RAB, CD45RABC)에서 발현된 개별 엑손 또는 엑손의 조합을 발생시킬 수 있다. 대조적으로, CD45RO는 엑손 4-6의 발현이 결여되고, 엑손 1-3 및 7-34의 조합으로부터 생성된다. 엑손 7이 또한 단백질에서 제외되어 엑손 1-3 및 8-34가 함께 스플라이싱될 수 있다는 증거가 있다. E3-8로 지정된 이 단백질은 mRNA 수준에서 검출되었지만 현재 유동 세포 분석법에 의해 확인되지 않았다.

[0231] CD45RO는 현재 조혈 줄기 세포에서 발현되는 유일한 알려진 CD45 이소폼이다. CD45RA 및 CD45RABC는 조혈 줄기 세포의 표현형에서 검출되지 않았거나 배제되었다. 마우스에서 수행된 연구로부터 CD45RB가 태아 조혈 줄기 세포에서 발현되지만 성체 골수 조혈 줄기 세포에는 존재하지 않았다는 증거가 있다. 특히, CD45RC는 아시아인 집단에서 발견되는 엑손 6에서 높은 다형성 비율을 갖는다 (CD45RC의 엑손 6에서 다형성은 일본인 인구의 약 25%에서 발견됨). 이 다형성은 CD45RO의 높은 발현 및 CD45RA, CD45RB, 및 CD45RC의 감소된 수준으로 이어진다. 추가적으로, CD45RA 변이체 (예컨대, CD45RAB 및 CD45RAC)는 자가면역 질환과 관련된 엑손 4에서 다형성을 나타낸

다.

- [0232] 조혈 줄기 세포 상의 CD45RO의 존재 및 다른 면역 세포 (예컨대 T 및 B 림프구 서브세트 및 다양한 골수 세포)에 대한 이의 비교적 제한된 발현은 CD45RO를 조혈 줄기 세포 이식을 필요로 하는 환자를 위한 컨디셔닝 요법에 특히 적합한 표적이 되게 한다. CD45RO는 엑손 4, 5, 및 6의 발현이 결핍되기 때문에, 면역원으로서의 이의 사용은 pan CD45 Abs 및 CD45RO-특이적 항체의 스크리닝을 가능하게 한다.
- [0233] 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 방법과 함께 사용될 수 있는 항-CD45 항체는 항-CD45 항체, 및 이의 항원-결합 부분을 포함한다. 항체의 항원-결합 부분은 당업계에 잘 알려져 있으며 항체의 항원-결합 영역에 기초하여 용이하게 작제될 수 있다. 예시적인 구현예에서, 본원에 기술된 컨디셔닝 방법과 함께 사용되는 항-CD45 항체는 단클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 다클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 완전 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 키메라 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 이특이적 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 이중-가변 면역글로불린 도메인, 단일쇄 Fv 분자 (scFv), 이중체, 삼중체, 나노바디, 항체-유사 단백질 스캐폴드, Fv 단편, Fab 단편, F(ab')₂ 분자, 또는 탠덤 디-scFv일 수 있다. 본원에 기술된 ADC 또는 방법에서 전체적으로 또는 부분적으로 사용될 수 있는 예시적인 항-CD45 항체는 하기에 제공된다.
- [0234] 일부 구현예에서, 항-CD45 항체는 본원에 개시된 바와 같은 항체 A (AbA), 항체 B (AbB), 항체 C (AbC), 항체 D (AbD), 항체 E (AbE), 또는 항체 F (AbF)이다. 이러한 항체는 인간 CD45 및 레서스 CD45와 교차 반응한다. 또한, 이러한 항체는 인간 CD45의 다양한 이소폼의 세포외 도메인에 결합할 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 본원의 항체는 범특이적 항-CD45 항체 (즉, 6개의 인간 CD45 이소형 모두에 결합하는 항체)이다. 또한, 본원에 기술된 AbA, AbB, 및 AbC (또는 이러한 항체의 결합 영역 또는 특이성을 갖는 항체)는 또한 시노물구스 CD45에 결합할 수 있다.
- [0235] 항-CD45 항체 AbA, AbB, AbC, AbD, AbE, 및 AbF의 다양한 결합 영역에 대한 아미노산 서열은 표 5에 기술되어 있다.
- [0236] 예를 들어 표 5에 제시된 바와 같은 CDR를 포함하는 항체 AbA, AbB, 또는 AbC에 기초한 인간화된 및 키메라 항-CD45 항체가 본원에 포함된다.
- [0237] 일 구현예에서, 본 개시내용은 AbA의 것에 상응하는 결합 영역, 예를 들어 CDR, 가변 영역을 포함하는 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. AbA의 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열은 서열 번호 13에 제시되어 있다 (표 5 참조). AbA의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 14 (VH CDR1); 서열 번호 15 (VH CDR2), 및 서열 번호 16 (VH CDR3)에 제시되어 있다. AbA의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열은 서열 번호 17에 기술되어 있다 (표 5 참조). AbA의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 18 (VL CDR1); 서열 번호 19 (VL CDR2), 및 서열 번호 20 (VL CDR3)에 제시되어 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 13에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 17에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-CD45 항체는 서열 번호 14, 15, 및 16에 제시된 아미노산을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 18, 19, 및 20에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3의 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0238] 항체 AbA, AbB, AbC, AbD, AbE, 또는 AbF (또는 AbA, AbB, AbC, AbD, AbE, 또는 AbF의 결합 영역을 갖는 항체) 중 어느 하나에 의해 결합된 인간 CD45 상의 에피토프에 결합하는 항-인간 CD45 항체, 또는 이의 단편이 또한 본원에서 고려된다. 인간 CD45에 결합 및 시노물구스 CD45 또는 레서스 CD45에 대한 결합을 위해 항체 AbA, AbB, AbC, AbD, AbE, 또는 AbF (또는 AbA, AbB, AbC, AbD, AbE, 또는 AbF의 결합 영역을 갖는 항체) 중 어느 하나와 경쟁하는 항-인간 CD45 항체, 또는 이의 항원 결합 단편이 추가로 고려된다. AbA-AbC는 예를 들어 국제 공개 W02020/092654호에 기술되어 있으며, 이는 그 전체 내용이 참조로 본원에 포함된다. AbD-AbF는 예를 들어 국제 출원 PCT/US2020/058373호에 기술되어 있으며, 이는 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.
- [0239] 일부 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 아미노산 서열 RNGPHERYHLEVEAGNT (서열 번호 181)을 포함하는 영역에서 인간 CD45에 특이적으로 결합한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 176 (NP_002829.3에 상응하는 CD45 이소폼의 단편)의 아미노산 잔기 486R, 493Y, 및 502T에서, 또는 다른 인간 CD45 이소형의 서열 RNGPHERYHLEVEAGNT (서열 번호 181; 굵은 글씨체는 결합 위치를 나타냄)을 포함하는 영역에서 그에 상응하는 잔기에서 인간 CD45에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 CD45의 피브로넥틴 도메인 (예를 들어, 피브로넥틴 d4 도메인)에 특이적으로 결합한다.

- [0240] 일 구현예에서, 단리된 항-CD45 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 서열 번호 176의 잔기 486R, 493Y, 및 502T를 포함하는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합하며, 또한 시노몰구스 및/또는 레서스 CD45에도 결합한다.
- [0241] 일 구현예에서, 단리된 항-CD45 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 아미노산 서열 RNGPHERYHLEVEAGNT (서열 번호 181)을 포함하는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합하며, 또한 시노몰구스 및 레서스 CD45에도 결합한다.
- [0242] 일 구현예에서, 단리된 항-CD45 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 아미노산 서열 CRPPDRNGPHERYHLEVEAGNTLVNESHK (서열 번호 180)를 포함하는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합하며, 시노몰구스 및 레서스 CD45에 결합한다.
- [0243] 일 구현예에서, 단리된 항-CD45 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 서열 번호 176의 잔기 486R, 493Y, 및 502T를 포함하는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합하고; RNGPHERYHLEVEAGNT (서열 번호 181)를 포함하는 펩타이드에서 적어도 1개의 추가 아미노산, 적어도 2개의 추가 아미노산, 적어도 3개의 추가 아미노산, 적어도 4개의 추가 아미노산, 적어도 5개의 추가 아미노산에 결합하며, 여기서 추가 아미노산 잔기는 서열 번호 176의 잔기 486R, 493Y, 및 502T가 아니고; 또한 시노몰구스 및 레서스 CD45에 결합한다.
- [0244] 일 구현예에서, 본 발명은 AbB의 것에 상응하는 결합 영역, 예를 들어, CDR, 가변 영역을 포함하는 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. AbB의 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열은 서열 번호 21에 제시되어 있다 (표 5 참조). AbB의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 22 (VH CDR1); 서열 번호 23 (VH CDR2), 및 서열 번호 24 (VH CDR3)에 제시되어 있다. AbB의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열은 서열 번호 25에 기술되어 있다 (표 5 참조). AbB의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 26 (VL CDR1); 서열 번호 27 (VL CDR2), 및 서열 번호 28 (VL CDR3)에 제시되어 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 25에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-CD45 항체는 서열 번호 22, 23, 및 24에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 26, 27, 및 28에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0245] 일 구현예에서, 본 발명은 AbC의 것에 상응하는 결합 영역, 예를 들어, CDR, 가변 영역을 포함하는 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. AbC의 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열은 서열 번호 29에 제시되어 있다 (표 5 참조). AbC의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 30 (VH CDR1); 서열 번호 31 (VH CDR2), 및 서열 번호 32 (VH CDR3)에 제시되어 있다. AbC의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열은 서열 번호 33에 기술되어 있다 (표 5 참조). AbC의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 34 (VL CDR1); 서열 번호 35 (VL CDR2), 및 서열 번호 36 (VL CDR3)에 제시되어 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 29에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 33에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-CD45 항체는 서열 번호 30, 31, 및 32에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 34, 35, 및 36에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0246] 일 구현예에서, 본 발명은 AbD의 것에 상응하는 결합 영역, 예를 들어, CDR, 가변 영역을 포함하는 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. AbD의 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열은 서열 번호 37에 제시되어 있다 (표 5 참조). AbD의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 38 (VH CDR1); 서열 번호 39 (VH CDR2), 및 서열 번호 40 (VH CDR3)에 제시되어 있다. AbD의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열은 서열 번호 41에 기술되어 있다 (표 5 참조). AbD의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 42 (VL CDR1); 서열 번호 43 (VL CDR2), 및 서열 번호 44 (VL CDR3)에 제시되어 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 41에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-CD45 항체는 서열 번호 38, 39, 및 40에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 42, 43, 및 44에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0247] 일 구현예에서, 본 발명은 AbE의 것에 상응하는 결합 영역, 예를 들어, CDR, 가변 영역을 포함하는 항-CD45 항

체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. AbE의 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열은 서열 번호 47에 제시되어 있다 (표 5 참조). AbE의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 48 (VH CDR1); 서열 번호 49 (VH CDR2), 및 서열 번호 50 (VH CDR3)에 제시되어 있다. AbE의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열은 서열 번호 51에 기술되어 있다 (표 5 참조). AbE의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 52 (VL CDR1); 서열 번호 53 (VL CDR2), 및 서열 번호 54 (VL CDR3)에 제시되어 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 47에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 51에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-CD45 항체는 서열 번호 48, 49, 및 50에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 52, 53, 및 54에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0248] 일 구현예에서, 본 발명은 AbF의 것에 상응하는 결합 영역, 예를 들어, CDR, 가변 영역을 포함하는 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. AbF의 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열은 서열 번호 57에 제시되어 있다 (표 5 참조). AbF의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 58 (VH CDR1); 서열 번호 59 (VH CDR2), 및 서열 번호 60 (VH CDR3)에 제시되어 있다. AbF의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열은 서열 번호 61에 기술되어 있다 (표 5 참조). AbF의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 62 (VL CDR1); 서열 번호 63 (VL CDR2), 및 서열 번호 64 (VL CDR3)에 제시되어 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 57에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 61에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-CD45 항체는 서열 번호 58, 59, 및 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 62, 63, 및 64에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0249] 일부 구현예에서, 항-CD45 항체는 본원에 개시된 바와 같은 항체 1 (Ab1), 항체 2 (Ab2), 항체 3 (Ab3), 항체 4 (Ab4), 항체 5 (Ab5), 항체 6 (Ab6) 또는 항체 7 (Ab7)이다. 이러한 항체는 인간 CD45, 레서스 CD45, 및 시노물구스 CD45와 교차 반응한다. 또한, 이러한 항체는 인간 CD45의 다양한 이소폼의 세포의 도메인에 결합할 수 있다는 점에서 범특이적이다. Ab1-Ab7는 예를 들어 국제 출원 PCT/US2020/058373호에 기술되어 있으며, 이는 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0250] 인간 CD45의 세포의 영역은 뮤신-유사 도메인과 4개의 피브로넥틴-유사 도메인 (d1, d2, d3, 및 d4)을 포함한다. 어떠한 이론에도 얽매이지 않고, 항체 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, 및 Ab7은 d3 및 d4 피브로넥틴-유사 도메인 내에 위치한 인간 CD45의 잔기와 상호작용하는 것으로 여겨진다. 특히, 이러한 항체는 서열 번호 178에 제시된 인간 CD45의 단편, 및 서열 번호 180에 제시된 인간 CD45의 단편과 상호작용할 수 있다. 가고 연구 (국제 출원 PCT/US2020/058373호에 기술되어 있으며, 이는 본원에 참조로 포함됨)는 항체가 인간 CD45, 시노물구스 CD45, 및 레서스 CD45 사이에서 보존된 하나 이상의 CD45 아미노산 잔기와 특이적으로 상호작용할 수 있음을 시사한다. 이러한 잔기는 405T, 407K, 419Y, 425K, 및 505R (서열 번호 176에 제시된 hCD45의 단편을 참조하여 넘버링됨)를 포함한다. 또한, 이러한 항체는 인간 CD45에서 잔기 481R 및/또는 509H (서열 번호 176에 제시된 hCD45의 단편을 참조하여 넘버링됨)와 상호작용할 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 항-CD45 항체는 d3 및/또는 d4 피브로넥틴-유사 도메인에 위치한 에피토프에서 인간 CD45에 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 부분이다. 일부 구현예에서, 항-CD45 항체는 CD45 단편 2 (서열 번호 178) 및/또는 CD45 단편 4 (서열 번호 180) 내에 위치한 인간 CD45의 에피토프에서 CD45에 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 부분이다. 일부 구현예에서, 항-CD45 항체는 CD45 단편 1 (서열 번호 177) 및/또는 CD45 단편 3 (서열 번호 179) 내에 위치한 인간 CD45의 에피토프에서 CD45에 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 부분이다.

[0251] 일부 구현예에서, 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 인간 CD45, 시노물구스 CD45, 및/또는 레서스 CD45 중에서 보존된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개 또는 적어도 5개의 아미노산 잔기를 포함하는 에피토프에서 CD45에 결합한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은, 인간 CD45에서 하기 아미노산 잔기 중 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 5개 모두에 결합할 수 있다: 405T, 407K, 419Y, 425K, 및 505R (서열 번호 176에 제시된 hCD45의 단편을 참조하여 넘버링됨). 일부 구현예에서, 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은, 인간 CD45에서 하기 아미노산 잔기 중 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 또는 7개 이상에 결합할 수 있다: 405T, 407K, 419Y, 425K, 481R, 및 505R, 509H (서열 번호 176에 제시된 hCD45의 단편을 참조하여 넘버링됨). 또한, 본원에는 인간 CD45 (서열 번호 175)에 결합하기 위해 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, 및/또는 Ab7와 경쟁하는 항체, 또는 이의 항원-결합 부분이 제공

된다. 일부 구현예에서, 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 또한 시노물구스 CD45 (서열 번호 194), 및/또는 레서스 CD45 (서열 번호 195)에 결합하기 위해 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, 및/또는 Ab7와 경쟁할 수 있다.

[0252] 항체 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, 또는 Ab7 (또는 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, 또는 Ab7의 결합 영역을 갖는 항체) 중 어느 하나에 의해 결합되는 인간 CD45 상의 에피토프에 결합하는 항-인간 CD45 항체, 또는 이의 단편은 또한 본원에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위해 고려된다. 인간 CD45에 결합하기 위해, 및/또는 시노물구스 CD45 또는 레서스 CD45에 결합하기 위해 항체 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, 또는 Ab7 (또는 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, 또는 Ab7의 결합 영역을 갖는 항체) 중 어느 하나와 경쟁하는 항-인간 CD45 항체, 또는 이의 항원 결합 단편이 추가로 고려된다.

[0253] 일 구현예에서, 본 발명은 Ab1의 것에 상응하는 결합 영역, 예를 들어, CDR, 가변 영역을 포함하는 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. Ab1의 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열은 서열 번호 67에 제시되어 있다 (표 5 참조). Ab1의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 68 (VH CDR1); 서열 번호 69 (VH CDR2), 및 서열 번호 70 (VH CDR3)에 제시되어 있다. Ab1의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열은 서열 번호 71에 기술되어 있다 (표 5 참조). Ab1의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 72 (VL CDR1); 서열 번호 73 (VL CDR2), 및 서열 번호 74 (VL CDR3)에 제시되어 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 67에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 71에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-CD45 항체는 서열 번호 68, 69, 및 70에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 72, 73, 및 74에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0254] 일 구현예에서, 본 발명은 Ab2의 것에 상응하는 결합 영역, 예를 들어, CDR, 가변 영역을 포함하는 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. Ab2의 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열은 서열 번호 77에 제시되어 있다 (표 5 참조). Ab2의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 78 (VH CDR1); 서열 번호 79 (VH CDR2), 및 서열 번호 80 (VH CDR3)에 제시되어 있다. Ab2의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열은 서열 번호 81에 기술되어 있다 (표 5 참조). Ab2의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 82 (VL CDR1); 서열 번호 83 (VL CDR2), 및 서열 번호 84 (VL CDR3)에 제시되어 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 77에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 81에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-CD45 항체는 서열 번호 78, 79, 및 80에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 82, 83, 및 84에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0255] 일 구현예에서, 본 발명은 Ab3의 것에 상응하는 결합 영역, 예를 들어, CDR, 가변 영역을 포함하는 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. Ab3의 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열은 서열 번호 87에 제시되어 있다 (표 5 참조). Ab3의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 88 (VH CDR1); 서열 번호 89 (VH CDR2), 및 서열 번호 90 (VH CDR3)에 제시되어 있다. Ab3의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열은 서열 번호 91에 기술되어 있다 (표 5 참조). Ab3의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 92 (VL CDR1); 서열 번호 93 (VL CDR2), 및 서열 번호 94 (VL CDR3)에 제시되어 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 91에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-CD45 항체는 서열 번호 88, 89, 및 90에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 92, 93, 및 94에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0256] 일 구현예에서, 본 발명은 Ab4의 것에 상응하는 결합 영역, 예를 들어, CDR, 가변 영역을 포함하는 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. Ab4의 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열은 서열 번호 97에 제시되어 있다 (표 5 참조). Ab4의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 98 (VH CDR1); 서열 번호 99 (VH CDR2), 및 서열 번호 100 (VH CDR3)에 제시되어 있다. Ab4의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열은 서열 번호 101에 기술되어 있다 (표 5 참조). Ab4의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 102 (VL CDR1); 서열 번호 103 (VL CDR2), 및 서열 번호 104 (VL CDR3)에 제시되어 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 97에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 101에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-

CD45 항체는 서열 번호 98, 99, 및 100에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 102, 103, 및 104에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0257] 일 구현예에서, 본 발명은 Ab5의 것에 상응하는 결합 영역, 예를 들어, CDR, 가변 영역을 포함하는 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. Ab5의 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열은 서열 번호 107에 제시되어 있다 (표 5 참조). Ab5의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 108 (VH CDR1); 서열 번호 109 (VH CDR2), 및 서열 번호 110 (VH CDR3)에 제시되어 있다. Ab5의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열은 서열 번호 111에 기술되어 있다 (표 5 참조). Ab5의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 112 (VL CDR1); 서열 번호 113 (VL CDR2), 및 서열 번호 114 (VL CDR3)에 제시되어 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 107에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 111에 제시된 바와 같은 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-CD45 항체는 서열 번호 108, 109, 및 110에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 112, 113, 및 114에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0258] 일 구현예에서, 본 발명은 Ab6의 것에 상응하는 결합 영역, 예를 들어, CDR, 가변 영역을 포함하는 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. Ab6의 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열은 서열 번호 117에 제시되어 있다 (표 5 참조). Ab6의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 118 (VH CDR1); 서열 번호 119 (VH CDR2), 및 서열 번호 120 (VH CDR3)에 제시되어 있다. Ab6의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열은 서열 번호 121에 기술되어 있다 (표 5 참조). Ab6의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 122 (VL CDR1); 서열 번호 123 (VL CDR2), 및 서열 번호 124 (VL CDR3)에 제시되어 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 117에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 121에 제시된 바와 같은 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-CD45 항체는 서열 번호 118, 119, 및 120에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 122, 123, 및 124에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0259] 일 구현예에서, 본 발명은 Ab7의 것에 상응하는 결합 영역, 예를 들어, CDR, 가변 영역을 포함하는 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. Ab7의 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열은 서열 번호 127에 제시되어 있다 (표 5 참조). Ab7의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 128 (VH CDR1); 서열 번호 129 (VH CDR2), 및 서열 번호 130 (VH CDR3)에 제시되어 있다. Ab7의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열은 서열 번호 131에 기술되어 있다 (표 5 참조). Ab7의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 서열 번호 132 (VL CDR1); 서열 번호 133 (VL CDR2), 및 서열 번호 134 (VL CDR3)에 제시되어 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄 서열 번호 127에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 131에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-CD45 항체는 서열 번호 128, 129, 및 130에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 132, 133, 및 134에 제시된 아미노산을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0260] 특정 구현예에서, 항체는 표 5에 기술된 HC 가변 도메인을 포함하는 변형된 중쇄 (HC) 가변 영역 또는 표 5의 HC 가변 영역의 변이체를 포함하며, 이 변이체는 (i) 1, 2, 3, 4 또는 5 아미노산 치환, 첨가 또는 결실에서 표 5에 기술된 HC 가변 도메인과 상이하고; (ii) 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1 아미노산 치환, 첨가 또는 결실에서 표 5에 기술된 HC 가변 도메인과 상이하고; (iii) 1-5, 1-3, 1-2, 2-5 또는 3-5 아미노산 치환, 첨가 또는 결실에서 표 5에 기술된 HC 가변 도메인과 상이하고/하거나 (iv) 서열 번호 1과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 (i) 내지 (iv) 중 어느 하나에서 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환 또는 비보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0261] 특정 구현예에서, 항체는 표 5에 기술된 LC 가변 도메인을 포함하는 변형된 경쇄 (LC) 가변 영역, 또는 이의 변이체를 포함하며, 이 변이체는 (i) 1, 2, 3, 4 또는 5 아미노산 치환, 첨가 또는 결실에서 표 5에 기술된 LC 가변 도메인과 상이하고; (ii) 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1 아미노산 치환, 첨가 또는 결실에서 표 5에 기술된 LC 가변 도메인과 상이하고; (iii) 1-5, 1-3, 1-2, 2-5 또는 3-5 아미노산 치환, 첨가 또는 결실에서 표 5에 기술된 LC 가변 도메인과 상이하고/하거나 (iv) 표 5에 기술된 LC 가변 도메인과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 (i) 내지 (iv) 중 어느 하나에서 아미노산 치

환은 보존적 아미노산 치환 또는 비보존적 아미노산 치환일 수 있다.

- [0262] 특정 구현예에서, 항-CD45 항체는 본원의 표 5에 기술된 CDR을 포함하고, 상기 CDR은 항체의 CD45 특이성 (즉, AbA, AbB, 또는 AbC와 유사한 특이성)을 유지하면서 보존적 아미노산 치환 (또는 2, 3, 4, 또는 5 아미노산 치환)을 포함한다.
- [0263] 특정 구현예에서, 항-CD45 항체는 AbA, AbB 또는 AbC 항체, 또는 이의 항원 결합 부분에 기초한 탈면역화된 항체이다. 탈면역화된 항체는 V 영역이 T-세포 에피토프가 결합되도록 선택되거나 T-세포 에피토프를 제거하도록 변경되어 항체가 면역원성일 가능성을 최소화하거나 제거한 것이다. 특정 구현예에서, 항-CD45 항체는 T-세포 에피토프가 없는 프레임워크 도메인을 선택하거나 조작함으로써 탈면역화되며, 이는 항체 서열에 존재하는 경우 인간 대상체가 항-CD45 항체에 대해 HAHA/HAMA 반응을 할 수 있게 하여 인간 대상체에게 부작용을 유발하거나 치료 효과를 감소시키는 면역 매개 반응을 일으킬 수 있다. 본원에 개시된 항체 (즉, 표 5에 기술된 AbA, AbB, 및 AbC 가변 및 CDR 서열)는 탈면역화된 항체가 유래될 수 있는 모 서열로서 작용할 수 있다.
- [0264] 일 구현예에서, 항-CD45 항체는 BIOLEGEND®(San Diego, CA)로부터 상업적으로 입수 가능한 클론 HI30 또는 이의 인간화된 변이체이거나 이로부터 유래된 것이다. 항체의 인간화는 비-인간 항체의 프레임워크 잔기 및 불변 영역 잔기를 당업계에 공지된 절차 (예를 들어, 하기 실시예 7에 기술된 바와 같음)에 따라 생식계 인간 항체의 것으로 대체함으로써 수행될 수 있다. 본원에 기술된 방법과 함께 사용될 수 있는 추가적인 항-CD45 항체는 ABCAM®(Cambridge, MA)로부터 상업적으로 입수 가능한 항-CD45 항체 ab10558, EP322Y, MEM-28, ab10559, O.N.125, F10-89-4, HIe-1, 2B11, YTH24.5, PD7/26/16, F10-89-4, 1B7, ab154885, B-A11, phosphor S1007, ab170444, EP350, Y321, GA90, D3/9, X1 6/99, 및 LT45 뿐만 아니라 이의 인간화된 변이체를 포함한다. 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 절차와 함께 사용될 수 있는 추가의 항-CD45 항체는 SIGMA-ALDRICH®(St. Louis, MO)로부터 상업적으로 입수 가능한 항-CD45 항체 HPA000440, 및 이의 인간화된 변이체를 포함한다. 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 방법과 함께 사용될 수 있는 추가적인 항-CD45 항체는 예를 들어 Matthews et al., Blood 78:1864-1874, 1991에 기술되며 이러한 문헌의 개시내용이 항-CD45 항체에 관한 것으로 본원에 참조로 포함되는, 무린 단클론 항체 BC8, 및 이의 인간화된 변이체를 포함한다. 본원에 기술된 방법과 함께 사용될 수 있는 추가의 항-CD45 항체는 예를 들어 Glatting et al., J. Nucl. Med. 8:1335-1341, 2006에 기술되어 있으며 이러한 문헌의 개시내용이 항-CD45 항체에 관한 것으로 본원에 참조로 포함되는, 단클론 항체 YAM1568 뿐만 아니라 이의 인간화된 변이체를 포함한다. 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 절차와 함께 사용될 수 있는 추가적인 항-CD45 항체는 예를 들어 Brenner et al., Ann. N.Y. Acad. Sci. 996:80-88, 2003에 기술되어 있으며 이러한 문헌의 개시내용이 항-CD45 항체에 관한 것으로 본원에 참조로 포함되는, 단클론 항체 YTH54.12 및 YTH25.4 뿐만 아니라 이의 인간화된 변이체를 포함한다. 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 방법과 함께 사용하기 위한 추가적인 항-CD45 항체는 예를 들어 Brown et al., Immunology 64:331-336, 1998에 기술되어 있으며 이러한 문헌의 개시내용이 항-CD45 항체에 관한 것으로 본원에 참조로 포함되는, UCHL1, 2H4, SN130, MD4.3, MBI, 및 MT2 뿐만 아니라 이의 인간화된 변이체를 포함한다. 본원에 기술된 방법과 함께 사용될 수 있는 추가적인 항-CD45 항체는 예를 들어 Johnson et al., J. Exp. Med. 169:1179-1184, 1989에 기술되어 있으며 이러한 문헌의 개시내용이 항-CD45 항체에 관한 것으로 본원에 참조로 포함되는, 아메리칸 타입 컬처 컬렉션 (ATCC) 기탁 번호 RA3-6132, RA3-2C2, 및 TIB122 뿐만 아니라 단클론 항체 C363.16A, 및 13/2 뿐만 아니라 이의 인간화된 변이체를 포함한다. 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 방법과 함께 사용될 수 있는 추가의 항-CD45 항체는 예를 들어 Harvath et al., J. Immunol. 146:949-957, 1991에 기술되어 있으며 이러한 문헌의 개시내용이 항-CD45 항체에 관한 것으로 본원에 참조로 포함되는, 단클론 항체 AHN-12.1, AHN-12, AHN-12.2, AHN-12.3, AHN-12.4, HLe-1, 및 KC56(T200) 뿐만 아니라 이의 인간화된 변이체를 포함한다.
- [0265] 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 방법과 함께 사용될 수 있는 추가적인 항-CD45 항체는 예를 들어 미국 특허 제 7,265,212호 (이는, 다른 클론들 중 예를 들어, 항-CD45 항체 39E11, 16C9, 및 1G10을 기술함); 제 7,160,987호 (이는 예를 들어, ATCC 기탁 번호 HB-11873에 의해 생성되고 방출된 항-CD45 항체, 예컨대 단클론 항체 6G3을 기술함); 및 제 6,099,838호 (이는 예를 들어, 항-CD45 항체 MT3 뿐만 아니라 ATCC 기탁 번호 HB220 (또한 MB23G2로 지칭됨) 및 HB223)에 의해 생성되고 방출된 항체를 기술함) 뿐만 아니라 US 2004/0096901호 및 US 2008/0003224호 (이는 ATCC 기탁 번호 PTA-7339에 의해 생성되고 방출된 항-CD45 항체, 예컨대 단클론 항체 17.1을 기술함)에 기술된 것을 포함하며, 이러한 문헌 각각의 개시내용은 항-CD45 항체에 관한 것으로서 본원에 참조로 포함된다.
- [0266] 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 방법과 함께 사용될 수 있는 추가의 항-CD45 항체는 ATCC 기탁 번호 MB4B4, MB23G2, 14.8, GAP 8.3, 74-9-3, I/24.D6, 9.4, 4B2, M1/9.3.4.HL.2로부터 생성되고 방출된 항체 뿐만 아니라

이의 인간화된 및/또는 친화성-성숙 변이체를 포함한다. 친화성 성숙은 예를 들어 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 시험관내 디스플레이 기술, 예컨대 파지 디스플레이를 사용하여 수행될 수 있다.

- [0267] 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 방법과 함께 사용될 수 있는 추가적인 항-CD45 항체는 예를 들어 Morikawa et al., Int. J. Hematol. 54:495-504, 1991에 기술되어 있으며 이의 개시내용이 항-CD45 항체에 관한 것으로서 본원에 참조로 포함되는, 항-CD45 항체 T29/33을 포함한다.
- [0268] 특정 구현예에서, 항-CD45 항체는 아파미스타맵 (또한 공지된 90Y-BC8, Iomab-B, BC8; 예를 들어, US20170326259, W02017155937, 및 Orozco et al. *Blood*, 127.3 (2016): 352-359에 기술됨) 또는 BC8-B10 (예를 들어, Li et al. *PLoS one* 13.10 (2018): e0205135.에 기술됨)으로부터 선택되며, 이들 각각은 참조로 포함된다. 예를 들어, 다른 항-CD45 항체는 W02003/048327호, W02016/016442호, US2017/0226209호, US2016/0152733호, US9,701,756호; US2011/0076270호, 또는 US7,825,222호에 기술되어 있으며, 이들 각각은 그 전체가 참조로 포함된다.
- [0269] 예를 들어, 일 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 예를 들어 아파미스타맵의 것에 상응하는 결합 영역, 예를 들어 CDR, 가변 영역을 포함하는 이의 항원-결합 단편. 아파미스타맵의 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열은 서열 번호 7에 제시되어 있다 (표 5 참조). 아파미스타맵의 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열은 서열 번호 8에 기술되어 있다 (표 5 참조). 다른 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 서열 번호 7에 제시된 아미노산 잔기를 포함하는 가변 중쇄, 및 서열 번호 8에 제시된 바와 같은 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-CD45 항체는 아파미스타맵의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄, 및 아파미스타맵의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0270] 일 구현예에서, 항-CD45 항체는 본원에 기술된 항-CD45 항체의 중쇄, 및 본원에 기술된 항-CD45 항체의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-CD45 항체는 본원에 기술된 항-CD45 항체의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄, 및 본원에 기술된 항-CD45 항체의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0271] 또 다른 구현예에서, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 본원의 항-CD45 항체에 대해 적어도 95% 동일성, 예를 들어, 본원의 항-CD45 항체에 대해 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 본원의 항-CD45 항체의 HC 가변 도메인을 포함하는 변형된 중쇄 (HC) 가변 영역, 또는 이의 변이체를 포함하며, 이 변이체는 (i) 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 첨가 또는 결실에서 항-CD45 항체와 상이하고; (ii) 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환, 첨가 또는 결실에서 항-CD45 항체와 상이하고; (iii) 항-CD45 항체 in 1-5, 1-3, 1-2, 2-5 또는 3-5개의 아미노산 치환, 첨가 또는 결실에서 항-CD45 항체와 상이하고/하거나 (iv) 항-CD45 항체와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 (i)-(iv) 중 어느 하나에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환 또는 비보존적 아미노산 치환일 수 있고; 변형된 중쇄 가변 영역은 항체의 CD45 결합 특이성을 유지하면서 항-CD45의 중쇄 가변 영역에 비해 증진된 생물학적 활성을 가질 수 있다.
- [0272] 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 항체 및 항원-결합 단편은 상기 기술한 항체 및 이의 항원-결합 단편뿐만 아니라 상술된 그러한 비-인간 항체 및 항원-결합 단편의 인간화된 변이체 및 예를 들어 경쟁적 CD45 결합 검정에 의해 평가된 바와 같이 상기 기술한 것과 동일한 에피토프에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0273] 공통 CDR
- [0274] Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, 및 Ab7는 인간 CD45 상의 동일한 에피토프에 결합하고, 이들의 CDR 영역에서 특정 공통 잔기를 공유한다 (국제 출원 PCT/US2020/058373호 참조, 이는 본원에 참조로 포함됨). 공통 중쇄 아미노산 CDR 서열은 서열 번호 188, 서열 번호 189, 및 서열 번호 190에 제시되어 있고; 공통 경쇄 아미노산 CDR 서열은 서열 번호 191, 서열 번호 192, 및 서열 번호 193에 제시되어 있다.
- [0275] 따라서, 일부 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 서열 번호 188에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열 번호 189에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인, 및 서열 번호 190에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 번호 191에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인, 서열 번호 192에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CDR 도메인; 및 서열 번호 193에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 상기 항체는 일부 구현예에서 중쇄 불변 영역 및/또는 경

쇄 불변 영역을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 상기 항체는 서열 번호 183, 서열 번호 184, 서열 번호 185, 서열 번호 186, 또는 서열 번호 187 중 어느 하나에 제시된 것으로부터 선택된 중쇄 불변 영역, 및/또는 서열 번호 182에 제시된 경쇄 불변 영역을 추가로 포함할 수 있다.

[0276] 항체 확인 방법

[0277] 조혈 줄기 세포 또는 성숙 면역 세포 (예를 들어, T 세포)에 의해 발현되는 항원 (예를 들어, CD45)에 결합할 수 있는 분자에 대한 항체, 또는 항체 라이브러리의 고처리량 스크리닝 방법은 암, 자가면역 질환을 치료하고 본원에 기술된 바와 같은 조혈 줄기 세포 요법을 필요로 하는 환자 (예를 들어, 인간 환자)를 컨디셔닝 하는 데 유용한 친화성 성숙 항체를 식별하는 데 사용된다. 이러한 방법은 당업계에 공지된 시험관내 디스플레이 기술, 예컨대 특히 파지 디스플레이, 박테리아 디스플레이, 효모 디스플레이, 포유동물 세포 디스플레이, 리보솜 디스플레이, mRNA 디스플레이, 및 cDNA 디스플레이를 포함한다. 생물학적으로 관련된 분자에 결합하는 항체, 또는 항원-결합 단편을 분리시키기 위한 파지 디스플레이의 사용은 예를 들어 Felici et al., *Biotechnol. Annual Rev.* 1:149-183, 1995; Katz, *Annual Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 26:27-45, 1997; 및 Hoogenboom et al., *Immunotechnology* 4:1-20, 1998에서 검토되었으며, 이러한 문헌 각각의 개시내용은 시험관내 디스플레이 기술에 관한 것으로서 본원에 참조로 포함된다. 무작위 조합 펩타이드 라이브러리는 Kay, *Perspect. Drug Discovery Des.* 2:251-268, 1995 및 Kay et al., *Mol. Divers.* 1:139-140, 1996에 기술된 바와 같이 세포 표면 항원에 결합하는 폴리펩타이드를 선택하기 위해 작제되었으며, 이러한 문헌 각각의 개시내용은 항원-결합 분자의 발견에 관한 것으로서 본원에 참조로 포함된다. 단백질, 예컨대 다량체 단백질은 기능성 분자로서 성공적으로 파지-디스플레이되었다 (예를 들어, EP 0349578호; EP 4527839호; 및 EP 0589877호뿐만 아니라 Chiswell and McCafferty, *Trends Biotechnol.* 10:80-84 199 참조, 이러한 문헌 각각의 개시내용은 항원-결합 분자의 발견을 위한 시험관내 디스플레이 기술의 사용에 관한 것으로서 본원에 참조로 포함됨). 또한, Fab 및 scFv 단편과 같은 기능적 항체 단편은 시험관내 디스플레이 포맷으로 발현되었다 (예를 들어, McCafferty et al., *Nature* 348:552-554, 1990; Barbas et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:7978-7982, 1991; 및 Clackson et al., *Nature* 352:624-628, 1991 참조, 이러한 문헌 각각의 개시내용은 항원-결합 분자의 발견을 위한 시험관내 디스플레이 플랫폼에 관한 것으로서 본원에 참조로 포함됨). 인간 항-CD45 항체는 또한 예를 들어 HuMAb-Mouse® 또는 XenoMouse™에서 생성될 수 있다. 이러한 기술은 무엇보다도 조혈 줄기 세포에 의해 발현되는 항원 (예를 들어, CD45)에 결합하고 차례로 조혈 줄기 세포 이식 요법을 필요로 하는 환자 (예를 들어, 인간 환자)의 내인성 조혈 줄기 세포를 고갈시키는 데 사용될 수 있는 항체들, 항체, 또는 단편을 식별하고 이의 친화성을 개선하는 데 사용될 수 있다.

[0278] 시험관내 디스플레이 기술에 추가하여, 전산 모델링 기술을 사용하여 조혈 줄기 세포에 의해 발현되는 항원 (예를 들어, CD45)에 결합할 수 있는 항체를 인실리코에서 설계하고 확인할 수 있다. 예를 들어, 전산 모델링 기술을 사용하여, 당업자는 CD45의 세포외 에피토프와 같은 CD45 상의 특이적 에피토프에 결합할 수 있는 분자에 대해 인실리코에서 항체, 또는 항체 단편의 라이브러리를 스크리닝할 수 있다.

[0279] 조혈 줄기 세포에 의해 발현되는 항원 (예를 들어, CD45)에 결합할 수 있으며 예를 들어 수용체-매개된 세포내 이입에 의해 세포에 의해 내재화되는 항체, 또는 항체 단편을 식별하기 위해 추가 기술이 이용될 수 있다. 예를 들어, 상기 기술된 시험관내 디스플레이 기술은 조혈 줄기 세포에 의해 발현되는 항원 (예를 들어, 또는 CD45)에 결합하며 후속적으로 세포에 의해 내재화되는 항체, 또는 항체 단편을 스크리닝하도록 조정될 수 있다. 파지 디스플레이는 이러한 스크리닝 패러다임과 함께 사용될 수 있는 하나의 기술을 나타낸다. 조혈 줄기 세포에 의해 내재화되는 항-CD45 항체를 확인하기 위해, 당업자는 Williams et al., *Leukemia* 19:1432-1438, 2005에 기술된 파지 디스플레이를 사용할 수 있으며, 이러한 문헌의 개시내용은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다. 예를 들어, 당업계에 공지된 돌연변이유발 방법을 사용하여, 항체, 항체 단편, 예컨대 특히 scFv 단편, Fab 단편, 이중체, 삼중체, 및 ¹⁰Fn3 도메인, 또는 (예를 들어, CDR 또는 이의 균등한 영역 중 하나 이상 또는 모두, 또는 항체 또는 항체 단편에서) 무작위화된 아미노산 카세트를 함유하는 리간드를 인코딩하는 재조합 파지 라이브러리가 생성될 수 있다. 항체 또는 항체 단편의 프레임워크 영역, 힌지, Fc 도메인, 및 다른 영역은 이들이 예를 들어 인간 생식계 항체 서열 또는 인간 생식계 항체에 대해 단지 최소 변이만을 나타내는 서열을 가짐으로써 인간에서 비-면역원성하도록 설계될 수 있다.

[0280] 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 파지 디스플레이 기술을 사용하여, 파지 입자에 공유적으로 결합된 무작위화된 항체, 또는 항체 단편을 함유하는 파지 라이브러리는 예를 들어 비-특이적 단백질 결합을 나타내는 항체, 또는 항체 단편을 인코딩하는 파지 및 Fc 도메인에 결합하는 항체 또는 이의 단편을 인코딩하는 파지를 제거하

기 위해 파지 라이브러리를 블로킹제 (예컨대, 예를 들어, 밀크 단백질, 소혈청 알부민, 및 또는 IgG)와 함께 먼저 인큐베이션하고 이후에 예를 들어 CD45를 발현하는 조혈 줄기 세포 또는 성숙 면역 세포 (예를 들어, T-세포)의 집단과 파지 라이브러리를 인큐베이션함으로써 항원과 함께 인큐베이션될 수 있다. 파지 라이브러리는 항체 (예를 들어, 항-CD45 항체) 또는 항체 단편이 관련 세포-표면 항원 (예를 들어, CD45)에 결합하고 후속적으로 조혈 줄기 세포에 의해 내재화시키기에 충분한 시간 (예를 들어, 4°C에서 30분 내지 6시간, 예컨대 4°C에서 1시간) 동안 조혈 줄기 세포와 함께 인큐베이션될 수 있다. 조혈 줄기 세포에 대한 결합 및 조혈 줄기 세포에 의한 내재화를 허용하기 위하여 항원 (예를 들어, CD45)에 대해 충분한 친화성을 나타내지 않는 항체, 또는 항체 단편을 함유하는 파지는 후속적으로 세포를 예를 들어 pH 2.8에서 차가운 (4°C) 0.1 M 글리신 완충액으로 세척함으로써 제거될 수 있다. 조혈 줄기 세포에 의해 내재화된 항체, 또는 항체 단편에 결합된 파지는 예를 들어 세포를 용해시키고 세포 배양 배지로부터 내재화된 파지를 회수함으로써 확인될 수 있다. 파지는 이후에, 예를 들어 당업계에 공지된 방법을 사용하여 2xYT 배지에서 회수된 파지와 함께 박테리아 세포를 인큐베이션함으로써 박테리아 세포에서 증폭될 수 있다. 이러한 배지로부터 회수된 파지는 이후 파지 게놈 내에 삽입된 항체, 또는 항체 단편을 인코딩하는 유전자(들)의 핵산 서열을 결정함으로써 특정화될 수 있다. 인코딩된 항체, 또는 항체 단편은 후속적으로 (예를 들어, 항체 단편, 예컨대 scFv 단편의) 화학적 합성에 의해 또는 (예를 들어, 전장 항체의) 재조합 발현에 의해 새로 제조될 수 있다.

[0281] 제조된 항체, 또는 항체 단편의 내재화 능력은 예를 들어 당업계에 공지된 방사성 핵종 내재화 검정을 사용하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 시험관내 디스플레이 기술을 사용하여 확인된 항체 (예를 들어, 항-CD45 항체), 또는 항체 단편은 방사성 동위원소, 예컨대 ^{18}F , ^{75}Br , ^{77}Br , ^{122}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{211}At , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{99}Tc , ^{169}Yb , ^{186}Re , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{177}Lu , ^{77}As , ^{72}As , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{89}Zr , ^{212}Bi , ^{213}Bi , 또는 ^{225}Ac 의 혼입에 의해 작용화될 수 있다. 예를 들어, 방사성 할로젠, 예컨대 ^{18}F , ^{75}Br , ^{77}Br , ^{122}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{211}At 는 친전자성 할로젠 시약을 함유하는 폴리스티렌 비드와 같은 비드 (예를 들어, 요오드화 비드, Thermo Fisher Scientific, Inc., Cambridge, MA)를 사용하여 항체, 또는 항체 단편 내에 혼입될 수 있다. 방사성 표지된 항체, 이의 단편, 또는 ADC는 내재화를 허용하기에 충분한 시간 (예를 들어, 4°C에서 30분 내지 6시간, 예컨대 4°C에서 1시간) 동안 조혈 줄기 세포와 함께 인큐베이션될 수 있다. 세포는 이후에 비-내재화된 항체 또는 이의 단편을 제거하기 위해 세척될 수 있다 (예를 들어, pH 2.8에서 차가운 (4°C) 0.1 M 글리신 완충액을 사용함). 내재화된 항체, 또는 항체 단편은 회수된 세척 완충액의 방출된 방사선 (예를 들어, γ -방사선)과 비교하여, 생성된 조혈 줄기 세포의 바울된 방사선 (예를 들어, γ -방사선)을 검출함으로써 확인될 수 있다. 상기 내재화 검정은 또한 ADC를 특성화하는 데 사용될 수 있다.

[0282] 항체는 예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호에 기술된 바와 같은 재조합 방법 및 조성물을 사용하여 생성될 수 있다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 항-CD45 항체를 인코딩하는 단리된 핵산이 제공된다. 이러한 핵산은 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 VH를 포함하는 아미노산 서열 (예를 들어, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)을 인코딩할 수 있다. 추가 구현예에서, 이러한 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터 (예를 들어, 발현 벡터)가 제공된다. 추가 구현예에서, 이러한 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 이러한 일 구현예에서, 숙주 세포는 (1) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 (2) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 제2 벡터를 포함한다 (예를 들어, 이러한 것으로 변형되었다). 일 구현예에서, 숙주 세포는 진핵, 예를 들어, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포 또는 림프계 세포 (예를 들어, Y0, NS0, Sp20 세포)이다. 일 구현예에서, 항-CLL-1 항체를 형성하는 방법이 제공되며, 여기서 상기 방법은 항체의 발현에 적합한 조건 하에서 상기 제공된 바와 같은 항체를 인코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하고 임의로 숙주 세포 (또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 항체를 회수하는 것을 포함한다.

[0283] 항-CD45 항체의 재조합 생성에 있어서, 예를 들어, 상기 기술된 바와 같은 항체를 인코딩하는 핵산은 단리되고 숙주 세포에서 추가 클로닝 및/또는 발현을 위한 하나 이상의 벡터에 삽입된다. 이러한 핵산은 통상적인 절차를 이용하여 (예를 들어, 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용함으로써) 용이하게 단리되고 시퀀싱될 수 있다.

[0284] 항체-인코딩 벡터의 클로닝 또는 발현에 적합한 숙주 세포는 본원에 기술된 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들어, 항체는 특히 글리코실화 및 Fc 이펙터 기능이 요구되지 않을 경우 박테리아에서 생성될 수 있다. 박테리아에서 항체 단편 및 폴리펩타이드의 발현에 있어서, 예를 들어, 미국 특허 제5,648,237호, 제5,789,199호, 및 제5,840,523호를 참조한다 (또한, E. coli에서 항체의 발현을 기술하는, Charlton, Methods in Molecular

Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J., 2003), pp. 245-254 참조). 발현 후, 항체는 가용성 분획에서 박테리아 세포 페이스트로부터 단리되고 추가로 정제될 수 있다.

[0285] 척추동물 세포가 또한 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 현탁액에서 성장하도록 적응된 포유동물 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 SV40에 의해 변형된 원숭이 신장 CV1 (COS-7); 인간 배아 신장 계열 (예를 들어, Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)에 기술된 바와 같은 293 또는 293 세포); 새끼 햄스터 신장 세포 (BHK); 마우스 세르톨리 세포 (예를 들어, Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980))에 기술된 바와 같은 TM4 세포; 원숭이 신장 세포 (CV1); 아프리카 그린 원숭이 신장 세포 (VERO-76); 인간 경부 암종 세포 (HELA); 개 신장 세포 (MDCK); 버팔로 래트 간 세포 (BRL 3A); 인간 폐 세포 (W138); 인간 간 세포 (Hep G2); 마우스 유선 종양 (MMT 060562); 예를 들어, Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)에 기술된 바와 같은 TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 다른 유용한 포유동물 숙주 세포주는 DHFR- CHO 세포 (Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980))를 포함하는 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포; 및 골수종 세포주, 예컨대 YO, NSO 및 Sp2/0을 포함한다. 항체 생성에 적합한 특정 포유동물 숙주 세포주의 검토에 있어서, 예를 들어, Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J.), pp. 255-268 (2003)을 참조한다. 일 구현예에서, 숙주 세포는 진핵, 예를 들어, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포 또는 림프계 세포 (예를 들어, YO, NSO, Sp20 세포)이다.

[0286] 항체 약물 접합체

[0287] 본원에 기술된 항체 및 이의 항원-결합 단편은 링커를 통해 세포독소에 접합 (연결)될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포독성 분자는 항체, 또는 이의 단편의 세포 흡수 후에 세포독소가 이의 세포내 표적에 접근하고 조절 세포 사멸을 매개할 수 있도록 본원에 개시된 바와 같은 세포 내재화 항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 접합된다. 임의의 수, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 세포독소가 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 접합될 수 있다.

[0288] 본원에 기술된 조성물 및 방법과 사용하기에 적합한 세포독소는 당업계에 공지된 다른 것들 중에서 DNA-삽입제, (예를 들어, 안트라사이클린), 유사분열 방추 장치를 파괴할 수 있는 제제 (예를 들어, 빈카 알칼로이드, 메이탄신, 메이탄시노이드, 및 이의 유도체), RNA 중합효소 억제제 (예를 들어, 아마톡신, 예컨대 α -아마니틴, 및 이의 유도체), 및 단백질 생합성을 파괴할 수 있는 제제 (예를 들어, rRNA N-글리코시다제 활성을 나타내는 제제, 예컨대 사포린 및 리신 A-사슬)를 포함한다.

[0289] 세포독소

[0290] 다양한 세포독소는 본원에 기술된 요법에 사용하기 위해 링커를 통해 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 접합될 수 있다. 특히, 항-CD45 ADC는 세포독성 모이어티 (또는 세포독소)에 접합된 (즉, 링커에 의해 공유적으로 부착된) 항체 (또는 이의 항원-결합 단편)를 포함한다. 다양한 구현예에서, 세포독성 모이어티는 접합체에 접합될 때 감소된 세포독성을 나타내거나 세포독성을 나타내지 않으나, 링커로부터의 절단 후에 세포독성을 재개한다. 다양한 구현예에서, 세포독성 모이어티는 링커로부터의 절단 없이 세포독성을 유지한다. 일부 구현예에서, 세포독성 분자는, 항체, 또는 이의 단편의 세포 흡수 후 세포독소가 이의 세포내 표적에 접근하고 예를 들어 T 세포 사멸을 매개할 수 있도록 본원에 개시된 바와 같은 세포 내재화 항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 접합된다.

[0291] 따라서, 본 개시내용의 ADC는 일반식 $Ab-(Z-L-D)_n$ 일 수 있고, 여기서 항체 또는 이의 항원-결합 단편 (Ab)은 화학적 모이어티 (Z)를 통해 링커 (L)에, 세포독성 모이어티 ("약물", D)에 본원에 개시된 바와 같이 각각 접합된다.

[0292] 따라서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 예를 들어 약 1 내지 약 20의 범위일 수 있는, 항체 당 평균 세포독소 수를 나타내는 정수 n 으로 표시되는 바와 같이 다수의 약물 모이어티에 접합될 수 있다. 일부 구현예에서, n 은 1 내지 4이다. 일부 구현예에서, n 은 1이다. 항체 당 약물 모이어티의 평균 수는 질량 분광법, ELISA 검정, 및 HPLC와 같은 통상적인 수단에 의해 특성화될 수 있다. n 에 있어서 ADC의 정량적 분포 또한 결정될 수 있다. 일부 예에서, n 이 다른 약물 로딩을 갖는 ADC로부터의 특정 값인 동질 ADC의 분리, 정제, 및 특성화는 역상 HPLC 또는 전기영동과 같은 수단에 의해 달성될 수 있다.

[0293] 일부 항-CD45 ADC는 항체 상의 부착 부위의 수에 의해 제한될 수 있다. 예를 들어, 부착이 시스테인 티올인 경우, 항체는 단지 하나 또는 여러 개의 시스테인 티올 기를 가질 수 있거나, 링커가 부착될 수 있는 단지 하나 또는 여러 개의 충분히 반응성인 티올 기를 가질 수 있다. 일반적으로, 항체는 약물 모이어티에 연결될 수 있는

많은 자유의 반응성 시스템인 티올 기를 함유하지 않으며; 주로, 시스템인 티올 잔기는 디설파이드 브릿지로서 존재한다. 특정 구현예에서, 항체는 반응성 시스템인 티올 기를 생성하기 위해 부분 또는 전체 환원 조건 하에 디티오프레이톨 (DTT) 또는 트리카르보닐에틸포스핀 (TCEP)와 같은 환원제로 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 더 높은 약물 로딩, 예를 들어, $n > 5$ 는 특정 항체-약물 접합체의 응집, 불용성, 독성 또는 세포 투과성의 손실을 초래할 수 있다.

[0294] 특정 구현예에서, 이론적 최대 약물 모이어티 보다 적은 모이어티가 접합 반응 동안 항체에 접합된다. 예를 들어, 하기 논의된 바와 같이 약물-링커 중간체 또는 링커 시약과 반응하지 않는 라이신 잔기를 함유할 수 있다. 가장 반응성인 라이신 기 만이 아민-반응성 링커 시약과 반응할 수 있다. 특정 구현예에서, 항체는 반응성 친핵성 기, 예컨대 라이신 또는 시스템인을 드러내기 위해 변성 조건으로 처리된다.

[0295] ADC의 로딩 (약물/항체 비율)은 시스템인 잔기의 수 및 위치가 링커-약물 부착의 수 및/또는 위치를 제어하기 위해 변형되도록 다양한 방식으로, 예를 들어 (i) 항체에 비해 약물-링커 중간체 또는 링커 시약의 몰 과잉을 제한하거나, (ii) 접합 반응 시간 또는 온도를 제한하거나, (iii) 시스템인 티올 변형을 위한 환원 조건을 부분적 또는 제한하거나, (iv) 항체의 아미노산 서열을 재조합 기술로 조작함으로써 제어될 수 있다.

[0296] 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 사용하기에 적합한 세포독소는 당업계에 공지된 다른 것들 중에서, DNA-삽입제, (예를 들어, 안트라사이클린), 유사분열 방추 장치를 파괴할 수 있는 제제 (예를 들어, 빈카 알칼로이드, 메이탄신, 메이탄시노이드, 및 이의 유도체), RNA 중합효소 억제제 (예를 들어, 아마톡신, 예컨대 α -아마니틴, 및 이의 유도체), 및 단백질 생합성을 파괴할 수 있는 제제 (예를 들어, rRNA N-글리코시다제 활성을 나타내는 제제, 예컨대 사포린 및 리신 A-사슬)을 포함한다.

[0297] 일부 구현예에서, 세포독소는 미세소관-결합제 (예를 들어, 메이탄신 또는 메이탄시노이드), 아마톡신, 슈도모나스 외독소 A, 데보가닌, 디프테리아 독소, 사포린, 오리스타틴, 안트라사이클린, 칼리키아미신, 이리노테칸, SN-38, 듀오카르마이신, 피롤로벤조디아제핀, 피롤로벤조디아제핀 다이머, 인돌리노벤조디아제핀, 인돌리노벤조디아제핀 다이머, 인돌리노벤조디아제핀 슈도다이머, 또는 이의 변이체, 또는 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 다른 세포독성 화합물이다.

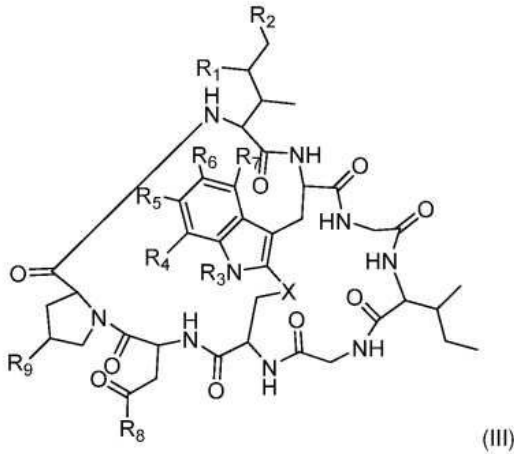
[0298] 일부 구현예에서, 항체-약물 접합체의 세포독소는 RNA 중합효소 억제제이다. 일부 구현예에서, RNA 중합효소 억제제는 아마톡신 또는 이의 유도체이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 항체-약물 접합체의 세포독소는 아마톡신 또는 이의 유도체, 예컨대 α -아마니틴, β -아마니틴, γ -아마니틴, ϵ -아마니틴, 아마닌, 아마닌아미드, 아마놀린, 아마놀린산, 프로아마놀린 또는 이의 유도체이다.

[0299] 본 개시내용의 방법에 유용한 항-CD45 ADC에 사용될 수 있는 세포독소에 관한 추가 상세한 내용은 하기에 기술되어 있다.

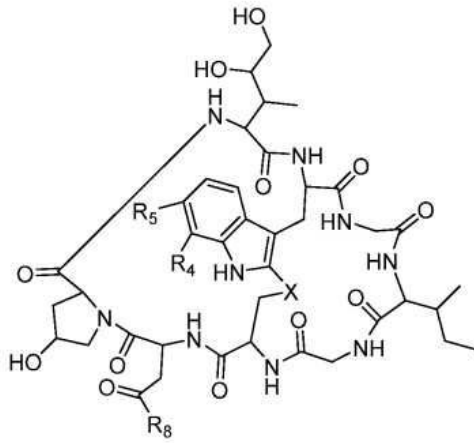
[0300] 아마톡신

[0301] 본원에 개시된 방법 및 조성물은 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 접합된 세포독소로서 RNA 중합효소 억제제, 예를 들어 아마톡신을 포함하는 ADC를 포함한다. 일부 구현예에서, RNA 중합효소 억제제는 아마톡신 또는 이의 유도체이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 항체-약물 접합체의 세포독소는 아마톡신 또는 이의 유도체, 예컨대 α -아마니틴, β -아마니틴, γ -아마니틴, ϵ -아마니틴, 아마닌, 아마닌아미드, 아마놀린, 아마놀린산, 프로아마놀린 또는 이의 유도체이다. 다양한 자연 발생 아마톡신의 구조는 예를 들어, Zanotti et al., Int. J. Peptide Protein Res. 30, 1987, 450-459에 개시되어 있다.

[0302] 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 유용한 아마톡신은 α -아마니틴, β -아마니틴, γ -아마니틴, ϵ -아마니틴, 아마닌, 아마닌아미드, 아마놀린, 아마놀린산, 또는 프로아마놀린을 비롯한 화학식 (III)에 따르지만 이에 제한되지 않는 화합물을 포함한다. 화학식 (III)은 하기와 같다:



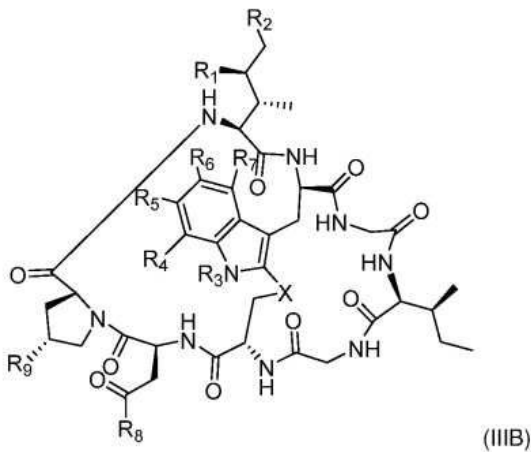
- [0303]
- [0304] 상기 식에서, R_1 은 H, OH, 또는 OR_A 이고;
- [0305] R_2 는 H, OH, 또는 OR_B 이고;
- [0306] R_A 및 R_B 는, 존재하는 경우, 이들이 결합되는 산소 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;
- [0307] R_3 은 H 또는 R_D 이고;
- [0308] R_4 는 H, OH, OR_D , 또는 R_D 이고;
- [0309] R_5 는 H, OH, OR_D , 또는 R_D 이고;
- [0310] R_6 은 H, OH, OR_D , 또는 R_D 이고;
- [0311] R_7 은 H, OH, OR_D , 또는 R_D 이고;
- [0312] R_8 은 OH, NH_2 , 또는 OR_D 이고;
- [0313] R_9 는 H, OH, 또는 OR_D 이고;
- [0314] X는 $-S-$, $-S(O)-$, 또는 $-SO_2-$ 이고;
- [0315] R_D 는 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬), 임의로 치환된 헤테로알킬 (예를 들어, C_1-C_6 헤테로알킬), 임의로 치환된 알케닐 (예를 들어, C_2-C_6 알케닐), 임의로 치환된 헤테로알케닐 (예를 들어, C_2-C_6 헤테로알케닐), 임의로 치환된 알키닐 (예를 들어, C_2-C_6 알키닐), 임의로 치환된 헤테로알키닐 (예를 들어, C_2-C_6 헤테로알키닐), 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다.
- [0316] 예를 들어, 일 구현예에서, 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 유용한 아마톡신은 하기 화학식 (IIIA)에 따른 화합물을 포함한다:



[0317]

[0318] 상기 식에서, R_4 , R_5 , X , 및 R_8 은 각각 상기 정의된 바와 같다.

[0319] 예를 들어, 일 구현예에서, 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 유용한 아마톡신은 하기 화학식 (IIIB)에 따른 화합물을 포함한다:



[0320]

[0321] 상기 식에서, R₁은 H, OH, 또는 OR_A이고;

[0322] R_2 는 H, OH, 또는 OR_B 이고;

[0323] R_A 및 R_B는, 존재하는 경우, 이들이 결합되는 산소 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0324] R_3 은 H 또는 R_D 이고;

[0325] R_4 는 H, OH, OR_p , 또는 R_p 이고;

[0326] R_5 는 H, OH, OR_D, 또는 R_D이고;

[0327] R_6 은 H, OH, OR_D , 또는 R_D 이고;

[0328] R_7 은 H, OH, OR_D, 또는 R_D이고;

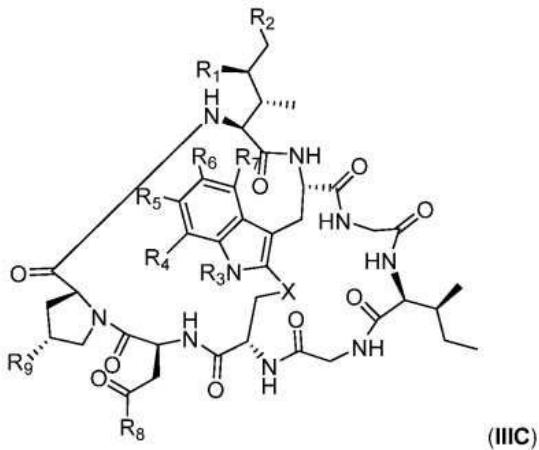
[0329] R₈은 OH, NH₂, 또는 OR_D이고;

[0330] R₉는 H, OH, 또는 OR_p이고;

[0331] X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO₂-이고;

[0332] R_D 는 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬), 임의로 치환된 헤테로알킬 (예를 들어, C_1-C_6 헤테로알킬), 임의로 치환된 알케닐 (예를 들어, C_2-C_6 알케닐), 임의로 치환된 헤테로알케닐 (예를 들어, C_2-C_6 헤테로알케닐), 임의로 치환된 알키닐 (예를 들어, C_2-C_6 알키닐), 임의로 치환된 헤테로알키닐 (예를 들어, C_2-C_6 헤테로알키닐), 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다.

[0333] 일 구현예에서, 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 유용한 아마톡신은 또한 하기 화학식 (IIIC)에 따른 화합물을 포함한다:



[0334]

[0335] 상기 식에서, R_1 은 H, OH, 또는 OR_A 이고;

[0336] R_2 는 H, OH, 또는 OR_B 이고;

[0337] R_A 및 R_B 는, 존재하는 경우, 이들이 결합되는 산소 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0338] R_3 은 H 또는 R_D 이고;

[0339] R_4 는 H, OH, OR_D , 또는 R_D 이고;

[0340] R_5 는 H, OH, OR_D , 또는 R_D 이고;

[0341] R_6 은 H, OH, OR_D , 또는 R_D 이고;

[0342] R_7 은 H, OH, OR_D , 또는 R_D 이고;

[0343] R_8 은 OH, NH_2 , 또는 OR_D 이고;

[0344] R_9 는 H, OH, 또는 OR_D 이고;

[0345] X는 $-S-$, $-S(O)-$, 또는 $-SO_2-$ 이고;

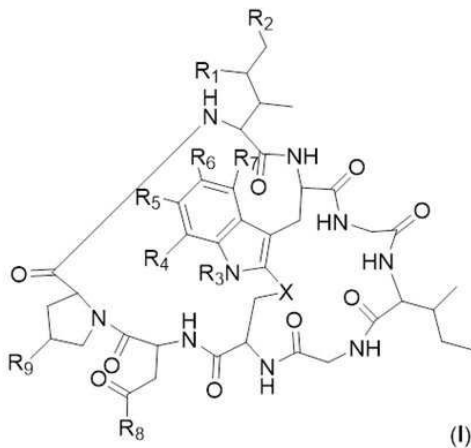
[0346] R_D 는 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬), 임의로 치환된 헤테로알킬 (예를 들어, C_1-C_6 헤테로알킬), 임의로 치환된 알케닐 (예를 들어, C_2-C_6 알케닐), 임의로 치환된 헤테로알케닐 (예를 들어, C_2-C_6 헤테로알케닐), 임의로 치환된 알키닐 (예를 들어, C_2-C_6 알키닐), 임의로 치환된 헤테로알키닐 (예를 들어, C_2-C_6 헤테로알키닐), 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다.

[0347] 일 구현예에서, 세포독소는 아마니틴이다.

[0348] 예를 들어, 본원에 기술된 항-CD45 항체 및 이의 항원-결합 단편은 화학식 Ab-Z-L-Am으로 표현된 접합체를 형성

하기 위해 아마톡신 (예를 들어, 화학식 III, IIIA, IIIB, 또는 IIIC의)에 결합될 수 있으며, 상기 식에서 Ab는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편이고, L은 링커이며, Z는 화학적 모이어티이고, Am은 아마톡신이다. 아마톡신 또는 이의 유도체 상의 다수의 위치는 연결 모이어티 L, 및 이에 따라 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 공유 결합시키기 위한 위치로서의 역할을 할 수 있다. 이러한 과정에 유용한 아마톡신 접합체 및 링커의 예시적인 방법은 하기에 기술된다. 본원에 기술된 조성물 및 방법에 따른 항체 또는 항원-결합 단편에 대한 접합에 유용한 예시적인 링커-함유 아마톡신 Am-L-Z는 본원에 언급된 구조식 (I), (IA), (IB), (II), (IIA), 및 (IIB)에 표시되어 있다.

[0349] 일부 구현예에서, 아마톡신-링커 접합체 Am-L-Z는 하기 화학식 (I)로 표시된다:



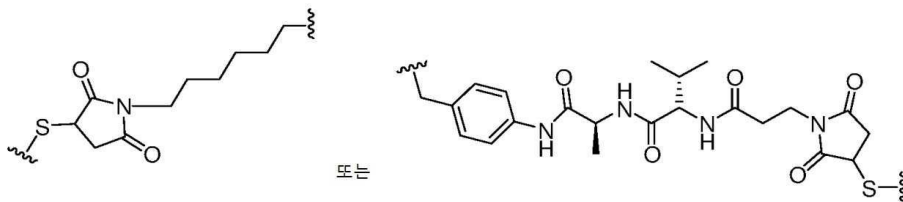
- [0350]
- [0351] 상기 식에서, R₁은 H, OH, OR_A, 또는 OR_C이고;
- [0352] R₂는 H, OH, OR_B, 또는 OR_C이고;
- [0353] R_A 및 R_B는, 존재하는 경우, 이들이 결합되는 산소 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;
- [0354] R₃은 H, R_C, 또는 R_D이고;
- [0355] R₄는 H, OH, OR_C, OR_D, R_C, 또는 R_D이고;
- [0356] R₅는 H, OH, OR_C, OR_D, R_C, 또는 R_D이고;
- [0357] R₆은 H, OH, OR_C, OR_D, R_C, 또는 R_D이고;
- [0358] R₇은 H, OH, OR_C, OR_D, R_C, 또는 R_D이고;
- [0359] R₈은 OH, NH₂, OR_C, OR_D, NHR_C, 또는 NR_CR_D이고;
- [0360] R₉는 H, OH, OR_C, 또는 OR_D이고;
- [0361] X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO₂-이고;
- [0362] R_C는 -L-Z이고;
- [0363] R_D는 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, C₁-C₆ 알킬), 임의로 치환된 헤테로알킬 (예를 들어, C₁-C₆ 헤테로알킬), 임의로 치환된 알케닐 (예를 들어, C₂-C₆ 알케닐), 임의로 치환된 헤테로알케닐 (예를 들어, C₂-C₆ 헤테로알케닐), 임의로 치환된 알키닐 (예를 들어, C₂-C₆ 알키닐), 임의로 치환된 헤테로알키닐 (예를 들어, C₂-C₆ 헤테로알키닐), 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0364] L은 링커, 예컨대 임의로 치환된 알킬렌 (예를 들어, C₁-C₆ 알킬렌), 임의로 치환된 헤테로알킬렌 (C₁-C₆ 헤테로알킬렌), 임의로 치환된 알케닐렌 (예를 들어, C₂-C₆ 알케닐렌), 임의로 치환된 헤테로알케닐렌 (예를 들어, C₂-C₆ 헤테로알케닐렌), 임의로 치환된 알키닐렌 (예를 들어, C₂-C₆ 알키닐렌), 임의로 치환된 헤테로알키닐렌 (예를 들어, C₂-C₆ 헤테로알키닐렌), 임의로 치환된 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 펩타이드, 디펩타이드, -(C=O)-, 디설파이드, 히드라존, 또는 이들의 조합이고;

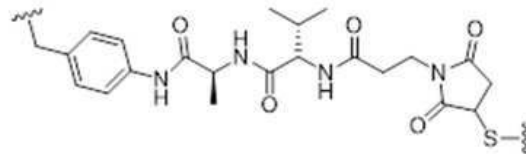
[0365] Z는 표적 항원 (예를 들어, CD45)에 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환기와 L 상에 존재하는 반응성 치환기 간의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티이다.

[0366] 일부 구현예에서, Am은 정확히 하나의 R_C 치환기를 함유한다.

[0367] 일부 구현예에서, L-Z는

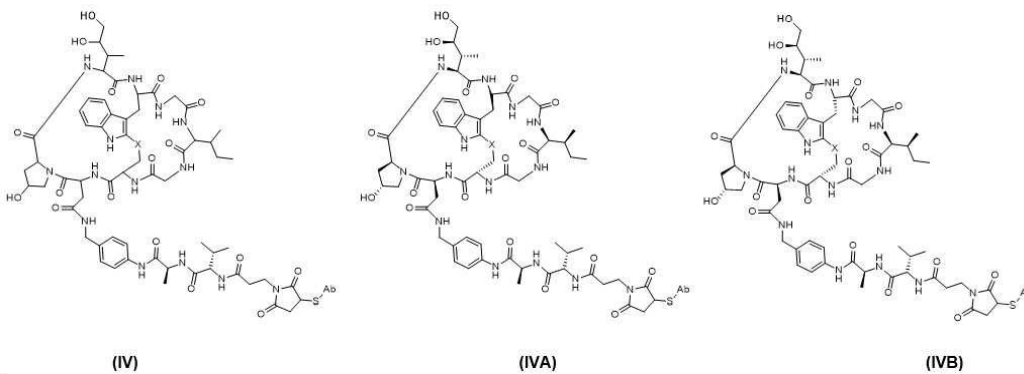


[0368] 이고, 여기서 S는 (예를 들어, 시스테인 잔기의 -SH 기로부터) 표적 항원에 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환기를 나타내는 황 원자이다.



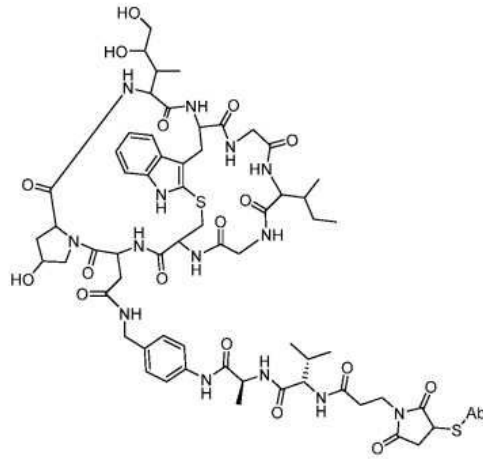
[0369] 일부 구현예에서, L-Z는 이다.

[0370] 일부 구현예에서, 접합체 Am-L-Z-Ab는 화학식 IV, IVA, 또는 IVB 중 하나로 표시된다:



[0371] 여기서 X는 S, SO 또는 SO₂이고, Ab는 Ab 부착 지점을 나타내기 위해 표시된다.

[0372]

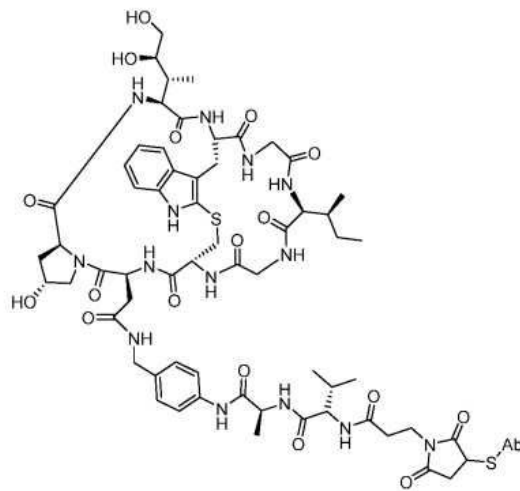


[0373]

일부 구현예에서, Am-L-Z-Ab는

이고, 여기서 Ab는 Ab 부착 지점

을 나타내기 위해 표시된다.

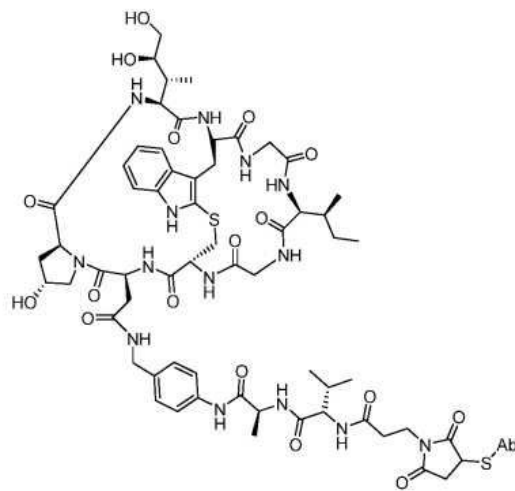


[0374]

일부 구현예에서, Am-L-Z-Ab는

이고, 여기서 Ab는 Ab 부착 지점

을 나타내기 위해 표시된다.

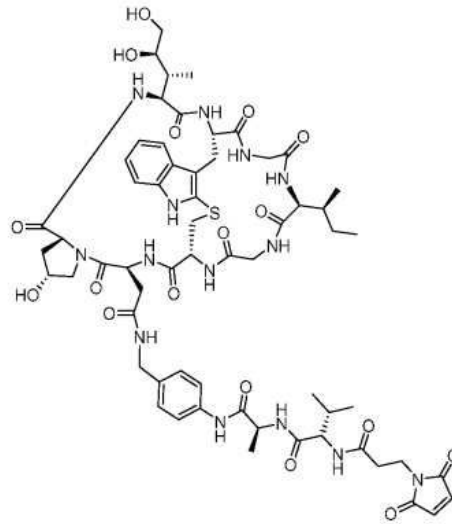


[0375]

일부 구현예에서, Am-L-Z-Ab는

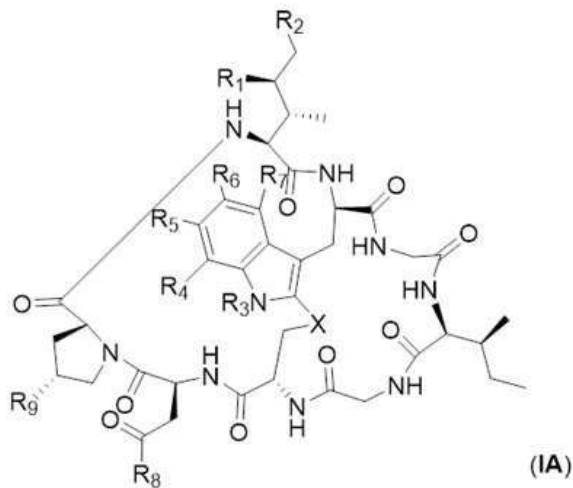
이고, 여기서 Ab는 Ab 부착 지

점을 나타내기 위해 표시된다.



[0376] 일부 구현예에서, Am-L-Z-Ab 전구체, Am-L-Z'는 이고, 여기서 말레 이미드는 항체의 시스테인에서 발견되는 티올 기와 반응한다.

[0377] 일부 구현예에서, Am-L-Z는 하기 화학식 (IA)로 표시된다:



- [0378]
- [0379] 상기 식에서, R_1 은 H, OH, OR_A , 또는 OR_C 이고;
- [0380] R_2 는 H, OH, OR_B , 또는 OR_C 이고;
- [0381] R_A 및 R_B 는, 존재하는 경우, 이들이 결합되는 산소 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;
- [0382] R_3 은 H, R_C , 또는 R_D 이고;
- [0383] R_4 는 H, OH, OR_C , OR_D , R_C , 또는 R_D 이고;
- [0384] R_5 는 H, OH, OR_C , OR_D , R_C , 또는 R_D 이고;
- [0385] R_6 은 H, OH, OR_C , OR_D , R_C , 또는 R_D 이고;
- [0386] R_7 은 H, OH, OR_C , OR_D , R_C , 또는 R_D 이고;
- [0387] R_8 은 OH, NH_2 , OR_C , OR_D , NHR_C , 또는 $NR_C R_D$ 이고;
- [0388] R_9 는 H, OH, OR_C , 또는 OR_D 이고;

[0389] X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO₂-이고;

[0390] R_C는 -L-Z이고;

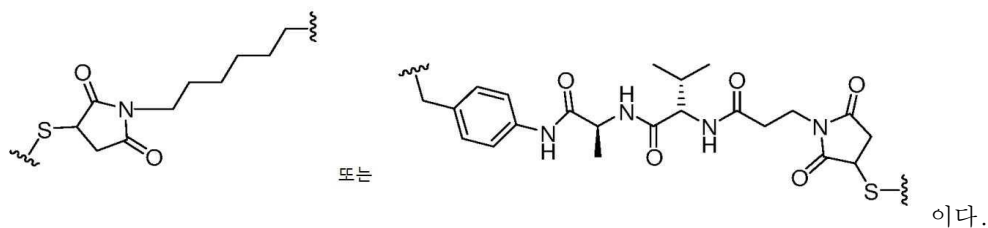
[0391] R_D는 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, C₁-C₆ 알킬), 임의로 치환된 헤테로알킬 (예를 들어, C₁-C₆ 헤테로알킬), 임의로 치환된 알케닐 (예를 들어, C₂-C₆ 알케닐), 임의로 치환된 헤테로알케닐 (예를 들어, C₂-C₆ 헤테로알케닐), 임의로 치환된 알키닐 (예를 들어, C₂-C₆ 알키닐), 임의로 치환된 헤테로알키닐 (예를 들어, C₂-C₆ 헤테로알키닐), 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0392] L은 링커, 예컨대 임의로 치환된 알킬렌 (예를 들어, C₁-C₆ 알킬렌), 임의로 치환된 헤테로알킬렌 (C₁-C₆ 헤테로알킬렌), 임의로 치환된 알케닐렌 (예를 들어, C₂-C₆ 알케닐렌), 임의로 치환된 헤테로알케닐렌 (예를 들어, C₂-C₆ 헤테로알케닐렌), 임의로 치환된 알키닐렌 (예를 들어, C₂-C₆ 알키닐렌), 임의로 치환된 헤테로알키닐렌 (예를 들어, C₂-C₆ 헤테로알키닐렌), 임의로 치환된 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 펩타이드, 디펩타이드, -(C=O)-, 디설파이드, 히드라존, 또는 이들의 조합이고;

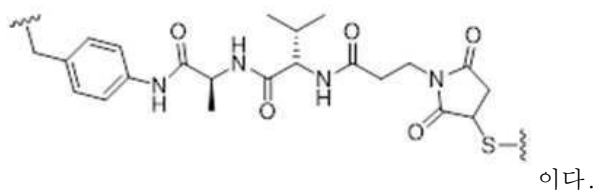
[0393] Z는 CD45에 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환기와 L 상에 존재하는 반응성 치환기 간의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티이고;

[0394] 여기서 Am은 정확히 하나의 R_C 치환기를 함유한다.

[0395] 일부 구현예에서, L-Z는

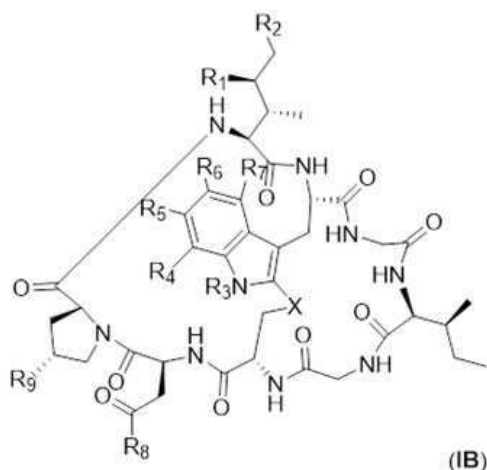


[0396]



[0397] 일부 구현예에서, L-Z는

[0398] 일부 구현예에서, Am-L-Z는 하기 화학식 (IB)로 표시된다:



[0399]

[0400] 상기 식에서, R₁은 H, OH, OR_A, 또는 OR_C이고;

[0401] R₂는 H, OH, OR_B, 또는 OR_C이고;

[0402] R_A 및 R_B는, 존재하는 경우, 이들이 결합되는 산소 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0403] R₃은 H, R_C, 또는 R_D이고;

[0404] R₄는 H, OH, OR_C, OR_D, R_C, 또는 R_D이고;

[0405] R₅는 H, OH, OR_C, OR_D, R_C, 또는 R_D이고;

[0406] R₆은 H, OH, OR_C, OR_D, R_C, 또는 R_D;

[0407] R₇은 H, OH, OR_C, OR_D, R_C, 또는 R_D;

[0408] R₈은 OH, NH₂, OR_C, OR_D, NHR_C, 또는 NR_CR_D;

[0409] R₉는 H, OH, OR_C, 또는 OR_D;

[0410] X는 -S-, -S(O)-, 또는 -SO₂-;

[0411] R_C는 -L-Z이고;

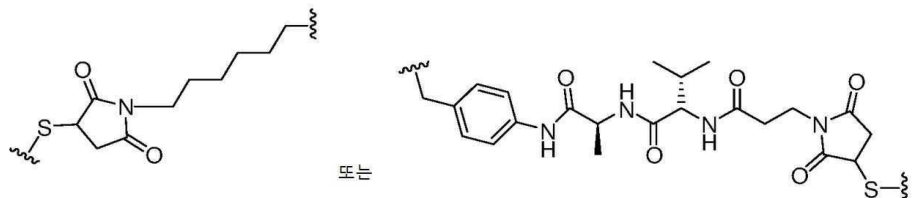
[0412] R_D는 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, C₁-C₆ 알킬), 임의로 치환된 헤테로알킬 (예를 들어, C₁-C₆ 헤테로알킬), 임의로 치환된 알케닐 (예를 들어, C₂-C₆ 알케닐), 임의로 치환된 헤테로알케닐 (예를 들어, C₂-C₆ 헤테로알케닐), 임의로 치환된 알키닐 (예를 들어, C₂-C₆ 알키닐), 임의로 치환된 헤테로알키닐 (예를 들어, C₂-C₆ 헤테로알키닐), 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0413] L은 링커, 예컨대 임의로 치환된 알킬렌 (예를 들어, C₁-C₆ 알킬렌), 임의로 치환된 헤테로알킬렌 (C₁-C₆ 헤테로알킬렌), 임의로 치환된 알케닐렌 (예를 들어, C₂-C₆ 알케닐렌), 임의로 치환된 헤테로알케닐렌 (예를 들어, C₂-C₆ 헤테로알케닐렌), 임의로 치환된 알키닐렌 (예를 들어, C₂-C₆ 알키닐렌), 임의로 치환된 헤테로알키닐렌 (예를 들어, C₂-C₆ 헤테로알키닐렌), 임의로 치환된 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 아릴렌, 임의로 치환된 헤테로아릴렌, 펩타이드, 디펩타이드, -(C=O)-, 디설파이드, 히드라존, 또는 이들의 조합이고;

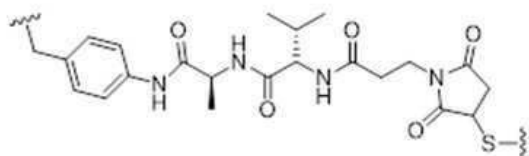
[0414] Z는 CD45에 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환기와 L 상에 존재하는 반응성 치환기 간의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티이고;

[0415] 여기서 Am은 정확히 하나의 R_C 치환기를 함유한다.

[0416] 일부 구현예에서, L-Z는

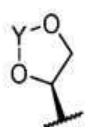


[0417] 이다.



[0418] 일부 구현예에서, L-Z는 이다.

[0419] 일부 구현예에서, R_A 및 R_B는 존재하는 경우, 이들이 결합되는 산소 원자와 함께 조합되어 하기 화학식의 5원 헤테로사이클로알킬 기를 형성한다:



[0420] .

[0421] 상기 식에서, Y는 $-(C=O)-$, $-(C=S)-$, $-(C=NR_E)-$, 또는 $-(CR_E R_{E'})-$ 이고;

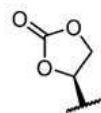
[0422] R_E 및 R_{E'}는 각각 독립적으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬렌-R_C, 임의로 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬렌-R_C, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알케닐렌-R_C, 임의로 치환된 C₂-C₆ 헤테로알케닐렌-R_C, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알키닐렌-R_C, 임의로 치환된 C₂-C₆ 헤테로알키닐렌-R_C, 임의로 치환된 사이클로알킬렌-R_C, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬렌-R_C, 임의로 치환된 아릴렌-R_C, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌-R_C이다.

[0423] 일부 구현예에서, Am-L-Z는 화학식 (IA) 또는 화학식 (IB)로 표시되며,

[0424] 상기 식에서, R₁은 H, OH, OR_A, 또는 OR_C이고;

[0425] R₂는 H, OH, OR_B, 또는 OR_C이고;

[0426] R_A 및 R_B는 존재하는 경우, 이들이 결합되는 산소 원자와 함께 조합되어



[0427] R₃은 H 또는 R_C이고;

[0428] R₄는 H, OH, OR_C, OR_D, R_C, 또는 R_D이고;

[0429] R₅는 H, OH, OR_C, OR_D, R_C, 또는 R_D이고;

[0430] R₆은 H, OH, OR_C, OR_D, R_C, 또는 R_D이고;

[0431] R₇은 H, OH, OR_C, OR_D, R_C, 또는 R_D이고;

[0432] R_8 은 OH, NH_2 , OR_C , 또는 NHR_C 이고;

[0433] R_9 는 H 또는 OH이고;

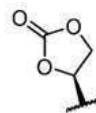
[0434] X는 $-S-$, $-S(O)-$, 또는 $-SO_2-$ 이고;

[0435] 여기서 R_C 및 R_D 는 각각 상기 정의된 바와 같다.

[0436] 일부 구현예에서, Am-L-Z는 화학식 (IA) 또는 화학식 (IB)로 표시되고,

[0437] 상기 식에서, R_1 은 H, OH, OR_A , 또는 OR_C 이고;

[0438] R_2 는 H, OH, OR_B , 또는 OR_C 이고;

[0439] R_A 및 R_B 는 존재하는 경우, 이들이 결합되는 산소 원자와 함께 조합되어 를 형성하고;

[0440] R_3 은 H 또는 R_C 이고;

[0441] R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 H, OH, OR_C , R_C , 또는 OR_D 이고;

[0442] R_6 및 R_7 은 각각 H이고;

[0443] R_8 은 OH, NH_2 , OR_C , 또는 NHR_C 이고;

[0444] R_9 는 H 또는 OH이고;

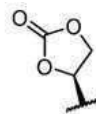
[0445] X는 $-S-$, $-S(O)-$, 또는 $-SO_2-$ 이고;

[0446] 여기서 R_C 는 상기 정의된 바와 같다.

[0447] 일부 구현예에서, Am-L-Z는 화학식 (IA) 또는 화학식 (IB)로 표시되고,

[0448] 상기 식에서, R_1 는 H, OH, 또는 OR_A 이고;

[0449] R_2 는 H, OH, 또는 OR_B 이고;

[0450] R_A 및 R_B 는 존재하는 경우, 이들이 결합되는 산소 원자와 함께 조합되어 를 형성하고;

[0451] R_3 , R_4 , R_6 , 및 R_7 은 각각 H이고;

[0452] R_5 는 OR_C 이고;

[0453] R_8 은 OH 또는 NH_2 이고;

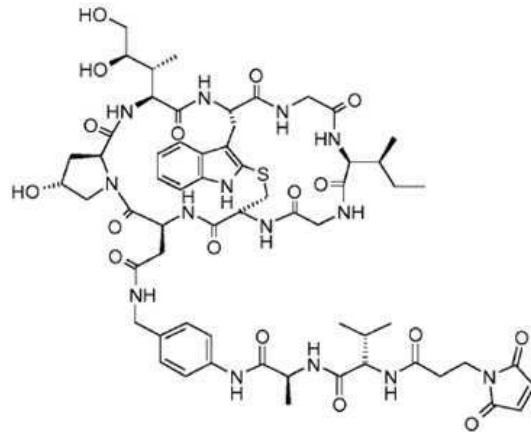
[0454] R_9 는 H 또는 OH이고;

[0455] X는 $-S-$, $-S(O)-$, 또는 $-SO_2-$ 이고;

[0456] 여기서 R_C 는 상기 정의된 바와 같다. 이러한 아마톡신 접합체는 예를 들어 미국 특허 출원 공개 제2016/0002298호에 기술되어 있으며, 이의 개시내용은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0457] 일부 구현예에서, Am-L-Z는 화학식 (IA) 또는 화학식 (IB)로 표시되고,

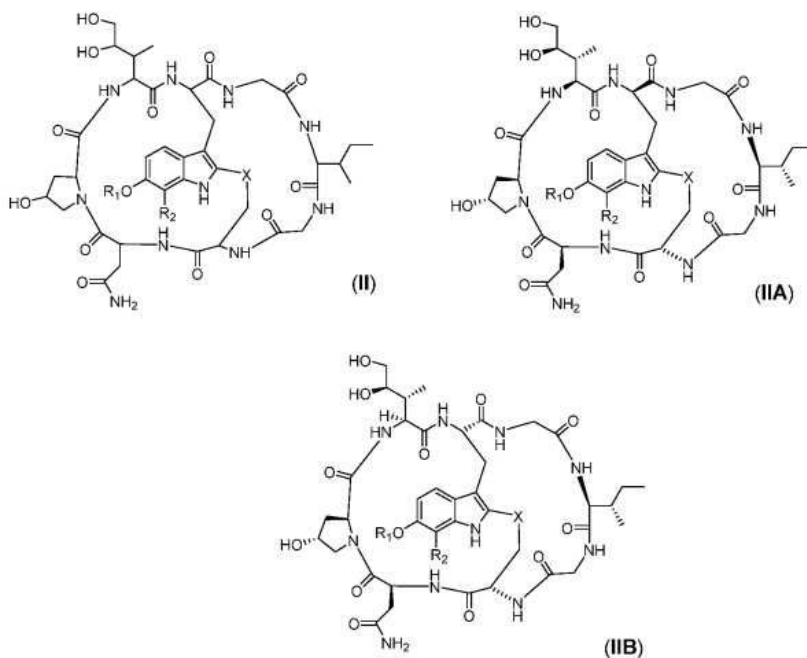
- [0458] 상기 식에서, R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 H 또는 OH이고;
- [0459] R_3 은 R_C 이고;
- [0460] R_4 , R_6 , 및 R_7 은 각각 H이고;
- [0461] R_5 는 H, OH, 또는 OC_1-C_6 알킬이고;
- [0462] R_8 은 OH 또는 NH_2 이고;
- [0463] R_9 는 H 또는 OH이고;
- [0464] X는 $-S-$, $-S(O)-$, 또는 $-SO_2-$ 이고;
- [0465] 여기서 R_C 는 상기 정의된 바와 같다. 이러한 아마톡신 접합체는 예를 들어 미국 특허 출원 공개 제2014/0294865호에 기술되어 있으며, 이의 개시내용은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.
- [0466] 일부 구현예에서, Am-L-Z는 화학식 (IA) 또는 화학식 (IB)로 표시되고,
- [0467] 상기 식에서, R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 H 또는 OH이고;
- [0468] R_3 , R_6 , 및 R_7 은 각각 H이고;
- [0469] R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 H, OH, OR_C , 또는 R_C 이고;
- [0470] R_8 은 OH 또는 NH_2 이고;
- [0471] R_9 는 H 또는 OH이고;
- [0472] X는 $-S-$, $-S(O)-$, 또는 $-SO_2-$ 이고;
- [0473] 여기서 R_C 는 상기 정의된 바와 같다. 이러한 아마톡신 접합체는 예를 들어 미국 특허 출원 공개 제2015/0218220호에 기술되어 있으며, 이의 개시내용은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.
- [0474] 일부 구현예에서, Am-L-Z는 화학식 (IA) 또는 화학식 (IB)로 표시되고,
- [0475] 상기 식에서, R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 H 또는 OH이고;
- [0476] R_3 , R_6 , 및 R_7 은 각각 H이고;
- [0477] R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 H 또는 OH이고;
- [0478] R_8 은 OH, NH_2 , OR_C , 또는 NHR_C 이고;
- [0479] R_9 는 H 또는 OH이고;
- [0480] X는 $-S-$, $-S(O)-$, 또는 $-SO_2-$ 이고;
- [0481] 여기서 R_C 는 상기 정의된 바와 같다. 이러한 아마톡신 접합체는 예를 들어 미국 특허 제9,233,173호 및 제9,399,681호 뿐만 아니라 US 2016/0089450호에 기술되어 있으며, 이들 각각의 개시내용은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.



[0482] 일부 구현예에서, Am-L-Z'는 이다.

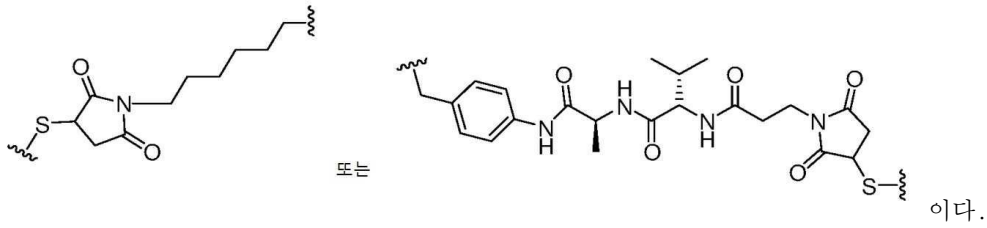
[0483] 본원에 기술된 조성물 및 방법에 따라, 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로의 접합에 사용될 수 있는 추가적인 아마톡신은 예를 들어 WO 2016/142049호; WO 2016/071856 호; WO 2017/149077 호; WO 2018/115466 호; 및 WO 2017/046658호에 기술되어 있으며, 이들 각각의 개시내용은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0484] 일부 구현예에서, Am-L-Z는 하기 화학식 (II), 화학식 (IIA), 또는 화학식 (IIB)로 표시된다:



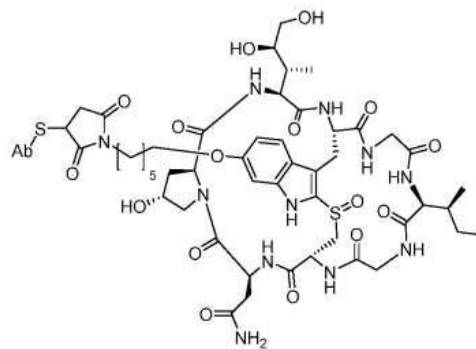
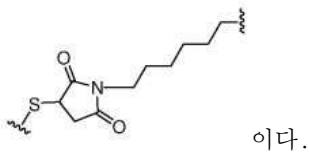
[0485]

[0486] 상기 식에서, X는 S, SO, 또는 SO₂이고; R₁은 H, 또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환기와 링커 상에 존재하는 반응성 치환기 Z' 간의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티 Z를 통해 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 공유 결합된 링커이고; R₂는 H, 또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환기와 링커 상에 존재하는 반응성 치환기 Z' 간의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티 Z를 통해 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 공유 결합된 링커이고; 여기서 R₁이 H일 때, R₂는 링커이고, R₂가 H일 때, R₁은 링커이다. 일부 구현예에서, R₁은 링커이고 R₂는 H이고, 링커 및 화학적 모이어티는 L-Z로서 함께,

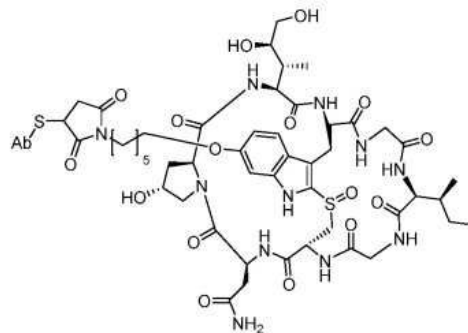


[0487] 일부 구현예에서, L-Z는 이다.

[0488] 일부 구현예에서, R₁은 링커이고, R₂는 H이고, 링커 및 화학적 모이어티는 L-Z로서 함께,

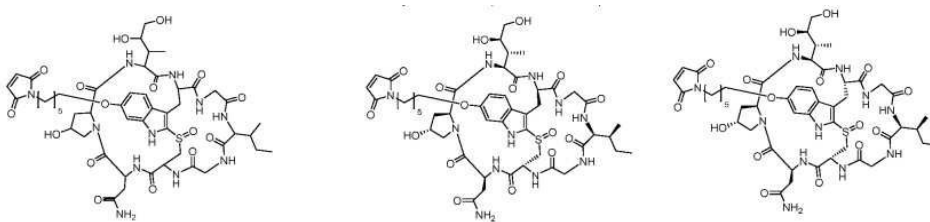


[0489] 일 구현예에서, Am-L-Z-Ab는 이다.



[0490] 일 구현예에서, Am-L-Z-Ab는 이다.

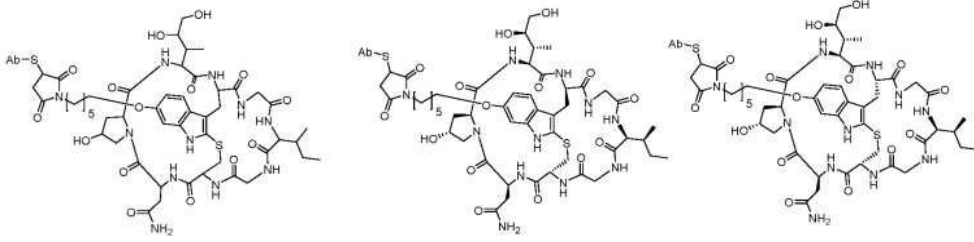
[0491] 일부 구현예에서, Am-L-Z-Ab 전구체 (극, Am-L-Z')는 하기 중 하나이다:



[0492] ;

[0493] 상기 식에서, 말레이미드는 항체의 시스테인에서 발견되는 티올 기와 반응한다.

[0494] 일부 구현예에서, Am-L-Z-Ab는 하기 중 하나이다:



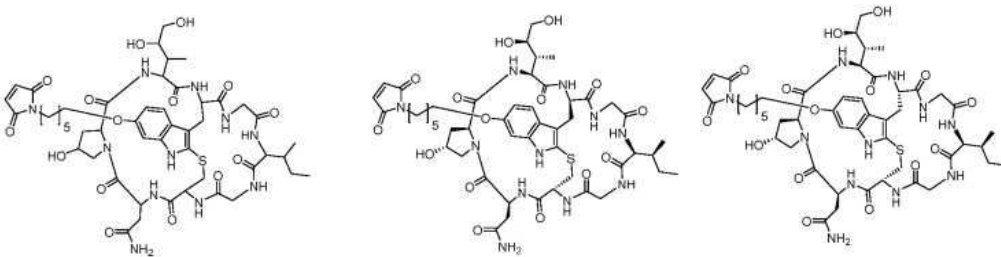
[0495]

[0496]

일 구현예에서, Am-L-Z-Ab는 이다.

[0497]

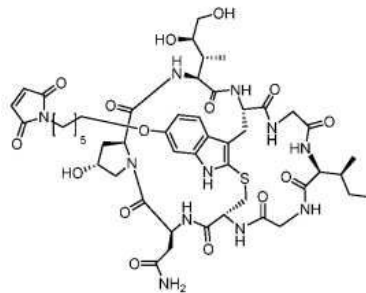
일부 구현예에서, Am-L-Z-Ab 전구체 (즉, Am-L-Z')는 하기 중 하나이다:



[0498]

[0499]

상기 식에서, 말레이미드는 항체의 시스테인에서 발견되는 티올 기와 반응한다. 이러한 아마톡신-링커 접합체 및 아마톡신-링커 접합체를 포함하는 ADC는 예를 들어 국제 특허 출원 공개 제W02020/216947호에 개시되어 있으며, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.



[0500]

일부 구현예에서, Am-L-Z-Ab 전구체 (즉, Am-L-Z')는 이다.

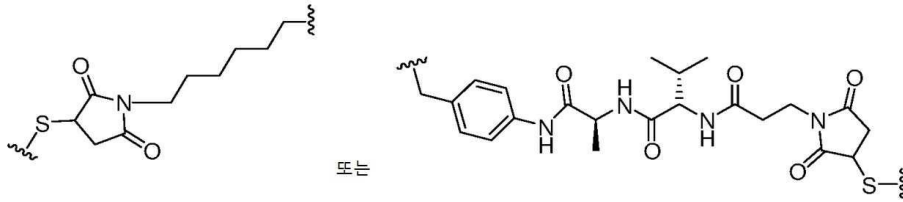
[0501]

일부 구현예에서, 세포독소는 α -아마니틴이다. 일부 구현예에서, α -아마니틴은 링커 L을 통해 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 부착된다. 일부 구현예에서, α -아마니틴은 화학식 **III**의 화합물이다. 링커 L은 화학식 **I**, **IA**, **IB**, **II**, **IIA**, 또는 **IIB**의 α -아마니틴-링커 접합체를 제공하기 위해 여러 가능한 위치 중 어느 하나 (예를 들어, R^1-R^9 중 어느 하나)에서 화학식 **III**의 α -아마니틴에 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 파라-아미노벤질 기 (PAB)를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 $-(C(=O)(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서 n은 1 내지 6의 정수이다.

[0502]

일부 구현예에서, 링커는 $-(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서 n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구현예에서, 링커

는 -PAB-Cit-Val-((C=O)(CH₂)_n)-이다. 일부 구현예에서, 링커는 -PAB-Ala-Val-((C=O)(CH₂)_n)-이다. 일부 구현예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서,



[0503]

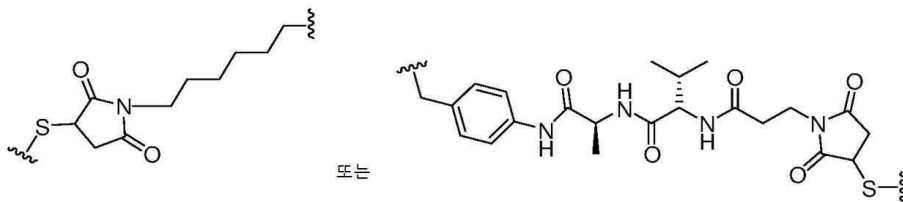
이다.

[0504]

일부 구현예에서, 세포독소는 β-아마니틴이다. 일부 구현예에서, β-아마니틴은 링커 L을 통해 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 부착된다. 일부 구현예에서, β-아마니틴은 화학식 III의 화합물이다. 링커 L은 화학식 I, IA, IB, II, IIA, 또는 IIB의 β-아마니틴-링커 접합체를 제공하기 위해 여러 가능한 위치 중 어느 하나 (예를 들어, R¹-R⁹ 중 어느 하나)에서 화학식 III의 β-아마니틴에 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 파라-아미노벤질 기 (PAB)를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 -(C=O)(CH₂)_n- 단위를 포함하며, 여기서 n은 1 내지 6의 정수이다.

[0505]

일부 구현예에서, 링커는 -(CH₂)_n- 단위를 포함하며, 여기서 n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구현예에서, 링커는 -PAB-Cit-Val-((C=O)(CH₂)_n)-이다. 일부 구현예에서, 링커는 -PAB-Ala-Val-((C=O)(CH₂)_n)-이다. 일부 구현예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서,



[0506]

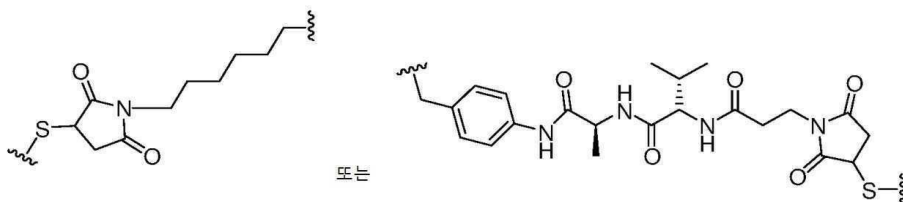
이다.

[0507]

일부 구현예에서, 세포독소는 γ-아마니틴이다. 일부 구현예에서, γ-아마니틴은 링커 L을 통해 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 부착된다. 일부 구현예에서, γ-아마니틴은 화학식 III의 화합물이다. 링커 L은 화학식 I, IA, IB, II, IIA, 또는 IIB의 γ-아마니틴-링커 접합체를 제공하기 위해 여러 가능한 위치 중 어느 하나 (예를 들어, R¹-R⁹ 중 어느 하나)에서 화학식 III의 γ-아마니틴에 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 파라-아미노벤질 기 (PAB)를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 -(C=O)(CH₂)_n- 단위를 포함하며, 여기서 n은 1 내지 6의 정수이다.

[0508]

일부 구현예에서, 링커는 -(CH₂)_n- 단위를 포함하며, 여기서 n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구현예에서, 링커는 -PAB-Cit-Val-((C=O)(CH₂)_n)-이다. 일부 구현예에서, 링커는 -PAB-Ala-Val-((C=O)(CH₂)_n)-이다. 일부 구현예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서,



[0509]

이다.

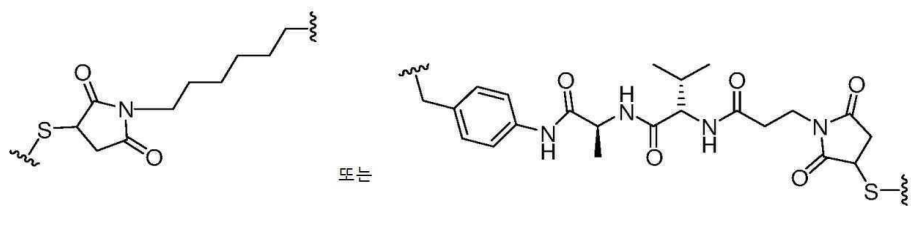
[0510]

일부 구현예에서, 세포독소는 ε-아마니틴이다. 일부 구현예에서, ε-아마니틴은 링커 L을 통해 항-CD45 항체,

또는 이의 항원-결합 단편에 부착된다. 일부 구현예에서, ϵ -아마니틴은 화학식 **III**의 화합물이다. 링커 L은 화학식 **I**, **IA**, **IB**, **II**, **IIA**, 또는 **IIB**의 ϵ -아마니틴-링커 접합체를 제공하기 위해 여러 가능한 위치 중 어느 하나 (예를 들어, R^1 - R^9 중 어느 하나)에서 화학식 **III**의 ϵ -아마니틴에 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 파라-아미노벤질 기 (PAB)를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 $-(C(=O)(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서 n은 1 내지 6의 정수이다.

[0511]

일부 구현예에서, 링커는 $-(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서 n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구현예에서, 링커는 $-PAB-Cit-Val-(C(=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구현예에서, 링커는 $-PAB-Ala-Val-(C(=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구현예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서,



[0512]

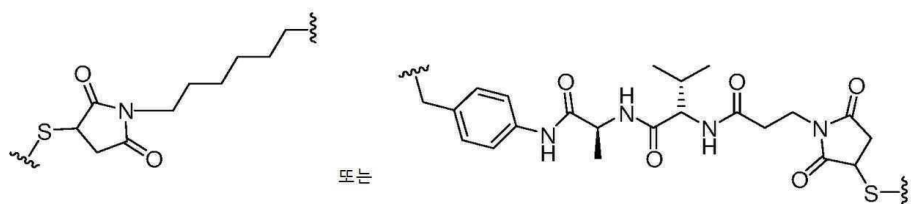
이다.

[0513]

일부 구현예에서, 세포독소는 아마닌이다. 일부 구현예에서, 아마닌은 링커 L을 통해 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 부착된다. 일부 구현예에서, 아마닌은 화학식 **III**의 화합물이다. 링커 L은 화학식 **I**, **IA**, **IB**, **II**, **IIA**, 또는 **IIB**의 아마닌-링커 접합체를 제공하기 위해 여러 가능한 위치 중 어느 하나 (예를 들어, R^1 - R^9 중 어느 하나)에서 화학식 **III**의 아마닌에 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 파라-아미노벤질 기 (PAB)를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 $-(C(=O)(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서 n은 1 내지 6의 정수이다.

[0514]

일부 구현예에서, 링커는 $-(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서 n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구현예에서, 링커는 $-PAB-Cit-Val-(C(=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구현예에서, 링커는 $-PAB-Ala-Val-(C(=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구현예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서,



[0515]

이다.

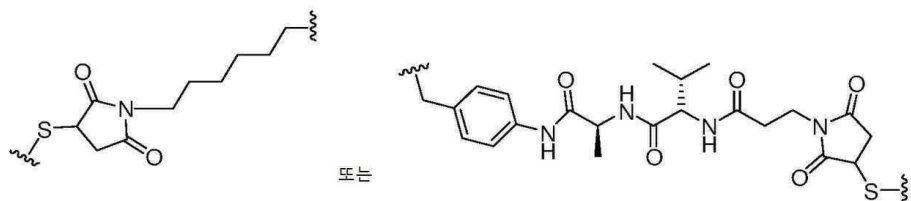
[0516]

일부 구현예에서, 세포독소는 아마닌아미드이다. 일부 구현예에서, 아마닌아미드는 링커 L을 통해 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 부착된다. 일부 구현예에서, 아마닌아미드는 화학식 **III**의 화합물이다. 링커 L은 화학식 **I**, **IA**, **IB**, **II**, **IIA**, 또는 **IIB**의 아마닌아미드-링커 접합체를 제공하기 위해 여러 가능한 위치 중 어느 하나 (예를 들어, R^1 - R^9 중 어느 하나)에서 화학식 **III**의 아마닌아미드에 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 파라-아미노벤질 기 (PAB)를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 $-(C(=O)(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서 n은 1 내지 6의 정수이다.

[0517]

일부 구현예에서, 링커는 $-(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서 n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구현예에서, 링커

는 -PAB-Cit-Val-((C=O)(CH₂)_n)-이다. 일부 구현예에서, 링커는 -PAB-Ala-Val-((C=O)(CH₂)_n)-이다. 일부 구현예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서,



[0518]

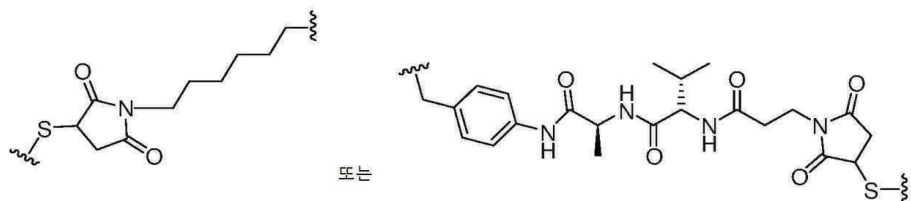
이다.

[0519]

일부 구현예에서, 세포독소는 아마놀린이다. 일부 구현예에서, 아마놀린은 링커 L을 통해 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 부착된다. 일부 구현예에서, 아마놀린은 화학식 III의 화합물이다. 링커 L은 화학식 I, IA, IB, II, IIA, 또는 IIB의 아마놀린-링커 접합체를 제공하기 위해 여러 가능한 위치 중 어느 하나 (예를 들어, R¹-R⁹ 중 어느 하나)에서 화학식 III의 아마놀린에 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 파라-아미노벤질 기 (PAB)를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 -((C=O)(CH₂)_n)- 단위를 포함하며, 여기서 n은 1 내지 6의 정수이다.

[0520]

일부 구현예에서, 링커는 -(CH₂)_n- 단위를 포함하며, 여기서 n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구현예에서, 링커는 -PAB-Cit-Val-((C=O)(CH₂)_n)-이다. 일부 구현예에서, 링커는 -PAB-Ala-Val-((C=O)(CH₂)_n)-이다. 일부 구현예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서,



[0521]

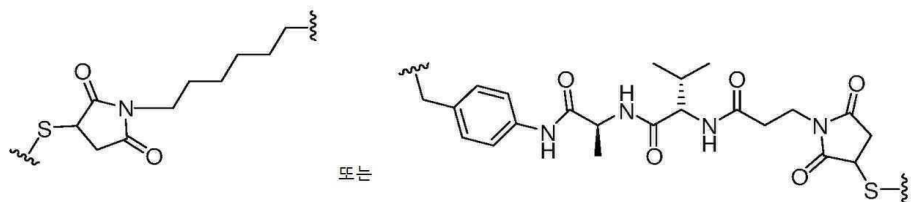
이다.

[0522]

일부 구현예에서, 세포독소는 아마놀린산이다. 일부 구현예에서, 아마놀린산은 링커 L을 통해 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 부착된다. 아마놀린산은 화학식 III의 화합물이다. 링커 L은 화학식 I, IA, IB, II, IIA, 또는 IIB의 아마놀린산-링커 접합체를 제공하기 위해 여러 가능한 위치 중 어느 하나 (예를 들어, R¹-R⁹ 중 어느 하나)에서 화학식 III의 아마놀린산에 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 파라-아미노벤질 기 (PAB)를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 -((C=O)(CH₂)_n)- 단위를 포함하며, 여기서 n은 1 내지 6의 정수이다.

[0523]

일부 구현예에서, 링커는 -(CH₂)_n- 단위를 포함하며, 여기서 n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구현예에서, 링커는 -PAB-Cit-Val-((C=O)(CH₂)_n)-이다. 일부 구현예에서, 링커는 -PAB-Ala-Val-((C=O)(CH₂)_n)-이다. 일부 구현예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서,



[0524]

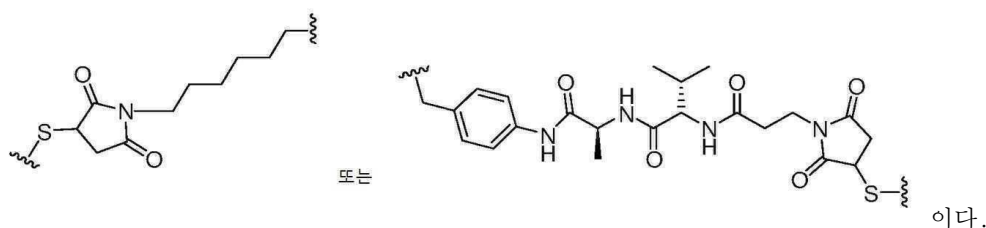
이다.

[0525]

일부 구현예에서, 세포독소는 프로아마놀린이다. 일부 구현예에서, 프로아마놀린은 링커 L을 통해 항-CD45

항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 부착된다. 일부 구현예에서, 프로아마눌린 화학식 III의 화합물이다. 링커 L은 화학식 I, IA, IB, II, IIA, 또는 IIB의 프로아마눌린-링커 접합체를 제공하기 위해 여러 가능한 위치 중 어느 하나 (예를 들어, R¹-R⁹ 중 어느 하나)에서 화학식 III의 프로아마눌린에 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 파라-아미노벤질 기 (PAB)를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 $-(C=O)(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서 n은 1 내지 6의 정수이다.

[0526] 일부 구현예에서, 링커는 $-(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서 n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구현예에서, 링커는 $-PAB-Cit-Val-(C=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구현예에서, 링커는 $-PAB-Ala-Val-(C=O)(CH_2)_n-$ 이다. 일부 구현예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서,



[0527]

[0528] 아마톡신을 제조하는 합성 방법은 미국 특허 제9,676,702호에 기술되어 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

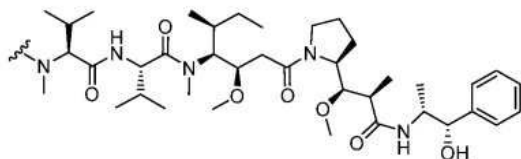
[0529] 본원에 기술된 조성물 및 방법과 사용하기 위한 항체, 및 항원-결합 단편은 당업계에 공지되거나 본원에 기술된 접합 기술을 사용하여 아마톡신, 예컨대 α -아마니틴 또는 이의 변이체에 접합될 수 있다. 예를 들어, 표적 항원 (예를 들어, CD45)을 인식하고 결합하는 항체, 및 이의 항원-결합 단편은 US 2015/0218220호에 기술된 바와 같은 아마톡신, 예컨대 α -아마니틴 또는 이의 변이체에 접합될 수 있으며, 이러한 문헌의 개시내용은 예를 들어, 아마톡신, 예컨대 α -아마니틴 및 이의 변이체뿐만 아니라 공유 접합에 사용될 수 있는 공유 링커에 관한 것으로 본원에 참조로 포함된다.

[0530] 오리스타틴

[0531] 본원에 기술된 항-CD45 항체 및 이의 항원-결합 단편은 오리스타틴인 세포독소에 접합될 수 있다 (미국 특허 제5,635,483호; 제5,780,588호). 오리스타틴은 미세소관 역학, GTP 가수분해, 및 핵 및 세포 분열을 방해하는 항-유사분열제이고 (Woyke et al (2001) Antimicrob. Agents and Chemother. 45(12):3580-3584), 항암 (미국 특허 제5,663,149호) 및 항진균 활성 (Pettit et al (1998) Antimicrob. Agents Chemother. 42:2961-2965)을 갖는다. (미국 특허 제5,635,483호; 제5,780,588호). 오리스타틴 약물 모이어티는 펩타이드 약물 모이어티의 N (아미노) 또는 C (카르복실) 말단을 통해 항체에 부착될 수 있다 (WO 02/088172호).

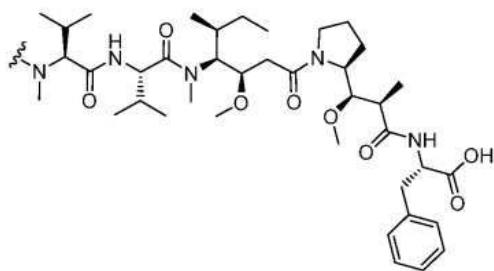
[0532] 예시적인 오리스타틴 구현예는 Senter et al, Proceedings of the American Association for Cancer Research, Volume 45, Abstract Number 623, presented Mar. 28, 2004에 개시된, N-말단 연결된 모노메틸오리스타틴 약물 모이어티 DE 및 DF를 포함하며, 이러한 문헌의 개시내용은 그 전체 내용이 명백하게 참조로 포함된다.

[0533] 예시적인 오리스타틴 구현예는 MMAE이며, 여기서 물결선은 항체-링커 접합체 (본원에 기술된 바와 같이 -L-Z-Ab 또는 -L-Z')의 링커에 대한 공유 부착 지점을 나타낸다:



[0534]

[0535] 다른 예시적인 오리스타틴 구현예는 MMAF이며, 여기서 물결선은 US 2005/0238649호에 개시된 바와 같은 항체-링커 접합체 (본원에 기술된 바와 같이 -L-Z-Ab 또는 -L-Z')의 링커에 대한 공유 부착 지점을 나타낸다:



[0536]

[0537]

오리스타틴은 미국 특허 제5,635,483호 미국 특허 제5,780,588호; Pettit et al (1989) J. Am. Chem. Soc. 111:5463-5465; Pettit et al (1998) Anti-Cancer Drug Design 13:243-277; Pettit, G. R., et al. Synthesis, 1996, 719-725; Pettit et al (1996) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 15:859-863; 및 Doronina (2003) Nat. Biotechnol. 21(7):778-784의 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0538]

메이탄시노이드

[0539]

본원에 기술된 항-CD45 항체 및 이의 항원-결합 단편은 미세소관 결합제인 세포독소에 접합될 수 있다. 일부 구현예에서, 미세소관 결합제는 메이탄신, 메이탄시노이드 또는 메이탄시노이드 유사체이다. 메이탄시노이드는 미세소관에 결합하고 튜블린 중합을 억제함으로써 작용하는 유사분열 억제제이다. 메이탄신은 동아프리카 관목 메이테누스 세라타 (east African shrub Maytenus serrate)로부터 최초로 단리되었다 (미국 특허 제3,896,111호). 후속적으로, 특정 미생물이 또한 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄시놀 및 C-3 메이탄시놀 에스테르를 생성한다는 것을 발견하였다 (미국 특허 제4,151,042호). 합성 메이탄시놀 및 이의 유도체 및 유사체는 예를 들어 미국 특허 제4,137,230호; 제4,248,870호; 제4,256,746호; 제4,260,608호; 제4,265,814호; 제4,294,757호; 제4,307,016호; 제4,308,268호; 제4,308,269호; 제4,309,428호; 제4,313,946호; 제4,315,929호; 제4,317,821호; 제4,322,348호; 제4,331,598호; 제4,361,650호; 4,364,866; 4,424,219; 제4,450,254호; 제4,362,663호; 및 제4,371,533호에 개시되어 있다. 메이탄시노이드 약물 모이어티는 이들이 (i) 발효 또는 화학적 변형, 발효 산물의 유도체화에 의해 제조하기 위해 비교적 접근 가능하고, (ii) 비-디설파이드 링커를 통한 항체로의 접합에 적합한 작용기로서의 유도체화를 가능하게 하고, (iii) 혈장에서 안정하고, (iv) 다양한 종양 세포주에 대해 효과적인 이기 때문에 항체 약물 접합체에서 매력적인 약물 모이어티이다.

[0540]

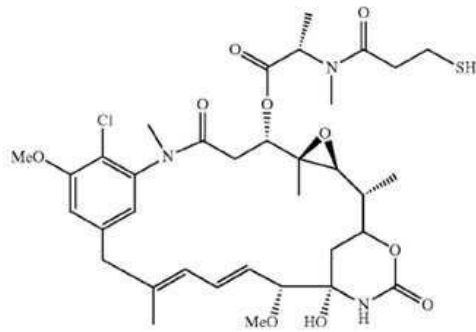
적합한 메이탄시노이드의 예는 메이탄시놀, 합성 메이탄시놀, 메이탄시놀 유사체 및 유도체의 에스테르를 포함한다. 본원에는 메이탄시노이드, 메이탄시놀, 및 메이탄시놀 유사체, 및 유도체와 같이 미세소관 형성을 억제하고 포유동물 세포에 대해 매우 독성인 임의의 세포독소가 포함된다.

[0541]

적합한 메이탄시놀 에스테르의 예는 변형된 방향족 고리를 갖는 것 및 다른 위치에서 변형을 갖는 것을 포함한다. 이러한 적합한 메이탄시노이드는 미국 특허 제4,137,230호; 제4,151,042호; 제4,248,870호; 제4,256,746호; 제4,260,608호; 제4,265,814호; 제4,294,757호; 제4,307,016호; 제4,308,268호; 제4,308,269호; 제4,309,428호; 제4,313,946호; 제4,315,929호; 제4,317,821호; 제4,322,348호; 제4,331,598호; 제4,361,650호; 제4,362,663호; 4,364,866; 제4,424,219호; 제4,450,254호; 제4,322,348호; 제4,362,663호; 제4,371,533호; 제5,208,020호; 제5,416,064호; 제5,475,092호; 제5,585,499호; 제5,846,545호; 제6,333,410호; 제7,276,497호; 및 제7,473,796호에 개시되어 있으며, 이들 각각의 개시내용은 메이탄시노이드 및 이의 유도체에 관한 것으로서 본원에 참조로 포함된다.

[0542]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항체-약물 접합체 (ADC)는 세포독성제로서 공식적으로 N^{2'}-테아세틸-N^{2'}-메르캅토-1-옥소프로필)-메이탄신으로 명명되는 티올-함유 메이탄시노이드 (DM1)를 이용한다. DM1은 하기 구조식 V로 표시된다:

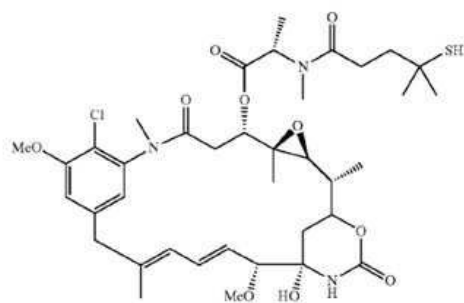


(V)

[0543]

[0544]

또 다른 구현예에서, 본 개시내용의 접합체는 세포독성제로서 티올-함유 메이탄시노이드 $N^{2'}$ -데아세틸- $N^{2'}$ -메틸-4-메르캅토-1-옥소펜틸)-메이탄신 (예를 들어, DM4)을 이용한다. DM4는 하기 구조식 VI로 표시된다:

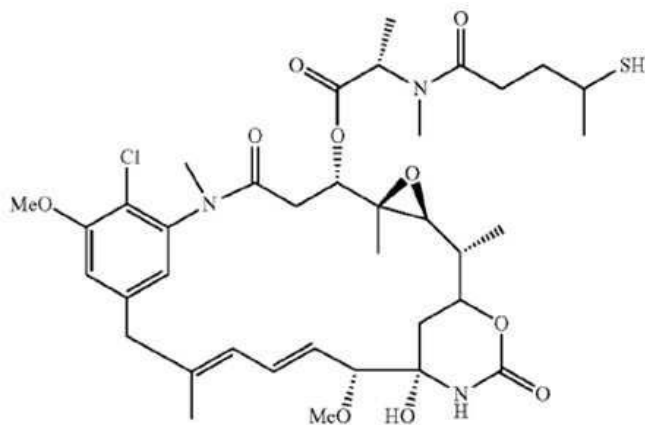


(VI)

[0545]

[0546]

입체적으로 방해된 티올 결합을 함유하는 측쇄를 포함하는 또 다른 메이탄시노이드는 하기 구조식 VII으로 표시되는 $N^{2'}$ -데아세틸- $N^{2'}$ -(4-메르캅토-1-옥소펜틸)-메이탄신 (DM3으로 명명됨)이다:



(VII)

[0547]

[0548]

미국 특허 제5,208,020호 및 제7,276,497호에 교시된 각각의 메이탄시노이드는 또한 본 개시내용의 접합체에 사용될 수 있다. 이와 관련하여, 제5,208,020호 및 제7,276,697호의 전체 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0549]

메이탄시노이드 상의 많은 위치들은 연결 모이어티, 및 이에 따라 항체 또는 이의 항원 결합 단편 (본원에 기술된 바와 같이 -L-Z-Ab 또는 -L-Z')에 공유적으로 결합하는 위치로서 작용할 수 있다. 예를 들어, 하이드록실기를 갖는 C-3 위치, 하이드록시메틸로 변형된 C-14 위치, 하이드록시로 변형된 C-15 위치 및 하이드록시기를 갖는 C-20 위치 모두 유용할 것으로 예상된다. 일부 구현예에서, C-3 위치는 링커 모이어티에 공유적으로 결합하기 위한 위치로서 역할을 하며, 일부 특정 구현예에서, 메이탄시노이드의 C-3 위치는 링커 모이어티에 공유적으로 결합하기 위한 위치로서 역할을 한다. 예를 들어, 미국 특허 제5,208,020호, 제6,441,163호, 및 유럽 특허 제0425235 B1호; Chari et al., Cancer Research 52:127-131 (1992); 및 U.S. 2005/0169933 A1호에 개시된 것을 포함하는 항체-메이탄시노이드 접합체를 형성하기 위한 많은 연결기가 당업계에 공지되어 있으며, 이러한 문헌

의 개시내용은 본원에 참조로 명확하게 포함된다. 추가 연결 기는 본원에 기술되고 예시되어 있다.

[0550] 본 개시내용은 또한 메이탄시노이드 및 접합체의 다양한 이성질체 및 혼합물을 포함한다. 본 개시내용의 특정 화합물 및 접합체는 다양한 입체이성질체, 거울상이성질체, 및 부분입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 이러한 항체-메이탄시노이드 접합체를 생성하기 위한 여러 설명은 미국 특허 제5,208,020호; 제5,416,064호; 제6,333,410호; 제6,441,163호; 제6,716,821호; 및 제7,368,565호에 제공되어 있으며, 이들 각각은 그 전체 내용이 본원에 포함된다.

[0551] 안트라사이클린

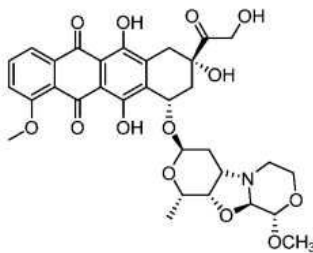
[0552] 다른 구현예에서, 본원에 기술된 항-CD45 항체 및 이의 항원-결합 단편은 안트라사이클린 분자인 세포독소에 접합될 수 있다. 안트라사이클린은 세포독성 활성을 나타내는 항생제 화합물이다. 연구에서는 안트라사이클린이 1) 세포의 DNA 내에 약물 분자를 삽입하여 DNA-의존적 핵산 합성을 억제; 2) 세포에 손상을 야기하는 세포 거대 분자와 반응하는 자유 라디칼의 약물에 의한 생성; 3) 세포막과 약물 분자의 상호작용을 포함한 다수의 상이한 메커니즘에 의해 세포를 사멸시키도록 작동할 수 있다는 것을 나타내었다 (예를 들어, C. Peterson et al., "Transport And Storage Of Anthracycline In Experimental Systems And Human Leukemia" in Anthracycline Antibiotics In Cancer Therapy; N.R. Bachur, "Free Radical Damage" id. at pp.97-102 참조). 이들의 세포 독성 가능성으로 인해, 안트라사이클린은 백혈병, 유방 암종, 폐 암종, 난소 선암 및 육종과 같은 다수의 암의 치료에서 사용되고 있다 (예를 들어, P.H. Wiernik, in Anthracycline: Current Status and New Developments p 11 참조). 일반적으로 사용되는 안트라사이클린은 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 다우노마이신을 포함한다.

[0553] 안트라사이클린 유사체, 독소루비신 (ADRIAMYCINO)은 전사를 위해 DNA를 풀어주는 효소 토포이소머라아제 II의 진행의 억제 및 삽입에 의해 DNA와 상호작용하는 것으로 여겨진다. 독소루비신은 복제를 위해 DNA 사슬을 파괴한 후 토포이소머라아제 II 복합체를 안정화시켜, DNA 이중 나선이 재밀봉되는 것을 방지하고 이에 의해 복제 과정을 중지시킨다. 독소루비신 및 다우노루비신 (다우노마이신)은 프로토타입 세포독성 천연 산물 안트라사이클린 화학치료제이다 (Sessa et al., (2007) Cardiovasc. Toxicol. 7:75-79).

[0554] 일반적으로 사용되는 안트라사이클린은 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 다우노마이신을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포독소는 안트라사이클린 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 및 이다루비신으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 안트라사이클린이다.

[0555] 안트라사이클린의 대표적인 예는 다우노루비신 (세루비딘; Bedford Laboratories), 독소루비신 (Adriamycin; Bedford Laboratories; 독소루비신 하이드로클로라이드, 하이드록시-다우노루비신, 및 루벡스로도 지칭됨), 에피루비신 (엘렌스; Pfizer), 및 이다루비신 (이다마이신; Pfizer Inc.)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 안트라사이클린 유사체, 독소루비신 (ADRIAMYCINO)은 전사를 위해 DNA를 풀어주는 효소 토포이소머라아제 II의 억제 및 삽입에 의해 DNA와 상호작용하는 것으로 여겨진다. 독소루비신은 복제를 위해 DNA 사슬을 파괴한 후에 토포이소머라아제 II 복합체를 안정화시켜, DNA 이중 나선이 재밀봉되는 것을 방지하고 이에 의해 복제 과정을 중지시킨다. 독소루비신 및 다우노루비신 (다우노마이신)은 프로토타입 세포독성 천연 산물 안트라사이클린 화학 치료제이다 (Sessa et al., (2007) Cardiovasc. Toxicol. 7:75-79).

[0556] 본원에서 사용하기에 적합한 안트라사이클린의 한 가지 비-제한적인 예는 PNU-159682 ("PNU")이다. PNU는 모 네루비신에 비해 3000배 이상의 세포독성을 나타낸다 (Quintieri et al., Clinical Cancer Research 2005, 11, 1608-1617). PNU는 하기 구조식으로 표현된다:

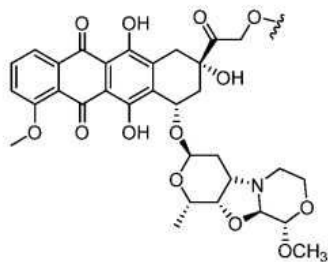


[0557]

[0558] 안트라사이클린, 예컨대 PNU 상의 다중 위치는 연결 모이어티, 및 이에 따라 본원에 기술된 바와 같은 항-CD45 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 공유적으로 결합하기 위한 위치로서 작용할 수 있다. 예를 들어, 링커는 하이

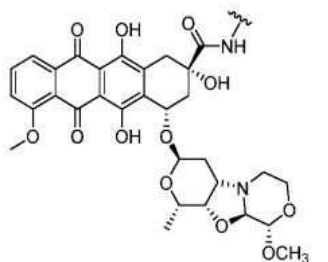
드록시메틸 케톤 측쇄에 변형을 통해 도입될 수 있다.

[0559] 일부 구현예에서, 세포독소는 하기 구조식으로 표현되는 PNU 유도체이다:



[0560] , 상기 식에서, 물결선은 본원에 기술된 바와 같은 ADC의 링커에 대한 공유 부착 지점을 나타낸다.

[0561] 일부 구현예에서, 세포독소는 하기 구조식으로 표현되는 PNU 유도체이다:



[0562] , 상기 식에서, 물결선은 본원에 기술된 바와 같은 ADC의 링커에 대한 공유 부착 지점을 나타낸다.

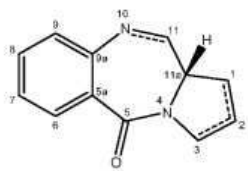
[0563] 벤조디아제핀 세포독소

[0564] 본원에 기술된 바와 같은 항-CD45 항체, 및 이의 항원-결합 단편 (예를 들어, 이특이적 및 바이파라토픽 항체를 포함함)은 벤조디아제핀 모이어티, 예컨대 본원에 기술된 바와 같은 PBD 또는 IGN과 같은 벤조디아제핀 모이어티를 포함하는 세포독소에 접합될 수 있다.

[0565] 피롤로벤조디아제핀 (PBD)

[0566] 다른 구현예에서, 본원에 기술된 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 피롤로벤조디아제핀 (PBD)인 세포독소 또는 PBD를 포함하는 세포독소에 접합될 수 있다. PBD는 특정 악티노마이세트에 의해 생성된 천연 산물이고, 선택적 DNA 알킬화 화합물일 것으로 나타났다. PBD 세포독소는 안트라마이신, 다이머 PBD, 및 예를 들어 Hartley, JA (2011) The development of pyrrolobenzodiazepines as antitumour agents. Expert Opin Inv Drug, 20(6), 733-744 및 Antonow D, Thurston DE (2011) Synthesis of DNA-interactive pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines (PBDs). Chem Rev 111: 2815-2864에 개시된 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0567] PBD는 하기 구조식을 갖는다:



[0568]

[0569] 이들은 치환기의 수, 유형, 및 위치, 방향족 ("A") 고리 및 피롤로 ("C") 고리 모두에서, 그리고 C 고리의 포화 정도가 상이하다. 디아제핀 B-고리에서, N10-C11 위치에 이민 (N=C), 카르비놀아민 (NH-CH(OH)), 또는 카르비놀아민 메틸 에테르 (NH-CH(OMe))가 있다. 이 위치는 DNA 알킬화를 담당하는 친전자성 모이어티이다. 알려진 모든 천연 산물 PBD는 키랄 C11a 위치에 (S)-배열을 가지고 있어 C 링에서 A 링을 향해 볼 때 오른쪽 비틀림을 제공한다. 이는 B-형태 NDA의 작은 홈을 가진 등가선성에 대한 적절한 3차원 모양을 제공하여 결합 부위에 꼭 맞게 된다 (Kohn, In *Antibiotics III*. Springer-Verlag, New York, pp. 3-11 (1975); Hurley and Needham-VanDevanter, *Acc. Chem. Res.*, 19).

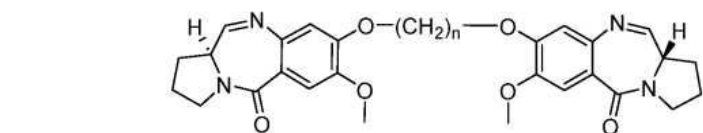
[0570] 작은 홈에서 부가물을 형성하는 PBD의 능력은 DNA 처리를 방해하여 항종양 활성을 유발한다.

[0571] 이러한 분자의 생물학적 활성은 유연한 알킬렌 링커를 통해 C8-하이드록실 작용기를 통해 2개의 PBD 단위를 함께 연결함으로써 강화될 수 있다는 것이 이전에 개시되어 있다 (Bose, D. S., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 4939-4941 (1992); Thurston, D. E., et al., *J. Org. Chem.*, 61, 8141-8147 (1996)). PBD 다이머는 회문형 5'-Pu-GATC-Py-3' 가닥간 교차 결합과 같은 서열 선택적 DNA 병변을 형성하는 것으로 생각된다 (Smellie, M., et al., *Biochemistry*, 42, 8232-8239 (2003); Martin, C., et al., *Biochemistry*, 44, 4135-4147), 이는 그들의 생물학적 활성에 주로 책임이 있는 것으로 생각된다. 유리한 다이머 피롤로벤조디아제핀 화합물은 Gregson 등 (*Chem. Commun.* 1999, 797-798; "compound 1", 및 Gregson 등 (*J. Med. Chem.* 2001, 44, 1161-1174; "compound 4a")에 의해 기술되었다. SG2000로도 알려진 이 화합물은 하기 구조식을 갖는다:



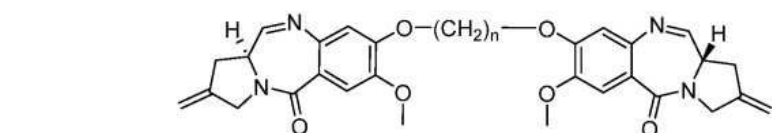
[0573] 일반적으로, 피롤리딘알켄 모이어티에 대한 변형은 연결 모이어티 및 이에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편 (각각 본원에 기술된 바와 같은 -L-Z' 및 -L-Z-Ab)에 공유적으로 결합하는 핸들을 제공한다. 대안적으로, 링커는 위치 N10에 부착될 수 있다.

[0574] 일부 구현예에서, 세포독소는 하기 구조식으로 표현되는 피롤로벤조디아제핀 다이머이다:



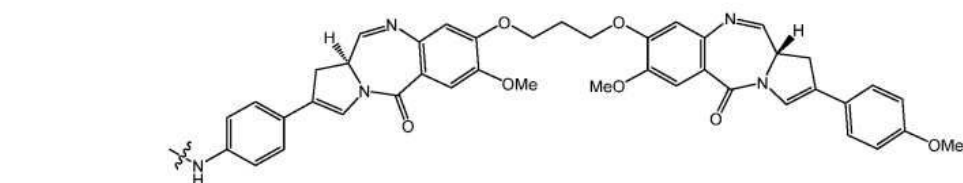
[0576] 상기 식에서, n은 2 내지 5의 정수이다. n이 3인 상기 화학식의 화합물은 DSB-120으로 알려져있다 (Bose et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 4939-4941).

[0577] 일부 구현예에서, 세포독소는 하기 구조식으로 표현되는 피롤로벤조디아제핀 다이머이다:



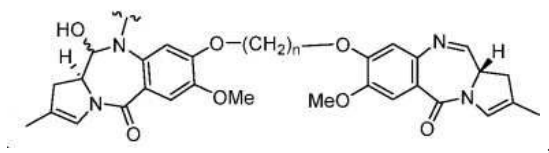
[0579] 상기 식에서, n은 2 내지 5의 정수이다. n이 3인 상기 화학식의 화합물은 SJG-136으로 알려져있다 (Gregson et al., *J. Med. Chem.* 2001, 44, 737 - 748). n이 5인 상기 화학식의 화합물 DRG-16으로 알려져있다 (Gregson et al., *Med. Chem.* 2004;47:1161-1174).

[0580] 일부 구현예에서, 세포독소는 하기 구조식으로 표현되는 피롤로벤조디아제핀 다이머이다:



[0582] 상기 식에서, 물결선은 본원에 기술된 바와 같은 ADC의 링커에 대한 공유 부착 지점을 나타낸다. 이러한 PBD에 기초하는 ADC는 예를 들어 Sutherland et al., *Blood* 2013 122:1455-1463에 개시되어 있으며, 이러한 문헌은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0583] 일부 구현예에서, 세포독소는 하기 구조식으로 표현되는 PBD 다이머이다:



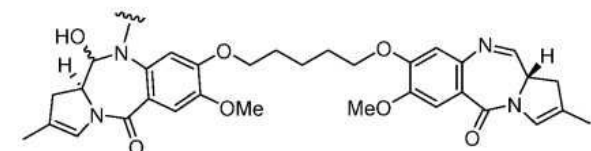
[0584]

[0585]

상기 식에서 n 은 3 또는 5이고, 물결선은 본원에 기술된 바와 같은 ADC의 링커에 대한 공유 부착 지점을 나타낸다.

[0586]

일부 구현예에서, 세포독소는 하기 구조식으로 표현되는 피롤로벤조디아제핀 다이머이다:



[0587]

[0588]

상기 식에서, 물결선은 링커의 부착 지점을 나타낸다.

[0589]

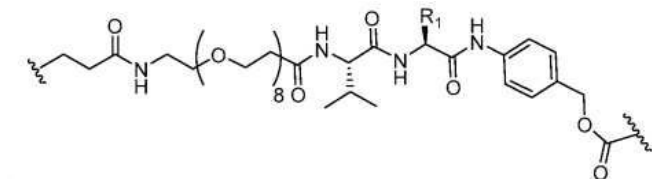
일부 구현예에서, 세포독소는 말레이미도카프로일 링커에 의해 항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 접합된다.

[0590]

일부 구현예에서, 링커는 펩타이드, 올리고사카라이드, $-(CH_2)_p-$, $-(CH_2CH_2O)_q-$, $-(C=O)(CH_2)_r-$, $-(C=O)(CH_2CH_2O)_t-$, $-(NHCH_2CH_2)_u-$, -PAB, Val-Cit-PAB, Val-Ala-PAB, Val-Lys(Ac)-PAB, Phe-Lys-PAB, Phe-Lys(Ac)-PAB, D-Val-Leu-Lys, Gly-Gly-Arg, Ala-Ala-Asn-PAB, 또는 Ala-PAB 중 하나 이상을 포함하고, 여기서 각각의 p , q , r , t , 및 u 는 각 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 12의 정수이다.

[0591]

일부 구현예에서, 링커는 하기 구조식을 갖는다:



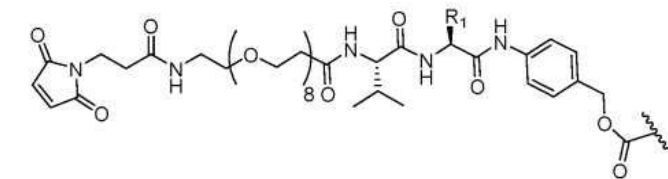
[0592]

[0593]

상기 식에서, R_1 은 CH_3 (Ala) 또는 $(CH_2)_3NH(CO)NH_2$ (Cit)이다.

[0594]

일부 구현예에서, 항체에 접합하기 전에 그리고 L-Z'로서 함께 취해진 반응성 치환기 Z'를 포함하는 링커는 하기 구조를 갖는다:



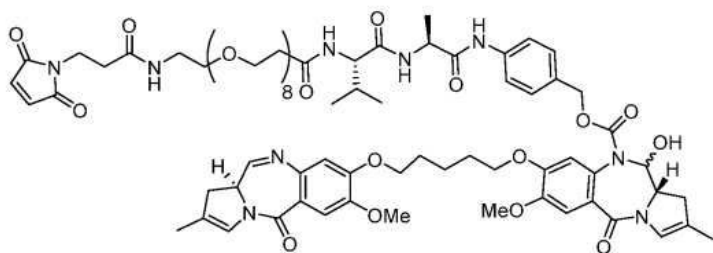
[0595]

[0596]

상기 식에서, 물결선은 세포독소 (예를 들어, PBD)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 특정 구현예에서, R_1 은 CH_3 이다.

[0597]

일부 구현예에서, 항체에 접합하기 전에 그리고 Cy-L-Z'로서 함께 취해진 반응성 치환기 Z'를 포함하는 세포독소-링커 접합체는 하기 구조식을 갖는다:



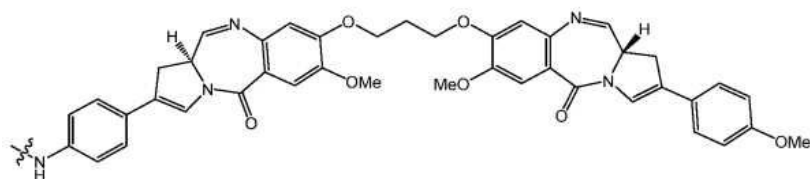
[0598]

[0599]

이러한 특정 세포독소-링커 접합체는 테시린 (SG3249)으로 알려져 있고, 예를 들어 Howard et al., ACS Med. Chem. Lett. 2016, 7(11), 983-987에 기술되어 있으며 이러한 문헌의 개시내용은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0600]

일부 구현예에서, 세포독소는 하기 구조식으로 표현되는 피롤로벤조디아제핀 다이머이다:



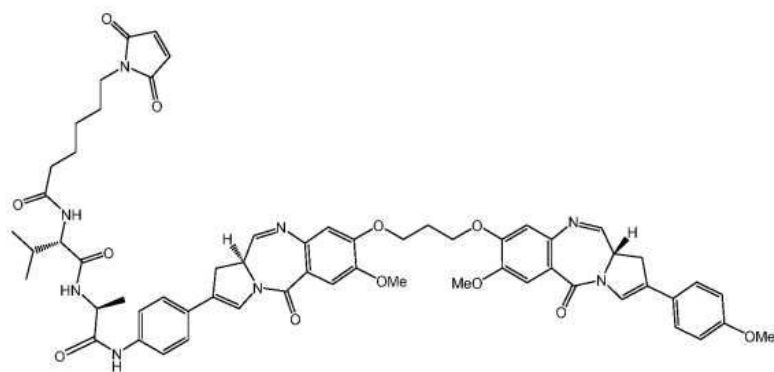
[0601]

[0602]

상기 식에서, 물결선은 링커의 부착 지점을 나타낸다.

[0603]

일부 구현예에서, 항체에 접합하기 전에 그리고 Cy-L-Z'로서 함께 취해진 반응성 치환기 Z'를 포함하는 세포독소-링커 접합체는 하기 구조식을 갖는다:



[0604]

[0605]

이러한 특정 세포독소-링커 접합체는 탈리린으로 알려져 있고, 예를 들어 ADC 바다스톡시맵 탈리린 (SGN-CD33A)과 관련하여, Mantaj et al., Angewandte Chemie International Edition English 2017, 56, 462-488에 기술되어 있으며 이러한 문헌의 개시내용은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0606]

인돌리노벤조디아제핀 (IGN)

[0607]

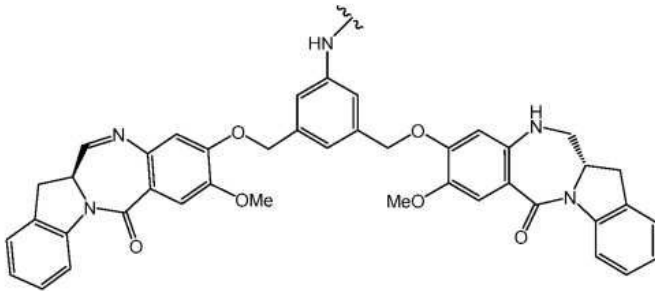
일부 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 CD45에 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 인돌리노벤조디아제핀 ("IGN")인 세포독소 또는 IGN을 포함하는 세포독소에 접합될 수 있다. 일부 구현예에서, IGN 세포독소는 인돌리노벤조디아제핀 다이머 또는 인돌리노벤조디아제핀 슈도다이머이다.

[0608]

인돌리노벤조디아제핀 다이머는 암세포에 대해 높은 시험관내 효능 (낮은 pM 범위 IC₅₀ 값)을 갖는 비교적 새로운 화학 부류의 세포독소를 나타낸다. PBD 다이머 SJG-136와 유사하게, IGN 다이머는 DNA의 작은 홈에 결합하고, 다이머의 2개의 이민 작용을 통해 구아닌 잔기에 공유 결합하여 DNA의 가교를 생성한다. IGN 다이머 (IGN 6; PBD 모이어티의 메틸렌 그룹을 페닐 고리로 대체)는 SJG-136와 비교하여 시험관내에서 ~10배 더 높은 효능을 나타냈으며, 이는 아마도 DNA IGN과의 부가물 형성 속도가 더 빠르기 때문일 수 있다 (예를 들어, Miller et al., "A New Class of Antibody-Drug Conjugates with Potent DNA Alkylating Activity" Mol. Cancer Ther. 2016, 15(8), 1870-1878 참조). 대조적으로, IGN 슈도다이머는 단일 반응성 인돌리노벤조디아제핀 이민을 포함하고; 다이머 세포독소의 두 번째 인돌리노벤조디아제핀은 환원 (아민) 형태로 존재한다.

따라서, IGN 슈도다이머는 다이머에 존재하는 단일 이민 모이어티를 통해 DNA를 알킬화하고, DNA를 가교하지 않는다.

[0609] 일부 구현예에서, 세포독소는 하기 구조식을 갖는 인돌리노벤조디아제핀 (IGN) 슈도다이머이다:

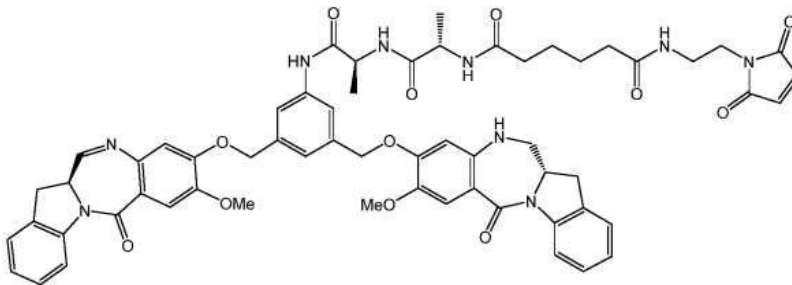


[0610]

상기 식에서, 물결선은 링커의 부착 지점을 나타낸다.

[0611]

[0612] 일부 구현예에서, 항체에 접합하기 전에 그리고 Cy-L-Z'로서 함께 취해진 반응성 치환기 Z'를 포함하는 세포 독소-링커 접합체는 하기 구조식을 갖는다:

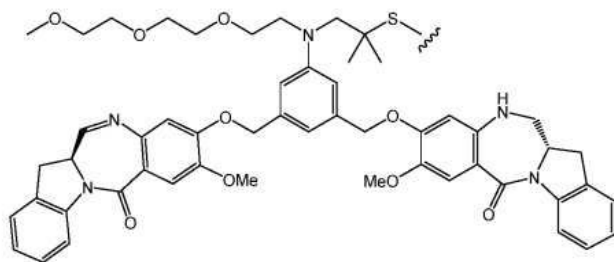


[0613]

[0614] 이러한 세포독소-링커 접합체는 본원에서 DGN549로 지칭되고 ADC IMG632에 존재하며, 이들 둘 다 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 국제 특허 출원 공개 제W02017004026호에 개시되어 있다.

[0615]

일부 구현예에서, 세포독소는 하기 구조식을 갖는 인돌리노벤조디아제핀 슈도다이머이다:

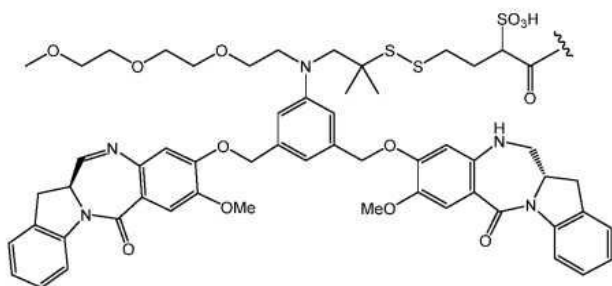


[0616]

[0617] 상기 식에서, 물결선은 링커의 부착 지점을 나타낸다. 이러한 IGN 슈도다이머 세포독소는 본원에서 DGN462로 지칭되고 예를 들어 본원에 참조로 포함된 미국 특허 출원 공개 제20170080102호에 개시되어 있다.

[0618]

일부 구현예에서, 항체에 접합하기 전에 그리고 Cy-L-Z'로서 함께 취해진 화학적 모이어티 Z를 포함하는 세포 독소-링커 접합체는 하기 구조식을 갖는다:



[0619]

[0620]

상기 식에서, 물결선은 항체 (예를 들어, 항-CD45 항체 또는 이의 단편)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 이러한 세포독소-링커 접합체는 예를 들어 이전에 본원에 참조로 포함된 미국 특허 출원 공개 제20170080102호에 개시된 ADC IMG779에 존재한다.

[0621]

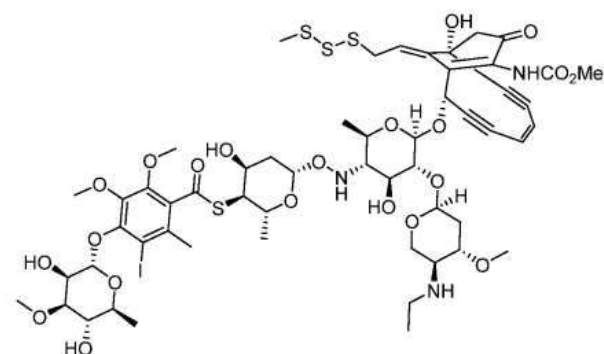
칼리키아미신

[0622]

다른 구현예에서, 본원에 기술된 항-CD45 항체 및 이의 항원-결합 단편은 엔다인 항종양 항생제 (예를 들어, 칼리키아미신, 오조가미신)인 세포독소에 접합될 수 있다. 항생제의 칼리키아미신 패밀리는 피코몰 미만의 농도에서 이중-가닥 DNA 절단을 생성할 수 있다. 칼리키아미신 패밀리의 접합체의 제조를 위해, 미국 특허 제 5,712,374호; 제 5,714,586호; 제 5,739,116호; 제 5,767,285호; 제 5,770,701호; 제 5,770,710호; 제 5,773,001호; 및 제 5,877,296호 (모두 American Cyanamid Company)를 참조한다. 사용될 수 있는 칼리키아미신의 구조적 유사체는 예를 들어 Hinman et al., Cancer Research 53:3336-3342 (1993), Lode et al., Cancer Research 58:2925-2928 (1998) 및 American Cyanamid의 전술한 미국 특허에 개시된 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0623]

예시적인 칼리키아미신은 간단히 감마로 본원에서 언급되는 γ_1 로 명명되며, 하기 구조식을 갖는다:



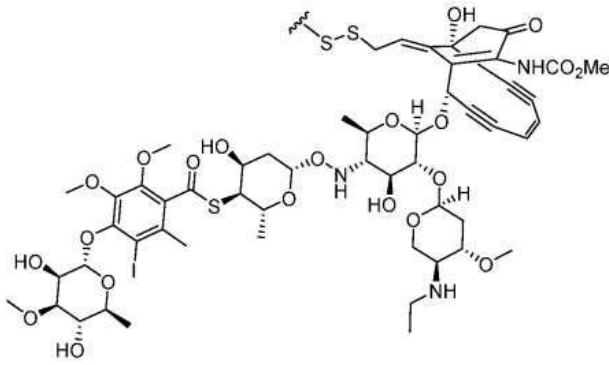
[0624]

[0625]

일부 구현예에서, 칼리키아미신은 감마-칼리키아미신 유도체 또는 N-아세틸 감마-칼리키아미신 유도체이다. 사용될 수 있는 칼리키아미신의 구조적 유사체는 예를 들어 Hinman et al., Cancer Research 53:3336-3342 (1993), Lode et al., Cancer Research 58:2925-2928 (1998) 및 전술한 미국 특허에 개시된 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 칼리키아미신은 적절한 티올과 반응하여 디설파이드를 형성하는 동시에 링커를 통해 본원에 기술된 바와 같은 항-CD45 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 칼리키아미신 유도체를 부착시키는 데 유용한 작용기를 도입할 수 있는 메틸트리설파이드 모이어티를 함유한다. 칼리키아미신 패밀리의 접합체의 제조를 위해, 미국 특허 제 5,712,374호; 제 5,714,586호; 제 5,739,116호; 제 5,767,285호; 제 5,770,701호; 제 5,770,710호; 제 5,773,001호; 및 제 5,877,296호 (모두 American Cyanamid Company)를 참조한다. 사용될 수 있는 칼리키아미신의 구조적 유사체는 예를 들어 Hinman et al., Cancer Research 53:3336-3342 (1993), Lode et al., Cancer Research 58:2925-2928 (1998), 및 American Cyanamid의 전술한 미국 특허에 개시된 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0626]

일 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 ADC의 세포독소는 하기 구조식으로 표현되는 칼리키아미신 디설파이드 유도체이다:



[0627]

[0628]

상기 식에서, 물결선은 링커의 부착 지점을 나타낸다.

[0629]

리보솜 불활성화 단백질 (RIP)

[0630]

일부 구현예에서, 항-CD45 항체에 접합된 세포독소는 리보솜 비활성화 단백질 (RIP)이다. 리보솜 비활성화 단백질은 일반적으로 비가역적으로 리보솜에 작용하는 단백질 합성 억제제이다. RIP는 박테리아뿐만 아니라 식물에서도 발견된다. RIP의 예는 사포린, 리신, 마브린, 젤로닌, 슈도모나스 외독소 (또는 외독소 A), 트리코산틴, 루핀, 응집소 및 디프테리아 독소를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0631]

본원에 기술된 ADC 및 방법에 사용될 수 있는 RIP의 또 다른 예는 시가 독소 (Shiga toxin, Stx) 또는 시가-유사 독소 (SLT)이다. 시가독소 (Stx)는 시겔라 디젠테리 (*Shigella dysenteriae* 1)과 대장균 (*E. coli*에서는 Stx1이라고도 함)의 일부 혈청형 (혈청형 0157:H7, 및 0104:H4 포함)에서 발견되는 강력한 박테리아 독소이다. Stx1 외에도, 일부 *E. coli* 균주는 Stx/Stx1과 동일한 작용 방식을 갖지만 항원적으로 구별되는 두 번째 유형의 Stx (Stx2)를 생성한다. SLT는 대장균이 생산하는 유사하거나 동일한 독소에 대한 역사적 용어이다. 각 독소의 아형이 확인되었기 때문에, 각 그룹의 프로토타입 독소는 이제 Stx1a 또는 Stx2a로 지정된다. Stx1a 및 Stx2a는 다양한 세포 유형에 대한 세포독성의 차이를 나타내고, 수용체 유사체 또는 모방체에 다르게 결합하며, 차등 케모카인 반응을 유도하고, 몇 가지 독특한 구조적 특성을 갖는다.

[0632]

시가 독소 패밀리의 구성원은 구조적 및 기능적으로 관련된 자연 발생 단백질 독소의 패밀리의 임의의 구성원, 특히 *S. 디젠테리* 및 *E. coli*에서 단리된 독소를 지칭한다 (Johannes L, Romer W, Nat Rev Microbiol 8: 105-16 (2010)). 예를 들어, 시가 독소 패밀리는 *S. 디젠테리* 혈청형 1에서 단리된 진정한 시가 독소 (Stx), 장출혈성 *E. coli*의 혈청형에서 단리된 시가-유사 독소 1 변이체 (SLT1 또는 Stx1 또는 SLT-1 또는 Slt-I), 및 장출혈성 *E. coli*의 혈청형에서 단리된 시가-유사 독소 2 변이체 (SLT2 또는 Stx2 또는 SLT-2)를 포함한다. SLT1은 Stx로부터 단지 하나의 잔기에 의해 상이하고, 둘 모두는 베로세포독소 또는 베로독소 (VT)로 지칭되어 왔다 (O'Brien A et al., Curr Top Microbiol Immunol 180: 65-94 (1992)). SLT1 및 SLT2 변이체는 아미노산 서열 수준에서 서로 약 53-60%만 유사한 것으로 보고되지만, 시가 독소 패밀리의 구성원에게 공통적인 효소 활성 및 세포독성 메커니즘을 공유한다 (Johannes, Nat Rev Microbiol 8: 105-16 (2010)).

[0633]

시가 독소 패밀리의 구성원은 2개의 서브유닛을 갖는다; A 서브유닛 및 B 서브유닛. 독소의 B 서브유닛은 당지질 글로보트리아오실세라마이드 (Gb3)로 알려진 세포막 성분에 결합한다. Gb3에 대한 서브유닛 B의 결합은 좁은 관형 막 함입을 유도하여 박테리아가 세포 내로 흡수되도록 내부 막 세관의 형성을 유도한다. 시가 독소 (비공극 형성 독소)는 골지 (Golgi) 네트워크 및 ER을 통해 세포질로 전달된다. 골지 독소에서 ER로 트래피킹된 (trafficked)다. 시가 독소는 리신과 유사한 메커니즘에 의해 표적 세포 내에서 단백질 합성을 억제하는 작용을 한다 (Sandvig and van Deurs (2000) *EMBO J* 19(220:5943)). 세포에 들어간 후, 독소의 A 서브유닛은 리보솜의 60S 서브유닛의 28S RNA에서 특정 아데닌 핵염기를 절단하여 단백질을 정지시킨다 (Donohue-Rolfe et al. (2010) *Reviews of Infectious Diseases* 13 Suppl. 4(7): S293-297).

[0634]

본원에서 사용된 바와 같이, 시가 패밀리 독소에 대한 참조는 구조적 및 기능적으로 관련된 자연 발생 단백질 독소 (예를 들어, *S. 디젠테리* 및 *E. coli*로부터 단리된 독소)의 시가 독소 패밀리의 임의의 구성원을 지칭한다. 예를 들어, 시가 독소 패밀리는 *S. 디젠테리* 혈청형 1로부터 단리된 진정한 시가 독소 (Stx), 장출혈성 *E. coli*의 혈청형에서 단리된 시가-유사 독소 1 변이체 (SLT1 또는 Stx1 또는 SLT-1 또는 Slt-I), 및 장출혈성 *E. coli*의 혈청형에서 단리된 시가-유사 독소 2 변이체 (SLT2 또는 Stx2 또는 SLT-2)를 포함한다. 본원에서 사용되는 "시가 패밀리 독소로부터의 서브유닛 A" 또는 "시가 패밀리 독소 서브유닛 A"는 시가 독소 또는 시

가-유사 독소를 포함하는 시가 독소 패밀리 임의의 구성원으로부터의 서브유닛 A를 지칭한다.

- [0635] 일 구현예에서, 항-CD45 ADC는 시가 패밀리 독소 서브유닛 A 또는 세포독성 활성화, 즉 리보솜 억제 활성을 갖는 시가 패밀리 독소 서브유닛 A의 부분에 접합된 항-CD45 항체를 포함한다. 시가 독소 서브유닛 A 세포독성 활성화는 예를 들어 리보솜 불활성화, 단백질 합성 억제, N-글리코시다제 활성화, 폴리뉴클레오타이드:아데노신 글리코시다제 활성화, RNAase 활성화 및 DNAase 활성을 포함한다. 시가 독소 이펙터 활성화에 대한 검정의 비제한적인 예는 단백질 합성 억제 활성화, 탈퓨린화 활성화, 세포 성장 억제, 세포독성, 초나선형 DNA 이완 활성화, 및 뉴클레아제 활성을 측정한다.
- [0636] 특정 구현예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 시가 패밀리 독소 A 서브유닛, 또는 리보솜 억제 활성을 갖는 이의 단편에 접합된다. 시가 패밀리 독소 서브유닛 A의 예는 시가-유사 독소 1 서브유닛 A (SLT-1A)이며, 이의 아미노산 서열은 하기에 제공되어 있다:
- [0637] KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQVRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRITLDDLSGRSYVMTAEDVDLTNLNWRLLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSAVALILNCHHHASRVARMADEFPSCPADGRVRGITHNKILWDSSTLGAILMRRTISS (서열 번호 196).
- [0638] 시가 패밀리 독소 서브유닛 A의 또 다른 예는 시가 독소 서브유닛 A (StxA)이며, 이의 아미노산 서열을 하기에 제공되어 있다:
- [0639] KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLMIDSGTGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYVTGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTLQVRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRITLDDLSGRSYVMTAEDVDLTNLNWRLLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILGSAVALILNCHHHASRVARMADEFPSCPADGRVRGITHNKILWDSSTLGAILMRRTISS (서열 번호 197).
- [0640] 시가 패밀리 독소 서브유닛 A의 또 다른 예는 시가-유사 독소 2 서브유닛 A (SLT-2A)이며, 이의 아미노산 서열을 하기에 제공되어 있다:
- [0641] DEFTVDFSSQKSYVDSLNSIRSAISTPLGNISSGGVSVSVINHLGGNYISLNVRLDPYSEFNFHLRLIMERNLYVAGFINTETNIFYRFSDFSHISVPDVITVSMTTDSSYSSLQRIADLERTGMQIGRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTRASSRAMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRPALSEASPLYTMTAQDVLTLNWRGISNVLPDYRGEGRIGRISFNSLSAILGSAVALILNCHSTGYSYRSVSQKQKTECQIVGDRAAIKVNNVLWEANTIAALLNRKPKDLTEPNQ (서열 번호 198).
- [0642] 특정 상황에서, 자연 발생 시가 패밀리 독소 서브유닛 A는 성숙 시가 패밀리 독소 A 서브유닛을 생성하기 위해 제거되고 숙련된 작업자가 인식할 수 있는 아미노산 말단에서 약 22개의 아미노산의 신호 서열을 함유하는 전구체 형태를 포함할 수 있다. 시가 패밀리 독소 서브유닛 A의 세포독성 단편 또는 절단된 버전이 또한 본원에 개시된 ADC 및 방법에서 사용될 수 있다.
- [0643] 특정 구현예에서, 시가 패밀리 독소 서브유닛 A는 최대 1 개, 2 개, 3 개, 4 개, 5 개, 6 개, 7 개, 8 개, 9 개, 10 개, 15 개, 20 개, 25 개, 30 개, 35 개, 40개 이상의 아미노산 잔기가 자연적으로 발생하는 시가 독소 A 서브유닛과 상이하다 (그러나 적어도 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 아미노산 서열 동일성을 유지하는 것 그 이상도 이하도 아님). 일부 구현예에서, 시가 패밀리 독소 서브유닛 A는 최대 1 개, 2 개, 3 개, 4 개, 5 개, 6 개, 7 개, 8 개, 9 개, 10 개, 15 개, 20 개, 25 개, 30 개, 35 개, 40개 이상의 아미노산 잔기가 자연적으로 발생하는 시가 패밀리 독소 A 서브유닛과 상이하다 (그러나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 이상의 아미노산 서열 동일성을 유지하는 것 그 이상도 이하도 아님). 따라서, 시가 독소 패밀리의 구성원의 A 서브유닛으로부터 유래된 폴리펩타이드 영역은 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 이상의 아미노산 서열 동일성이 자연적으로 발생하는 시가 패밀리 독소 서브유닛 A에 유지되는 한 원래 서열의 추가, 결실, 절단 또는 기타 변경을 포함할 수 있다.
- [0644] 따라서, 특정 구현예에서, 시가 패밀리 독소 서브유닛 A는 시가 패밀리 독소 서브유닛 A, 예컨대 SLT-1A (서열 번호 196), StxA (서열 번호 197), 및/또는 SLT-2A (서열 번호 198)에 대해 적어도 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 99.7%의 전체 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 본질적으로 이로 구성된다.
- [0645] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에서 사용하기 위한 CD45 표적화 모이어티는 CD45를 표적으로 하는 조작된 독소 본체 (ETB)이다. ETB는 예를 들어 US2018/0057544A1호, US2018/0258144A1 호, US2018/0258143A1 호, US2021/0008208A1 호, 및 W02014/164693A2 호에 개시되어 있으며, 이들 각각은 그 전체 내용이 본원에 참조로

포함된다.

[0646] 추가적인 세포독소

[0647] 다른 구현예에서, 본원에 기술된 항-CD45 항체 및 이의 항원-결합 단편은 상기 본원에 개시된 세포독소가 아닌 또는 이외의 세포독소에 접합될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 사용하기에 적합한 추가적인 세포독소는 비제한적으로 특히, 5-에티닐우라실, 아비라테론, 아실폴렌, 아데시페놀, 아도젤레신, 알데슬루킨, 알트레타민, 암바무스틴, 아미독스, 아미포스틴, 아미노레볼린산, 암루비신, 암사크린, 아나그렐라이드, 아나스트로졸, 안드로그라폴라이스, 혈관형성 억제제, 안타렐릭스, 항-등쪽결정화 형태형성 단백질-1, 항안드로겐, 전립선 암종, 항에스트로겐, 안티네오폴라스토, 안티엔스 올리고뉴클레오타이드, 아피디콜린 글리시네이트, 아포토시스 유전자 조절제, 아포토시스 조절제, 아푸린산, 아술라크린, 아타메스탄, 아트리무스틴, 악시나스타틴 1, 악시나스타틴 2, 악시나스타틴 3, 아자세스톤, 아자톡신, 아자티로신, 박카틴 III 유도체, 발라놀, 바티마스타트, BCR/ABL 길항제, 벤조클로린, 벤조일스타우로스포르린, 베타 락탐 유도체, 베타-알레틴, 베타클라마이신 B, 베틀린산, bFGF 억제제, 비칼루타미드, 비산트렌, 비스아지리디닐스페르민, 비스나피드, 비스트라텐 A, 비젤레신, 브레플레이트, 블레오마이신 A2, 블레오마이신 B2, 브로피리민, 부도티탄, 부티오닌 설포시민, 칼리포트리올, 칼포스틴 C, 캄토테신 유도체 (예를 들어, 10-하이드록시-캄토테신), 카페시타빈, 카복사미드-아미노-트리아졸, 카르복시아미도트리아졸, 카르젤레신, 카제인 키나아제 억제제, 카스타노스페르민, 세크로핀 B, 세트로렐릭스, 클로린, 클로로퀴놀살린 설포아미드, 시카프로스트, 시스-포르피린, 클라드리빈, 클로미펜 및 이의 유사체, 클로트리마졸, 콜리σμα이신 A, 콜리σμα이신 B, 콤브레타스타틴 A4, 콤브레타스타틴 유사체, 코나게닌, 크람베시딘 816, 크리스나톨, 크립토피신 8, 크립토피신 A 유도체, 쿠라신 A, 사이클로펜트안트라퀴논, 사이클로플라탐, 시페마이신, 시타라빈 옥스포스페이트, 세포질 인자, 시토스타틴, 다클릭시맙, 데시타빈, 데하이드로디텐 B, 2' 데옥시코포르마이신 (DCF), 데슬로렐린, 텍시포스파미드, 텍스라죽산, 텍스베라파밀, 디아지쿠온, 디텐 B, 디독스, 디에틸노르스페르민, 디하이드로-5-아자시타딘, 디하이드로탁솔, 디옥사마이신, 디페닐스피로무스틴, 디스코테르몰라이드, 도코사놀, 둘라세트론, 독시플루리딘, 드롤록시펜, 드로나비롤, 듀오카르마이신 SA, 엠셀렌, 에코무스틴, 에텔포신, 에드레콜로맘, 에플로르니틴, 엘레멘, 에미테푸르, 에포티올론, 에피틸론, 에프리스테리드, 에스트라무스틴 및 이의 유사체, 에토포사이드, 에토포사이드 4'-포스페이트 (또한 에토포스로도 지칭됨), 엑세메스탄, 파드로졸, 파라자빈, 펜레티나이드, 필그라스티, 피나스테리드, 플라보피리돌, 플레젤라스틴, 플루아스테론, 플루다라빈, 플루오로다우노루비신 하이드로클로라이드, 포르페니멕스, 포르메스탄, 포르트리에신, 포테무스틴, 가돌리늄 텍사피린, 갈륨 니트레이트, 갈로시타빈, 가니렐릭스, 겔라티나아제 억제제, 겐시타빈, 글루타티온 억제제, 헵셀팜, 포로해링토닌 (HHT), 하이퍼리신, 이반드론산, 이독시펜, 이드라만톤, 일모포신, 일로마스타트, 이미다조아크리돈, 이미퀴모드, 면역자극제 펩타이드, 이오벤구안, 요오드독소루비신, 이포메아놀, 이리노테칸, 이로플라트, 이르소글리딘, 이소벤가졸, 자스플라키놀라이드, 카할라라이드 F, 라멜라린-N 트리아세테이트, 란테오타이드, 레이나마이신, 레노그라스티, 렌티난 설포에이트, 램툴스타틴, 레트로졸, 친지성 백금 화합물, 리소클린아미드 7, 로바플라틴, 로메트렉솔, 로니다민, 로속산트론, 록소리빈, 루르토테칸, 루테늄 텍사피린, 리소필린, 마소프로콜, 마스핀, 기질 금속단백질분해효소 억제제, 메노가렐, 르네르바론, 메테텔린, 메티오니아아제, 메토클로프라미드, MIF 억제제, 이페프리스톤, 미테포신, 미리모스틴, 미트라신, 미토구아존, 미톨락톨, 미토마이신 및 이의 유사체, 미토나피드, 미톡산트론, 모파로텐, 몰그라모스틴, 미카페록사이드 B, 미리아포론, N-아세틸디날린, N-치환된 벤즈아미드, 나파렐린, 나그레스틴, 나파빈, 나프테르핀, 나르토그라스티, 네다플라틴, 네모루비신, 네리드론산, 닐루타미드, 니사마이신, 니트롤린, 옥트레오티드, 옥키세논, 오나프리스톤, 옥단세트론, 오라신, 오르마플라틴, 옥살리플라틴, 옥사우노마이신, 파클리탁셀 및 이의 유사체, 팔라우아민, 팔미토일리족신, 파미드론산, 파나시트리올, 파노미펜, 파라박틴, 파젤립틴, 페가스파르가아스, 펠데신, 펜토산 폴리설포에이트 나트륨, 펜토스타틴, 펜트로졸, 페르플루브론, 페르포스파미드, 페나키노마이신, 피시바실, 피라루비신, 피리트렉심, 포도필로톡신, 포르피로마이신, 퓨린 뉴클레오타이드 포스포릴라아제 억제제, 랄티트렉시드, 리족신, 로글레티미드, 로히로킨, 루비가논 B1, 루복실, 사핀골, 사인토펙, 사르코피톨 A, 사르그라모스틴, 소부죽산, 소네르민, 스파르포스산, 스피카마이신 D, 스피로무스틴, 스티피아미드, 술피노신, 탈리무스틴, 테그푸르, 테모졸로마이드, 테니포사이드, 탈리블라스틴, 티오코칼린, 티라파자민, 토포테칸, 토프센틴, 트리스리빈, 트리메트렉세이트, 베라민, 비노렐빈, 빈살틴, 보로졸, 제니플라틴, 및 질라스코르브를 포함한다.

[0648] 링커

[0649] 다양한 링커는 본원에 기술된 항-CD45 항체, 또는 이의 항체 단편을 세포독성 분자에 접합시키기 위해 사용될 수 있다.

- [0650] 본원에서 사용되는 용어 "링커"는 항-CD45 항체를 세포독소에 공유적으로 부착하여 본 개시내용의 항 약물 접합체 (ADC) (ADC; Ab-Z-L-D; 여기서 D는 세포독소임)를 형성하는 원자의 사슬 또는 공유 결합을 포함하는 2가 화학적 모이어티를 의미한다. 적합한 링커는 2개의 반응성 말단을 가지며, 하나는 항체에 접합하기 위한 것이며, 다른 하나는 세포독소에 접합하기 위한 것이다. 링커의 항체 접합 반응성 말단 (반응성 모이어티, Z')은 전형적으로 항체 상의 시스테인 티올 또는 라이신 아민 기를 통해 항체에 접합할 수 있는 부위이고, 이에 따라 전형적으로 티올-반응성 기, 예컨대 이중 결합 (말레이미드에서와 같음) 또는 이탈기, 예컨대 클로로, 브로모, 요오도, 또는 R-설파닐 기, 또는 아민-반응성 기, 예컨대 카르복실 기이며; 링커의 항체 접합 반응성 말단은 전형적으로 세포독소 상의 염기성 아민 또는 카르복실 기와 아마이드 결합의 형성을 통해 세포독소에 접합할 수 있는 부위이고, 이에 따라 전형적으로 카르복실 또는 염기성 아민 기이다. 용어 "링커"가 접합된 형태의 링커를 기술하는 데 사용될 때, 반응성 말단의 하나 또는 둘 모두는 존재하지 않거나 (예를 들어, 화학적 모이어티 Z로 전환된, 반응성 모이어티 Z') 불완전할 것인데 (예를 들어, 카르복실산의 단지 카르보닐임), 그 이유는 링커 및/또는 세포독소 간 및 링커 및/또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 간에 결합이 형성되기 때문이다. 이러한 접합 반응은 본원의 하기에 추가로 기술되어 있다.
- [0651] 일부 구현예에서, 링커는 링커의 절단이 세포내 환경에서 항체로부터 약물 단위를 방출하도록 세포내 조건 하에 절단 가능하다. 또 다른 구현예에서, 링커 단위는 절단 가능하지 않으며, 약물은 예를 들어 항체 분해에 의해 방출된다. 본 ADC에 유용한 링커는 바람직하게 세포외에서 안정하고, ADC 분자로의 응집을 방지하고, 수성 배지에서 및 단량체 상태에서 자유롭게 가용성 있게 유지한다. 세포 내로 수송 또는 전달되기 전에, ADC는 바람직하게 안정하고, 온전한 상태를 유지하며, 즉 항체는 약물 모이어티에 연결되어 있다. 링커는 표적 세포 외부에서 안정하고, 세포 내부에서 일부 효과적인 속도로 전달될 수 있다. 효과적인 링커는 (i) 항체의 특정 결합 특성을 유지하고; (ii) 접합체 또는 약물 모이어티의 세포내 전달을 가능하게 하고; (iii) 접합체가 그의 표적 부위로 전달 또는 수송될 때까지 안전하고 온전한 상태를 유지하고, 즉 절단되지 않고; (iv) 세포독성 모이어티의 세포독성, 세포-사멸 효과 또는 세포증식억제 효과를 유지시킬 것이다. ADC의 안전성은 표준 분석 기술, 예컨대 질량 분광법, HPLC, 및 분리/분석 기술 LC/MS에 의해 측정될 수 있다. 항체 및 약물 모이어티의 공유 부착은 링커가 2개의 반응성 작용 기, 즉 반응성 센스에서 2가를 갖도록 요구한다. 2개 이상의 작용성 또는 생물학적 활성 모이어티, 예컨대 펩타이드, 락산, 약물, 독소, 항체, 합텐, 및 리포터 기를 부착시키는 데 유용한 2가 링커 시약이 공지되어 있으며, 방법은 결과적으로 얻어진 접합체로 기술되었다 (Hermanson, G. T. (1996) Bioconjugate Techniques; Academic Press: New York, p. 234-242).
- [0652] 링커는 예를 들어 효소 가수분해, 광분해, 산성 조건 하의 가수분해, 염기성 조건 하의 가수분해, 산화, 디설파이드 환원, 친핵성 절단, 또는 유기금속성 절단에 의해 절단될 수 있는 것들을 포함한다 (예를 들어, Leriche et al., Bioorg. Med. Chem., 20:571-582, 2012 참조, 이러한 문헌의 개시 내용은 공유 접합에 접합한 링커에 관한 것으로서 본원에 참조로 포함됨). 적합한 절단가능한 링커는 예를 들어 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩타이드와 같은 화학적 모이어티를 포함한다.
- [0653] 산성 조건 하에 가수분해가능한 링커는 예를 들어 히드라존, 세미카바존, 티오세미카바존, 시스-아코니틱 아마이드, 오르쏘에스테르, 아세탈, 케탈 등을 포함한다 (예를 들어, 미국 특허 제5,122,368호; 제5,824,805호; 제5,622,929호; Dubowchik and Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123; Neville et al., 1989, Biol. Chem. 264:14653-14661 참조, 이러한 문헌 각각의 개시내용은 그 전체 내용이 공유 접합에 적합한 링커에 관한 것으로서 본원에 참조로 포함됨). 이러한 링커는 중성 pH 조건, 예를 들어 혈액에서의 pH 조건 하에서 비교적 안정하지만, 리소좀의 pH에 가까운 pH 5.5 또는 5.0 이하에서 불안정하다.
- [0654] 환원 조건 하에 절단가능한 링커는 예를 들어 디설파이드를 포함한다. 예를 들어, SATA (N-숙신이미딜-S-아세틸 티오아세테이트), SPDP (N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트), SPDB (N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)부티레이트) 및 SMPT (N-숙신이미딜-옥시카르보닐-알파-메틸-알파-(2-피리딜-디티오)톨루엔), SPDB 및 SMPT를 사용하여 형성될 수 있는 것을 포함하는 다양한 디설파이드 링커가 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어, Thorpe et al., 1987, Cancer Res. 47:5924-5931; Wawrzynczak et al., In Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimaging and Therapy of Cancer (C. W. Vogel ed., Oxford U. Press, 1987. 또한, 미국 특허 제4,880,935호 참조, 이러한 문헌 각각의 개시내용은 그 전체 내용이 공유 접합에 적합한 링커에 관한 것으로서 본원에 참조로 포함됨).
- [0655] 효소 가수분해에 민감한 링커는 예를 들어, 리소좀 또는 엔도솜 프로테아제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 세포내 펩타이드 또는 프로테아제 효소에 의해 절단되는 펩타이드-함유 링커일 수 있다. 치료제의 세포내 단백질 분해 방출을 이용하는 하나의 장점은 전형적으로 접합될 때 약화되며, 접합체의 혈청 안정성은 전형적으로 높

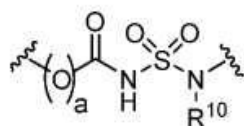
다. 일부 구현예에서, 펩타이드 링커는 적어도 2개의 아미노산 길이 또는 적어도 3개의 아미노산 길이를 갖는다. 예시적인 아미노산 링커는 디펩타이드, 트리펩타이드, 테트라펩타이드 또는 펜타 펩타이드를 포함한다. 적합한 펩타이드의 예는 발린, 알라닌, 시트룰린 (Cit), 페닐알라닌, 라이신, 류신, 및 글리신과 같은 아미노산을 함유하는 것을 포함한다. 아미노산 링커 성분을 포함하는 아미노산 잔기는 자연적으로 발생하는 것뿐만 아니라 소수 아미노산 및 비-자연적으로 발생하는 아미노산 유사체, 예를 들어 시트룰린을 포함한다. 예시적인 디펩타이드 발린-시트룰린 (vc 또는 val-cit) 및 알라닌-페닐알라닌 (af 또는 ala-phe)을 포함한다. 예시적인 트리펩타이드는 글리신-발린-시트룰린 (gly-val-cit) 및 글리신-글리신-글리신 (gly-gly-gly)을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 Val-Cit, Ala-Val, 또는 Phe-Lys, Val-Lys, Ala-Lys, Phe-Cit, Leu-Cit, Ile-Cit, Phe-Arg, 또는 Trp-Cit와 같은 디펩타이드를 포함한다. 디펩타이드 예컨대 Val-Cit 또는 Phe-Lys를 함유하는 링커는 예를 들어 미국 특허 제6,214,345호에 개시되어 있으며, 이의 개시내용은 그 전체 내용이 공유 적함에 적합한 링커에 관한 것으로서 본원에 참조로 포함된다. 일부 구현예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩타이드를 포함한다.

[0656] 세포독성 분자로 본원에 기술된 항체, 또는 이의 항체 단편을 접합하기에 적합한 링커는 1,6-제거 과정에 의해 세포독소를 방출할 수 있는 것을 포함한다 ("자가-희생" 기). 이러한 제거 과정이 가능한 화학적 모이어티는 *p*-아미노벤질 (PAB) 기, 6-말레이미도헥사노익산, pH-민감성 카보네이트, 및 Jain et al., Pharm. Res. 32:3526-3540, 2015에 기술된 바와 같은 다른 시약을 포함하며, 이러한 문헌의 개시내용은 그 전체 내용이 공유 적함에 적합한 링커에 관한 것으로서 본원에 참조로 포함된다.

[0657] 일부 구현예에서, 링커는 "자가-희생" 기, 예컨대 상기 언급한 PAB 또는 PABC (파라-아미노벤질옥시카르보닐)를 포함하며, 이는 예를 들어 Carl et al., J. Med. Chem. (1981) 24:479-480; Chakravarty et al (1983) J. Med. Chem. 26:638-644; US 6214345호; US20030130189호; US20030096743 호; US6759509호; US20040052793호; US6218519호; US6835807호; US6268488호; US20040018194호; W098/13059호; US20040052793호; US6677435호; US5621002호; US20040121940호; W02004/032828호에 개시되어 있다. 이러한 과정을 가능하게 하는 다른 이러한 화학적 모이어티 ("자가-희생 링커")는 메틸렌 카바메이트 및 헤테로아릴 기, 예컨대 아미노티아졸, 아미노이미다졸, 아미노피리미딘 등을 포함한다. 이러한 헤테로사이클릭 자가-희생 기를 함유하는 링커는 예를 들어 미국 특허 공개 제20160303254호 및 제20150079114호, 및 미국 특허 제7,754,681호; Hay et al. (1999) Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237; US 2005/0256030호; de Groot et al (2001) J. Org. Chem. 66:8815-8830; 및 US 7223837호에 개시되어 있다. 일부 구현예에서, 디펩타이드는 자가-희생 링커와 조합하여 사용된다.

[0658] 본원에서 사용하기에 적합한 링커는, 각각 임의로 치환될 수 있는 C₁-C₆ 알킬렌, C₁-C₆ 헤테로알킬렌, C₂-C₆ 알케닐렌, C₂-C₆ 헤테로알케닐렌, C₂-C₆ 알키닐렌, C₂-C₆ 헤테로알키닐렌, C₃-C₆ 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌, 및 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 기를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 기의 비-제한적인 예는 각 경우에 대해 독립적으로 선택되는 (CH₂)_p, (CH₂CH₂O)_p, 및 -(C=O)(CH₂)_p - 단위를 포함하며, 여기서 p는 1 내지 6의 정수이다.

[0659] 적합한 링커는 가용성 증진 특성을 갖는 기를 함유할 수 있다. (CH₂CH₂O)_p 단위 (폴리에틸렌 글리콜, PEG)를 포함하는 링커는 예를 들어 아미노, 설폰산, 포스폰산 또는 인산 잔기로 치환된 알킬 사슬일 수 있기 때문에 가용성을 증진시킬 수 있다. 이러한 모이어티를 포함하는 링커는 미국 특허 제8,236,319호 및 제9,504,756호에 개시되어 있으며, 이들 각각의 개시내용은 그 전체 내용이 공유 적함에 적합한 링커에 관한 것으로서 본원에 참조로 포함된다. 추가의 가용성 증진 기는 예를 들어 하기 구조식을 갖는 아실 및 카바모일 설파미드 기를 포함한다:



[0660] .

[0661] 상기 식에서, a는 0 또는 1이고;

[0662] R¹⁰은 수소, C₁-C₂₄ 알킬 기, C₃-C₂₄ 사이클로알킬 기, C₁-C₂₄ (헤테로)아릴 기, C₁-C₂₄ 알킬(헤테로)아릴 기 및 C₁-C₂₄ (헤테로)아릴알킬 기, C₁-C₂₄ 알킬 기, C₃-C₂₄ 사이클로알킬 기, C₂-C₂₄ (헤테로)아릴 기, C₃-C₂₄ 알킬(헤테로)

아릴 기 및 C₃-C₂₄ (헤테로)아릴알킬 기로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 이들 각각은 O, S 및 NR¹¹R¹²로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자에 의해 임의로 치환되고/되거나 임의로 중단될 수 있고, 여기서 R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 수소 및 C₁-C₄ 알킬 기로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; R¹⁰은 세포독소이고, 여기서 세포독소는 스페이서 모이어티를 통해 N에 임의로 연결된다. 이러한 기를 함유하는 링커는 예를 들어 미국 특허 제 9,636,421호 및 미국 특허 출원 공개 제2017/0298145호에 기술되어 있으며, 이들의 개시내용은 그 전체 내용이 세포독소 및 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대한 공유 접합에 적합한 링커에 관한 것으로서 본원에 참조로 포함된다.

[0663]

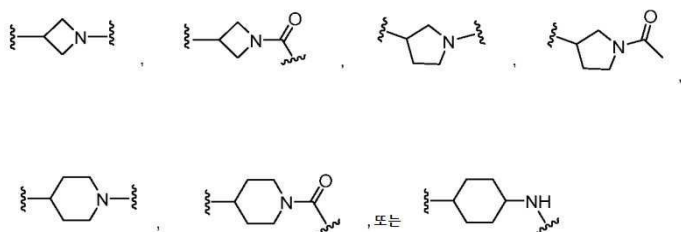
일부 구현예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르, 디펩타이드, *p*-아미노벤질 (PAB) 기, 헤테로사이클릭 자가-희생 기, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₆ 헤테로알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 임의로 치환된 C₂-C₆ 헤테로알키닐, 임의로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 가용성 증진 기, 아실, -(C=O)-, 또는 -(CH₂CH₂O)_p- 기 중 하나 이상을 포함할 수 있으며, 여기서 p는 1 내지 6의 정수이다. 당업자는 나열된 기 중 하나 이상이 2가 (디라디칼) 중, 예를 들어 예를 들어, C₁-C₆ 알킬렌 등의 형태로 존재할 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0664]

일부 구현예에서, 링커 L은 모이어티 *-L₁L₂-**를 포함하며, 여기서:

[0665]

L₁은 부제이거나 -(CH₂)_mNR¹³C(=O)-, -(CH₂)_mNR¹³-, -(CH₂)_mX₃(CH₂)_m-,



[0666]

이고;

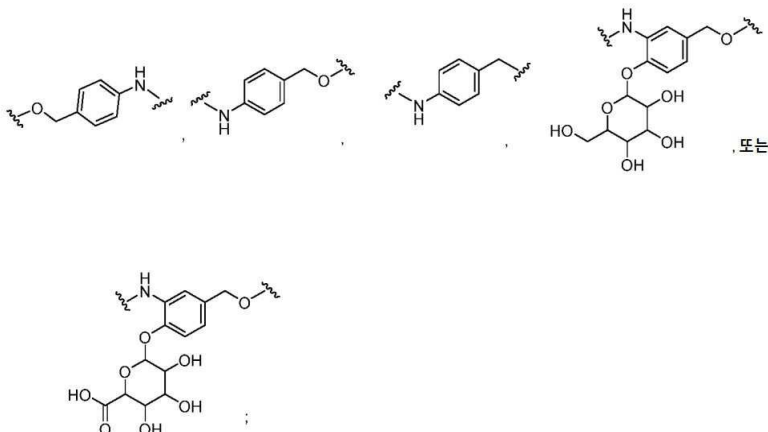
[0667]

L₂는 부제이거나 -(CH₂)_m-, -NR¹³(CH₂)_m-, -(CH₂)_mNR¹³C(=O)(CH₂)_m-, -X₄-, -(CH₂)_mNR¹³C(=O)X₄-, -(CH₂)_mNR¹³C(=O)-, -((CH₂)_mO)_n(CH₂)_m-, -((CH₂)_mO)_n(CH₂)_mX₃(CH₂)_m-, -NR¹³((CH₂)_mO)_nX₃(CH₂)_m-, -NR¹³((CH₂)_mO)_n(CH₂)_mX₃(CH₂)_m-, -X₁X₂C(=O)(CH₂)_m-, -(CH₂)_m(O(CH₂)_n)_n-, -(CH₂)_mNR¹³(CH₂)_m-, -(CH₂)_mNR¹³C(=O)(CH₂)_mX₃(CH₂)_m-, -(CH₂)_mC(=O)NR¹³(CH₂)_mNR¹³C(=O)(CH₂)_m-, -(CH₂)_mC(=O)-, -(CH₂)_mNR¹³(CH₂)_mC(=O)X₂X₁C(=O)-, -(CH₂)_mX₃(CH₂)_mC(=O)X₂X₁C(=O)-, -(CH₂)_mC(=O)NR¹³(CH₂)_m-, -(CH₂)_mC(=O)NR¹³(CH₂)_mX₃(CH₂)_m-, -(CH₂)_mX₃(CH₂)_mNR¹³C(=O)(CH₂)_m-, -(CH₂)_mX₃(CH₂)_mC(=O)NR¹³(CH₂)_m-, -(CH₂)_mO)_n(CH₂)_mNR¹³C(=O)(CH₂)_m-, -(CH₂)_mC(=O)NR¹³(CH₂)_m(O(CH₂)_n)_n-, -(CH₂)_m(O(CH₂)_n)_nC(=O)-, -(CH₂)_mNR¹³(CH₂)_mC(=O)-, -(CH₂)_mC(=O)NR¹³(CH₂)_mNR¹³C(=O)-, -(CH₂)_m(O(CH₂)_n)_nX₃(CH₂)_m-, -(CH₂)_mX₃((CH₂)_mO)_n(CH₂)_m-, -(CH₂)_mX₃(CH₂)_mC(=O)-, -(CH₂)_mX₃(CH₂)_m(O(CH₂)_n)_nC(=O)-, -(CH₂)_mX₃(CH₂)_m(O(CH₂)_n)_n-, -(CH₂)_mC(=O)NR¹³(CH₂)_mC(=O)-, -(CH₂)_mC(=O)NR¹³(CH₂)_m(O(CH₂)_n)_nC(=O)-, -((CH₂)_mO)_n(CH₂)_mNR¹³C(=O)(CH₂)_m-, -(CH₂)_mC(=O)NR¹³(CH₂)_mC(=O)NR¹³(CH₂)_m-, -(CH₂)_mNR¹³C(=O)(CH₂)_mNR¹³C(=O)(CH₂)_m-, -(CH₂)_mX₃(CH₂)_mC(=O)NR¹³-, -(CH₂)_mC(=O)NR¹³-, -(CH₂)_mX₃-, -C(R¹³)₂(CH₂)_m-, -(CH₂)_mC(R¹³)₂NR¹³-, -(CH₂)_mC(=O)NR¹³(CH₂)_mNR¹³-, -

$(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{X}_2\text{X}_1\text{C}(=\text{O})-$, $- \text{C}(\text{R}^{13})_2(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m-$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{NR}^{13}-$, $- \text{C}(\text{R}^{13})_2(\text{CH}_2)_m\text{X}_3(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{X}_3(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{NR}^{13}-$,
 $-\text{C}(\text{R}^{13})_2(\text{CH}_2)_m\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{13}(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{NR}^{13}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{X}_3(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{13}-$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{X}_3(\text{CH}_2)_m(\text{O}(\text{CH}_2)_m)_n\text{NR}^{13}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{13}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}(\text{CH}_2)_m(\text{O}(\text{CH}_2)_m)_n\text{NR}^{13}-$, $-(\text{CH}_2)_m(\text{O}(\text{CH}_2)_m)_n\text{NR}^{13}-$,
 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{S}(=\text{O})_2-$, $- (\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}(\text{CH}_2)_m\text{S}(=\text{O})_2-$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{X}_3(\text{CH}_2)_m\text{S}(=\text{O})_2-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{X}_2\text{X}_1\text{C}(=\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_m(\text{O}(\text{CH}_2)_m)_n\text{C}(=\text{O})\text{X}_2\text{X}_1\text{C}(=\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_m(\text{O}(\text{CH}_2)_m)_n\text{X}_2\text{X}_1\text{C}(=\text{O})-$, $-$
 $(\text{CH}_2)_m\text{X}_3(\text{CH}_2)_m\text{X}_2\text{X}_1\text{C}(=\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{X}_3(\text{CH}_2)_m(\text{O}(\text{CH}_2)_m)_n\text{X}_2\text{X}_1\text{C}(=\text{O})-$, $- (\text{CH}_2)_m\text{X}_3(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})-$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{X}_3(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{X}_3(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}(\text{CH}_2)_m(\text{O}(\text{CH}_2)_m)_n\text{C}(=\text{O})-$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{X}_2\text{X}_1\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{X}_3(\text{O}(\text{CH}_2)_m)_n\text{C}(=\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})((\text{CH}_2)_m)_n(\text{CH}_2)_m-$,
 $-(\text{CH}_2)_m(\text{O}(\text{CH}_2)_m)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}(\text{CH}_2)_m-$ 또는 $-(\text{CH}_2)_m\text{X}_3(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})-$ 이고;

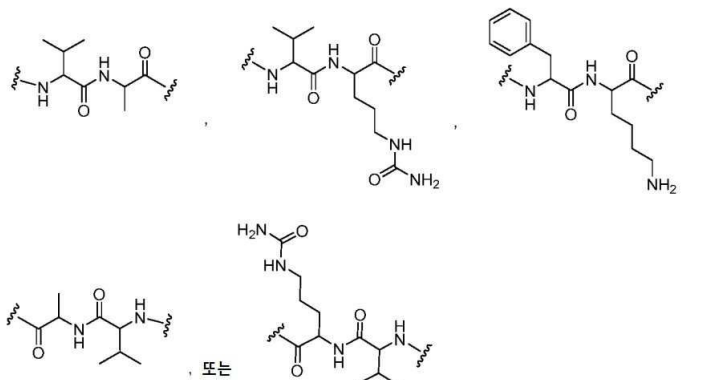
[0668] 여기서

[0669] X_1 은



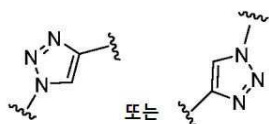
[0670] 이고;

[0671] X_2 는



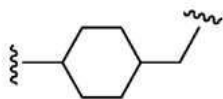
[0672] 이고;

[0673] X_3 은



[0674] 이고;

[0675] X_4 는



[0676] 이고;

[0677] 여기서

[0678] R^{13} 은 각 경우에 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0679] m 은 각 경우에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로부터 독립적으로 선택되고;

[0680] n 은 각 경우에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 및 14로부터 독립적으로 선택되고;

[0681] 여기서 단일 별표 (*)는 세포독소 (예를 들어, 아마톡신)에 대한 부착 지점을 나타내고, 이중 별표 (**)는 반응성 치환기 Z' 또는 화학적 모이어티 Z 에 대한 부착 지점을 나타내며, 단, L_1 및 L_2 둘 모두는 부재가 아니다.

[0682] 일부 구현예에서, 링커는 p-아미노벤질 기 (PAB)를 포함한다. 일 구현예에서, p-아미노벤질 기는 세포독성 약물과 링커에서의 프로테아제 절단 부위 사이에 배치된다. 일 구현예에서, p-아미노벤질 기는 p-아미노벤질옥시카르보닐 단위의 일부이다. 일 구현예에서, p-아미노벤질 기는 p-아미노벤질아미도 단위의 일부이다.

[0683] 일부 구현예에서, 링커는 PAB, Val-Cit-PAB, Val-Ala-PAB, Val-Lys(Ac)-PAB, Phe-Lys-PAB, Phe-Lys(Ac)-PAB, D-Val-Leu-Lys, Gly-Gly-Arg, Ala-Ala-Asn-PAB, 또는 Ala-PAB를 포함한다.

[0684] 일부 구현예에서, 링커는 펩타이드, 올리고사카라이드, $-(CH_2)_p-$, $-(CH_2CH_2O)_p-$, PAB, Val-Cit-PAB, Val-Ala-PAB, Val-Lys(Ac)-PAB, Phe-Lys-PAB, Phe-Lys(Ac)-PAB, D-Val-Leu-Lys, Gly-Gly-Arg, Ala-Ala-Asn-PAB, 또는 Ala-PAB 중 하나 이상의 조합을 포함한다.

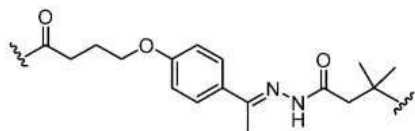
[0685] 일부 구현예에서, 링커는 $-(C=O)(CH_2)_p-$ 단위를 포함하며, 여기서 p 는 1 내지 6의 정수이다.

[0686] 일부 구현예에서, 링커는 $-(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서 n 은 2 내지 6의 정수이다.

[0687] 특정 구현예에서, ADC의 링커는 말레이미도카프로일-Val-Ala-파라-아미노벤질 (mc-Val-Ala-PAB)이다.

[0688] 특정 구현예에서, ADC의 링커는 is 말레이미도카프로일-Val-Cit-파라-아미노벤질 (mc-vc-PAB)이다.

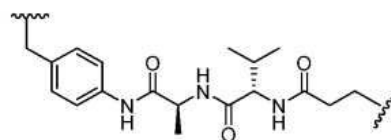
[0689] 일부 구현예에서, 링커는 하기를 포함한다:



[0690]

[0691] 일부 구현예에서, 링커는 MCC (4-[N-말레이미도메틸]사이클로헥산-1-카르복실레이트)를 포함한다.

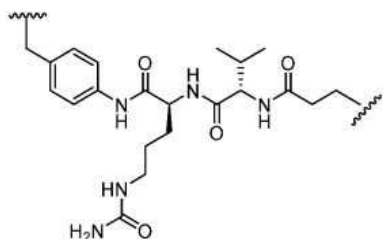
[0692] 한 가지 특정 구현예에서, 링커는 하기 구조를 포함한다:



[0693]

[0694] 상기 식에서, 물결선은 세포독소 및 반응성 모이어티 Z' 에 대한 부착 지점을 나타낸다. 또 다른 특정 구현예에

서, 링커는 하기 구조를 포함한다:



[0695]

[0696]

상기 식에서, 물결선은 세포독소 및 반응성 모이어티 Z'에 대한 부착 지점을 나타낸다. 이러한 PAB-디캡타이드-프로피오닐 링커는 예를 들어, 특허 출원 공개 W02017/149077호에 개시되어 있으며, 이는 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다. 추가로, W02017/149077호에 개시된 세포독소는 본원에 참조로 포함된다. 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 세포독성제에 접합시키기 위해 사용될 수 있는 링커는 링커의 한 단부 상에 세포독성제에 공유 결합되고 링커의 다른 단부 상에 예를 들어 CD45를 결합시키는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환기와 링커 상에 존재하는 반응성 치환기 간의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티를 함유하는 것을 포함한다. 예를 들어, CD45를 결합시키는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재할 수 있는 반응성 치환기는 비제한적으로, 세린, 트레오닌, 및 티로신 잔기의 하이드록실 모이어티; 라이신 잔기의 아미노 모이어티; 아스파르트산 및 글루탐산 잔기의 카르복실 모이어티; 및 시스테인 잔기의 티올 모이어티뿐만 아니라 비-자연적으로 발생하는 아미노산의 프로파르길, 아지도, 할로아릴 (예를 들어, 플루오로아릴), 할로헥테로아릴 (예를 들어, 플루오로헥테로아릴), 할로알킬, 및 할로헥테로알킬 모이어티를 포함한다.

[0697]

약물-항체 접합체의 합성에 유용한 링커의 예는 아민 및 티올 모이어티와 같은 항체 또는 항원-결합 단편 내에 존재하는 친핵성 치환기와 반응성을 위해 적합한 특히 친전자체, 예컨대 마이클 수용체 (예를 들어, 말레이미드), 활성화된 에스테르, 전자-결핍 카르보닐 화합물 및 알데하이드를 함유한 것을 포함한다. 예를 들어, 약물-항체 접합체의 합성에 유용한 링커는 비제한적으로 예를 들어 Liu et al., 18:690-697, 1979에 기술된 다른 것들 중에서, 숙신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-L-카르복실레이트 (SMCC), N-숙신이미딜 요오도아세테이트 (SIA), 설폰-SMCC, *m*-말레이미도벤조일-N-하이드록시숙신이미딜 에스테르 (MBS), 설폰-MBS, 및 숙신이미딜 요오도아세테이트를 포함하며, 이러한 문헌의 개시내용은 화학적 접합을 위한 링커에 관한 것으로서 본원에 참조로 포함된다. 추가적인 링커는 오리스타틴과 같은 미세소관-붕괴제의 접합을 위해 특히 유용한 비-절단 가능한 말레이미도카프로일 링커를 포함하며, 이는 Doronina et al., Bioconjugate Chem. 17:14-24, 2006에 개시되어 있으며, 이러한 문헌의 개시내용은 화학적 접합을 위한 링커에 관한 것으로서 본원에 참조로 포함된다.

[0698]

당업자에 의해 본원에 개시된 화학적 기, 모이어티 및 특징 중 임의의 하나 이상이 본원에 개시된 바와 같은 항체 및 세포독소의 접합을 위해 유용한 링커를 형성하기 위해 여러 방식으로 조합될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 유용한 추가 링커는 미국 특허 출원 공개 제2015/0218220호에 기술되어 있으며, 이의 개시내용은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0699]

특정 구현예에서, 링커의 전구체인 중간체는 적절한 조건 하에서 약물 모이어티와 반응한다. 특정 구현예에서, 반응성 기는 약물 및/또는 중간체 또는 링커 상에 사용된다. 약물과 중간체, 또는 유도체화된 약물 사이의 반응 생성물은 후속적으로 적절한 조건 하에 항체 또는 항원-결합 단편과 반응한다. 대안적으로, 링커 또는 중간체는 먼저 항체 또는 유도체화된 항체와 반응한 후, 약물 또는 유도체화된 약물과 반응한다. 이러한 접합 반응은 이제 더 완전하게 기술될 것이다.

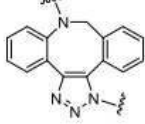
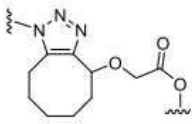
[0700]

다수의 상이한 반응이 링커 또는 약물-링커 접합체를 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 공유 부착하는 데 이용 가능하다. 항체 분자 상의 적합한 부착 지점은 라이신의 아민기, 글루탐산 및 아스파르트산의 유리 카르복실기, 시스테인의 설피드릴기, 및 방향족 아미노산의 다양한 모이어티를 포함한다. 예를 들어, 비-특이적 공유 부착은 화합물 상의 카르복시 (또는 아미노) 기를 항체 모이어티 상의 아미노 (또는 카르복시) 기를 연결하는 카르보디이미드 반응을 이용하여 수행될 수 있다. 추가적으로, 이작용성제, 예컨대 디알데하이드 또는 이미도에스테르가 또한 화합물 상의 아미노 기를 항체 모이어티 상의 아미노 기에 연결하는 데 사용될 수 있다. 또한 결합체에 대한 약물의 부착에 이용가능한 것은 시프-염기 반응이다. 이 방법은 글리콜 또는 하이드록시 기를 함유하는 약물의 피아이오테이트 산화를 수반하여 알데하이드를 형성한 다음 결합체와 반응한다. 부착은 결합체의 아미노기와 시프 염기의 형성을 통해 발생한다. 이소티오시아네이트는 또한 결합체에 약물을 공유 부착하기 위한 커플링제

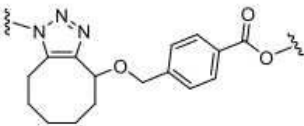
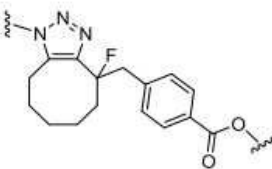
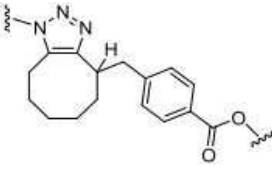
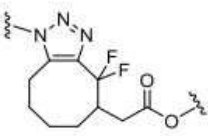
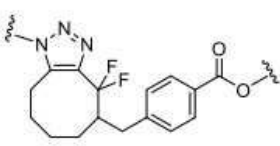
로서 사용될 수 있다. 다른 기술들이 당업자에게 공지되어 있으며 본 개시내용의 범위 내에 있다.

[0701] 본원에 기술된 바와 같은 항체 또는 항원-결합 단편에 대한 접합에 유용한 링커는 비제한적으로 하기 표 2에 도시된 바와 같은 커플링 반응에 의해 형성된 화학적 모이어티 Z를 함유한 링커를 포함한다. 곡선은 각각 항체 또는 항원-결합 단편, 및 세포독성 분자에 대한 부착 지점을 나타내는 것이다.

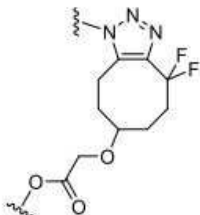
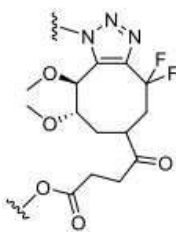
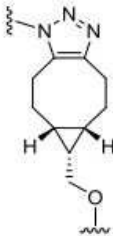
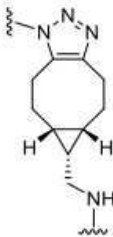
[0702] [표 2] 항체-약물 접합체의 형성에서 커플링 반응에 의해 형성된 예시적인 화학적 모이어티 Z

예시적인 커플링 반응	커플링 반응에 의해 형성된 화학적 모이어티 Z
[3+2] 고리화첨가	
[3+2] 고리화첨가	
[3+2] 고리화첨가, 에스테르화	

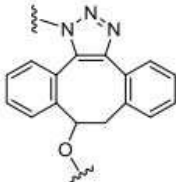
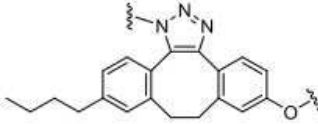
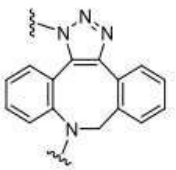
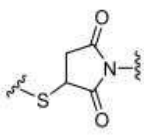
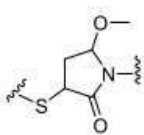
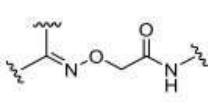
[0703]

[3+2] 고리화첨가, 에스테르화	
[3+2] 고리화첨가, 에스테르화	
[3+2] 고리화첨가, 에스테르화	
[3+2] 고리화첨가, 에스테르화	
[3+2] 고리화첨가, 에스테르화	

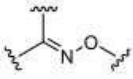
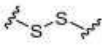
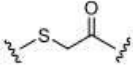
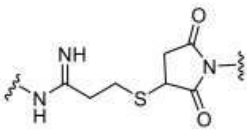
[0704]

[3+2] 고리화첨가, 에스테르화	
[3+2] 고리화첨가, 에스테르화	
[3+2] 고리화첨가, 에스테르화	
[3+2] 고리화첨가, 에스테르화	

[0705]

[3+2] 고리화첨가, 에스테르화	
[3+2] 고리화첨가, 에테르화	
[3+2] 고리화첨가	
마이클 첨가	
마이클 첨가	
이민 축합, 아미드화	

[0706]

이민 축합	
디설파이드 형성	
티올 알킬화	
축합, 마이클 첨가	

[0707]

[0708]

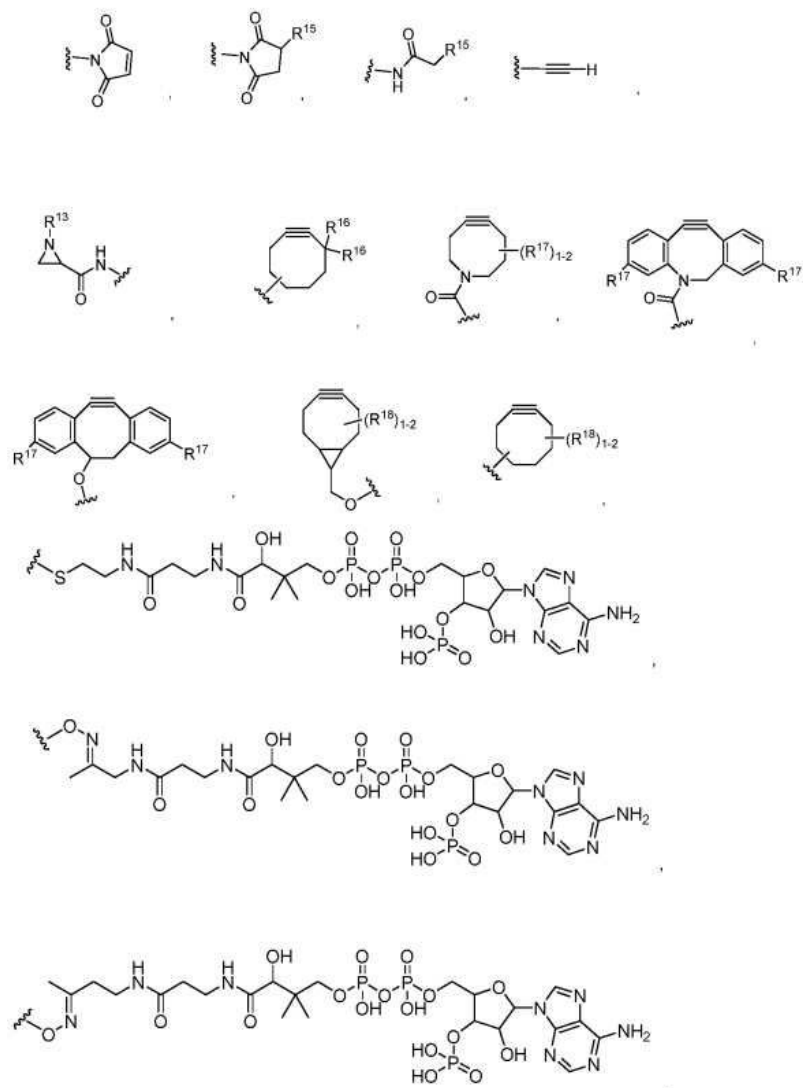
당업자는 링커에 부착된 반응성 치환기 Z'와 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상의 반응성 치환기가 화학적 모이어티 Z를 생성하기 위해 공유 커플링 반응에서 결합되고, 반응성 모이어티 Z'를 인식할 것이라는 것을 인식할 것이다. 따라서, 본원에 기술된 방법과 함께 유용한 항체-약물 접합체는 화학적 모이어티 Z를 형성하기 위해 항체, 또는 이의 항원-결합 단편과 링커 또는 세포독소-링커 접합체, 본원에 기술된 바와 같이 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 상의 반응성 치환기와의 반응을 위해 적합한 반응성 치환기 Z'를 포함하는 링커 또는 세포독소-링커 접합체의 반응에 의해 형성될 수 있다.

[0709]

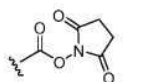
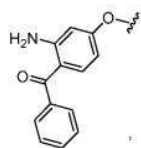
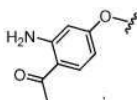
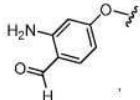
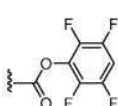
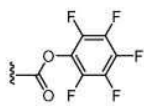
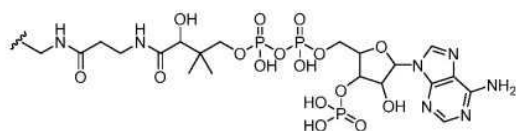
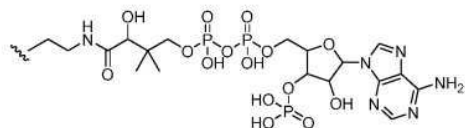
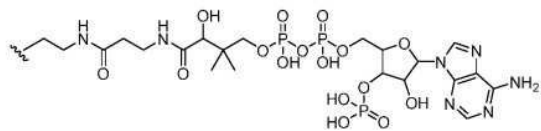
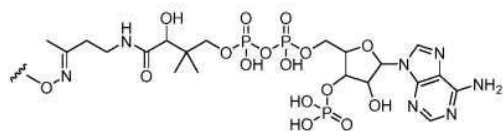
표 2에 도시된 바와 같이, 링커 및 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상의 적합한 반응성 치환기의 예는 친핵체/친전자체 쌍 (예를 들어, 티올/할로알킬 쌍, 아민/카르보닐 쌍, 또는 티올/ α, β -불포화된 카르보닐 쌍, 등), 디엔/친디엔체 쌍 (예를 들어, 특히 아지드/알킨 쌍, 또는 디엔/ α, β -불포화된 카르보닐 쌍,) 등을 포함한다. 화학적 모이어티 Z를 형성하기 위한 반응성 치환기들 간의 커플링 반응은 비제한적으로 티올 알킬화, 하이드록실 알킬화, 아민 알킬화, 아민 또는 하이드록실아민 축합, 하이드라진 형성, 아마이드화, 에스테르화, 디설파이드 형성, 고리화첨가 (예를 들어, 특히 [4+2] 디엘스-알더 고리화 첨가, [3+2] 휴이스겐 고리화 첨가), 친핵성 방향족 치환, 친전자성 방향족 치환, 및 당업계에 공지되거나 본원에 기술된 다른 반응성 방식을 포함한다. 바람직하게, 링커는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 상의 친핵성 작용기와의 반응을 위해 친전자성 작용기를 함유한다.

[0710]

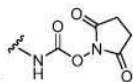
일부 구현예에서, Z'는 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{CH}=\text{CH}_2)$, $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(=\text{O})_2(\text{CH}=\text{CH}_2)$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2(\text{CH}=\text{CH}_2)$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})$, $-\text{NC}(=\text{S})$,



[0711]



또는



[0712] 이고;

[0713] 상기 식에서,

[0714] R^{13} 은 각 경우에 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0715] R^{14} 는 $-S(CH_2)_nCHR^{15}NHC(=O)R^{13}$ 이고;

[0716] R^{15} 는 R^{13} 또는 $-C(=O)OR^{13}$ 이고;

[0717] R^{16} 은 각 경우에 H, C_1-C_6 알킬, F, Cl, 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택되고;

[0718] R^{17} 은 각 경우에 H, C_1-C_6 알킬, F, Cl, $-NH_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CN$, $-NO_2$ 및 $-OH$ 로부터 독립적으로 선택되고;

[0719] R^{18} 은 각 경우에 from H, C_1-C_6 알킬, F, $-C(=O)OH$ 로 치환된 벤질옥시, $-C(=O)OH$ 로 치환된 벤질, $-C(=O)OH$ 로 치환된 C_1-C_4 알콕시, 및 $-C(=O)OH$ 로 치환된 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0720] 본원에 개시된 바와 같은 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재할 수 있는 반응성 치환기는 비제한적으로 친핵성 기, 예컨대 (i) N-말단 아민 기, (ii) 측쇄 아민 기, 예를 들어, 라이신, (iii) 측쇄 티올 기, 예를 들어, 시스테인, 및 (iv) 항체가 글리코실화되는 경우 당 하이드록실 또는 아미노 기를 포함한다. 본원에 개시된 바와 같은 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재할 수 있는 반응성 치환기는 비제한적으로 세린, 트레오닌, 및 티로신 잔기의 하이드록실 모이어티; 라이신 잔기의 아미노 모이어티; 아스파르트산 및 글루탐산 잔기의 카르복실 모이어티; 및 시스테인 잔기의 티올 모이어티뿐만 아니라 비-자연적으로 발생하는 아미노산의

프로파르길, 아지도, 할로아릴 (예를 들어, 플루오로아릴), 할로헥테로아릴 (예를 들어, 플루오로헥테로아릴), 할로알킬, 및 할로헥테로알킬 모이어티를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환기는 아민 또는 티올 모이어티를 포함한다. 특정 항체는 항원성 사슬간 디설파이드, 즉 시스템인 브릿지를 갖는다. 항체는 환원제, 예컨대 DTT (디티오프로판트라이올)로의 처리에 의해 링커 시약과의 접합을 위해 반응성을 나타낼 수 있다. 각 시스템인 브릿지는 2개의 반응성 티올 친핵체를 형성할 것이다. 추가적인 친핵성 기는 라이신과 2-이미노티올란 (트라우트 시약)의 반응을 통해 항체 내에 도입되어, 아민의 티올로의 전환을 야기할 수 있다. 반응성 티올 기는 1개, 2개, 3개, 4개 이상의 시스템인 잔기를 도입함으로써 (예를 들어, 하나 이상의 비-천연 시스템인 아미노산 잔기를 포함하는 돌연변이 항체를 제조함으로써) 항체 (또는 이의 단편) 내로 도입될 수 있다. 미국 특허 제7,521,541호는 반응성 시스템인 아미노산의 도입에 의해 항체를 조작하는 것을 교시한다.

[0721] 일부 구현예에서, 링커에 부착된 반응성 모이어티 Z'는 항체 상에 존재하는 친전자성 기와 반응성인 친핵성 기이다. 항체 상의 유용한 친전자성 기는 알데하이드 및 케톤 카르보닐 기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 친핵성 기의 헥테로원자는 항체 상의 친전자성 기와 반응하고 항체에 대한 공유 결합을 형성할 수 있다. 유용한 친핵성 기는 하이드라지드, 옥심, 아미노, 하이드록실, 하이드라진, 티오세미카바존, 하이드라진 카르복실레이트, 및 아릴하이드라지드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0722] 일부 구현예에서, Z는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 친핵성 치환기, 예컨대 아민 및 티올 모이어티와, 반응성 친전자성 치환기 Z' 간의 반응 산물이다. 예를 들어, Z'는 특히 마이클 수용체 (예를 들어, 말레이미드), 활성화된 에스테르, 전자-결핍 카르보닐 화합물, 및 알데하이드일 수 있다.

[0723] 예를 들어, ADC의 합성에 적합한 링커는 비제한적으로 반응성 치환기 Z', 예컨대 말레이미드 또는 할로알킬 기를 포함한다. 이들은 예를 들어 Liu et al., 18:690-697, 1979에 기술된 다른 것들 중에서 숙신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-L-카르복실레이트 (SMCC), N- 숙신이미딜 요오도아세테이트 (SIA), 설폰-SMCC, m-말레이미도벤조일-N-하이드록시숙신이미딜 에스테르 (MBS), 설폰-MBS, 및 숙신이미딜 요오도아세테이트와 같은 시약에 의해 링커에 부착될 수 있으며, 이러한 문헌의 개시내용은 화학적 접합을 위한 링커에 관한 것으로서 본원에 참조로 포함된다.

[0724] 일부 구현예에서, 링커 L에 부착된 반응성 치환기 Z'는 말레이미드, 아지도, 또는 알킨이다. 말레이미드-함유 링커의 예는 비-절단 가능한 말레이미도카프로일-기반 링커이고, 이는 오리스타틴과 같은 미세소관-차단제의 접합에 특히 유용하다. 이러한 링커는 Doronina et al., Bioconjugate Chem. 17:14-24, 2006에 기술되어 있으며, 이러한 문헌의 개시내용은 화학적 접합을 위한 링커에 관한 것으로서 본원에 참조로 포함된다.

[0725] 일부 구현예에서, 반응성 치환기 Z'는 -(C=O)- 또는 -NH(C=O)-이고, 이에 따라 링커는 각각 항체, 또는 이의 항원-결합 단편의 아미노기와 -(C=O)- 또는 -NH(C=O)- 기의 반응으로부터 생성된 아마이드 또는 우레아 모이어티에 의해, 또는 이의 항원-결합 단편에 결합될 수 있다.

[0726] 일부 구현예에서, 반응성 치환기는 N-말레이미딜 기, 할로겐화된 N-알킬아미도 기, 설폰닐옥시 N-알킬아미도 기, 카르보네이트 기, 설폰일 할라이드 기, 티올 기 또는 이의 유도체, 내부 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 알키닐 기, (헥테로)사이클로알킬닐 기, 비사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일 기, 내부 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 알케닐 기, 사이클로알케닐 기, 테트라지닐 기, 아지도 기, 포스핀 기, 니트릴 옥사이드 기, 니트론 기, 니트릴 이민 기, 디아조 기, 케톤 기, (O-알킬)하이드록실아미노 기, 하이드라진 기, 할로겐화된 N-말레이미딜 기, 1,1-비스 (설폰닐메틸)메틸카르보닐 기 또는 이들의 제거 유도체, 카르보닐 할라이드 기, 또는 알렌아미드 기이고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 반응성 치환기는 사이클로알칸 기, 사이클로알킨 기, 또는 임의로 치환된 (헥테로)사이클로알킬닐 기를 포함한다.

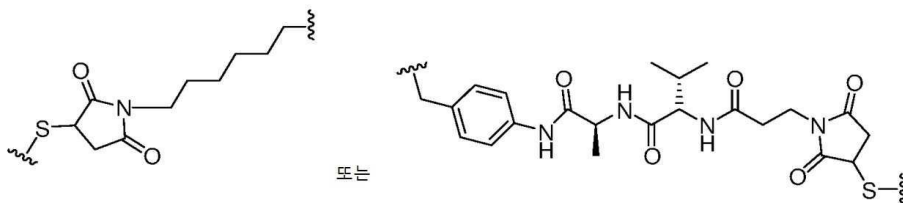
[0727] 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상의 반응성 잔기와 반응에 적합한 반응성 치환기 Z'를 함유하는 아마톡신-링커 접합체의 비제한적인 예는 비제한적으로 다음을 포함한다: 7'C-(4-(6-(말레이미도)헥사노일)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(6-(말레이미도)헥사아미도)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(6-(6-(말레이미도)헥사아미도)헥사노일)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르보닐)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복사아미도)헥사노일)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(말레이미도)헥사아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(6-(말레이미도)헥사아미도)헥사아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복사아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복사아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(3-카르복시프로판아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(2-브로모

아세트아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(3-(피리딘-2-일디설파닐)프로판아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(4-(말레이미도)부탄아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(말레이미도)아세틸)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(3-(말레이미도)프로파노일)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(4-(말레이미도)부타노일)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(4-(말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥산아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(3-(6-(말레이미도)헥산아미도)메틸)피롤리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(3-(6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥산아미도)메틸)피롤리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(3-(4-(말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)메틸)피롤리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(3-(6-(4-(말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥산아미도)메틸)피롤리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(2-(아미노옥시)아세트아미도)헥산아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(4-(2-(아미노옥시)아세트아미도)부탄아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(4-(2-(아미노옥시)아세트아미도)부타노일)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(6-(2-(아미노옥시)아세트아미도)헥사노일)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(6-(말레이미도)헥산아미도)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(말레이미도)헥산아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(6-(말레이미도)헥사노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; (R)-7'C-(3-(6-(말레이미도)헥산아미도)메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; (S)-7'C-(3-(6-(말레이미도)헥산아미도)메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥산아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(4-(4-(말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(4-(말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥산아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥산아미도)에틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥산아미도)에틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(4-(4-(말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)에틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(4-(말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥산아미도)에틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(3-(6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥산아미도)-S-메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(3-(6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥산아미도)-R-메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(3-(4-(4-(말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)-S-메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(3-(4-(4-(말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)-R-메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(3-(6-(4-(말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥산아미도)메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(3-카르복시프로판아미도)에틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥사노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(6-(4-(4-(말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥사노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(말레이미도)아세틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(3-(말레이미도)프로파노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(4-(말레이미도)부타노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(2-(말레이미도)아세트아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(4-(말레이미도)부탄아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(4-(말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥산아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(3-(6-(6-(말레이미도)헥산아미도)메틸)아제티딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(3-(2-(6-(말레이미도)헥산아미도)에틸)아제티딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(3-(4-(4-(말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)메틸)아제티딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(3-(2-(4-(4-(말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)에틸)아제티딘-1y1)메틸)-아마톡신; 7'C-(3-(2-(6-(4-(4-(말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥산아미도)에틸)아제티딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(말레이미도)-N-메틸헥산아미도)에틸)(메틸)아미노)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(6-(말레이미도)-N-메틸헥산아미도)부틸(메틸)아미노)메틸)-아마톡신; 7'C-(2-(2-(6-(말레이미도)헥산아미도)에틸)아지리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(2-(2-(6-(4-(4-(말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥산아미도)에틸)아지리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(6-(6-(2-(아미노옥시)아세트아미도)헥산아미도)헥사노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(1-(아미노옥시)-2-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데칸-17-오일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(2-(아미노옥시)아세트아미도)아세틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(3-(2-(아미노옥시)아세트아미도)프로파노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(4-(2-(아미노옥시)아세트아미도)부타노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(2-(아미노옥시)아세트아미도)헥산아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(2-(2-(아미노옥시)아세트아미도)아세트아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(4-(2-(아미노옥시)아세트아미도)부탄아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(20-(아미노옥시)-4,19-디옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3,18-디아자이코실)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(2-(2-(2-(아미노옥시)아세트아미도)-N-메틸헥산아미도)에틸)(메틸)아미노)메틸)-아마톡신; 7'C-(4-(6-(2-(아미노옥시)아세트아미도)-N-메틸헥산아미도)부틸)(메틸)아미노)메틸)-아마톡신; 7'C-(3-(6-(4-(4-(말레이미도)메틸)사

이클로헥산카르복스아미도)헥산아미도)메틸)피롤리딘-1-일)-S-메틸)-아마톡신; 7'C-((3-((6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥산아미도)-R-메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(2-브로모아세트아미도)에틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(2-브로모아세트아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(3-(피리딘-2-일디설파닐)프로판아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 6'O-(6-(4-(말레이미도)헥산아미도)헥실)-아마톡신; 6'O-(5-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)펜틸)-아마톡신; 6'O-(2-(6-(말레이미도)헥실)옥시)-2-옥소에틸)-아마톡신; 6'O-(6-(6-(말레이미도)헥실)카바모일)-아마톡신; 6'O-(6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥실)카바모일)-아마톡신; 6'O-(6-(2-브로모아세트아미도)헥실)-아마톡신; 7'C-(4-(6-(아지도)헥산아미도)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(헥스-5-이노일아미노)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(말레이미도)헥산아미도)에틸)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥산아미도)에틸)피페라진-1-일)-아마톡신; 6'O-(6-(6-(11,12-디데하이드로-5,6-디하이드로-디벤즈[b,f]아조신-5-일)-6-옥소헥산아미도)헥실)-아마톡신; 6'O-(6-(헥스-5-이노일아미노)헥실)-아마톡신; 6'O-(6-(2-(아미노옥시)아세틸)아미도)헥실)-아마톡신; 6'O-(6-(아미노옥시)헥실)-아마톡신; 및 6'O-(6-(2-아이오도아세트아미도)헥실)-아마톡신.

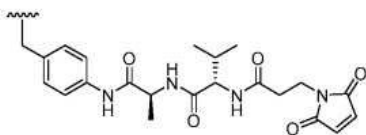
[0728] 당업자는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과의 접합 이전에 링커-반응성 치환기 구조가 Z' 기로서 말레이미드를 포함한다는 것을 인식할 것이다. 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 유용한 것들 중에서 상기 링커 모이어티 및 아마톡신-링커 접합체는 예를 들어 미국 특허 출원 공개 제2015/0218220호 및 특허 출원 공개 W02017/149077호에 기술되어 있으며, 이들 각각의 개시내용은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0729] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편과의 접합 이전에 링커-반응성 치환기 그룹 구조 L-Z'는 하기와 같다:



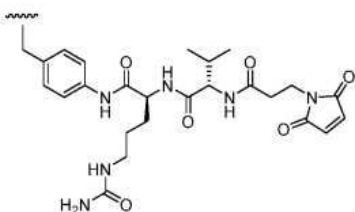
[0730]

[0731] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 아마톡신은 하기 화학식을 갖는 링커-반응성 모이어티 -L-Z'에 접합된다:



[0732]

[0733] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 아마톡신은 하기 화학식을 갖는 링커-반응성 모이어티 -L-Z'에 접합된다:



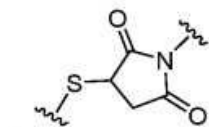
[0734]

[0735] 일부 구현예에서, ADC는 링커 및 화학적 모이어티 Z를 통해 본원에 개시된 바와 같은 화학식 III, IIIA, 또는 IIIB 중 어느 하나의 아마톡신에 접합된 항-CD45 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 파라-아미노벤질 기 (PAB)를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 $-(C(=O)(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서 n은 1 내지 6의 정수이다. 일부 구현예에서, 링커는

-PAB-Cit-Val-((C=O)(CH₂)_n)-이다.

[0736] 일부 구현예에서, 링커는 -(CH₂)_n - 단위를 포함하며, 여기서 n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구현예에서, 링커는 -PAB-Cit-Val-((C=O)(CH₂)_n)-이다. 일부 구현예에서, 링커는 -PAB-Ala-Val-((C=O)(CH₂)_n)-이다. 일부 구현예에서, 링커는 -(CH₂)_n -이다. 일부 구현예에서, 링커는 -((CH₂)_n)-이며, 여기서 n은 6이다.

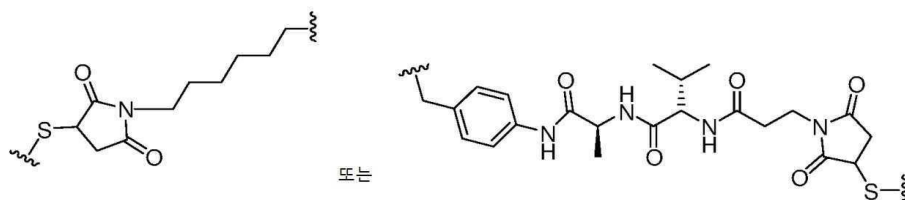
[0737] 일부 구현예에서, 화학적 모이어티 Z는 표 2로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 화학적 모이어티 Z는 하기와 같다:



[0738]

[0739] 여기서, S는 (예를 들어, 시스테인 잔기의 -SH 기로부터) CD45에 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환기를 나타내는 황 원자이다.

[0740] 일부 구현예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서, 하기와 같다:



[0741]

[0742] 항체-약물 접합체의 제조

[0743] 본원에 개시된 바와 같은 화학식 I의 ADC에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 개시된 바와 같은 링커 L 및 화학적 모이어티 Z를 통해 하나 이상의 세포독성 약물 모이어티 (D), 예를 들어, 항체 당 약 1 내지 약 20 약물 모이어티에 접합된다. 본 개시내용의 ADC는 (1) 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 반응성 치환기와 2가 링커 시약의 반응으로 상기 본원에 기술된 바와 같은 Ab-Z-L을 형성한 다음, 약물 모이어티 D와의 반응; 또는 (2) 약물 모이어티의 반응성 치환기와 2가 링커 시약과의 반응으로 D-L-Z'를 형성한 후 상기 본원에 기술된 바와 같은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 반응성 치환기와의 반응으로 화학식 D-L-Z-Ab, 예컨대 Am-Z-L-Ab의 ADC를 형성하는 것을 포함하는 당업자에게 공지된 유기 화학 반응, 조건, 및 시약을 이용하는 여러 경로에 의해 제조될 수 있다. ADC를 제조하기 위한 추가 방법이 본원에 기술되어 있다.

[0744] 또 다른 측면에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 하나 이상의 설폰하이드릴 기를 도입하기 위해 화학적으로 변형될 수 있는 하나 이상의 라이신 잔기를 갖는다. ADC는 이후 상기 본원에 기술된 바와 같이 설폰하이드릴 기의 황 원자를 통한 접합에 의해 형성된다. 라이신을 변형시키는 데 사용될 수 있는 시약은 N-숙신이미딜 S-아세틸티오아세테이트 (SATA) 및 2-이미노티올란 하이드로클로라이드 (트라우트 시약)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0745] 또 다른 측면에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 하나 이상의 설폰하이드릴 기를 갖기 위해 화학적으로 변형될 수 있는 하나 이상의 탄수화물 기를 가질 수 있다. ADC는 이후 상기 본원에 기술된 바와 같이 설폰하이드릴 기의 황 원자를 통한 접합에 의해 형성된다.

[0746] 또 다른 측면에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 알데하이드 (-CHO) 기를 제공하기 위해 산화될 수 있는 하나 이상의 탄수화물 기를 가질 수 있다 (예를 들어, Laguzza, et al., J. Med. Chem. 1989, 32(3), 548-55 참조). ADC는 이후 상기 본원에 기술된 바와 같이 상응하는 알데하이드를 통한 접합에 의해 형성된다. 세포독소의 부착 또는 회합을 위한 단백질의 변형을 위한 다른 프로토콜은 본원에 참조로 포함된 Coligan et al., Current Protocols in Protein Science, vol. 2, John Wiley & Sons (2002)에 기술되어 있다.

[0747] 링커-약물 모이어티를 세포-표적화 단백질, 예컨대 항체, 면역글로불린 또는 이의 단편에 접합시키는 방법은 예를 들어 미국 특허 제5,208,020호; 미국 특허 제6,441,163호; WO2005037992호; WO2005081711 호; 및

W02006/034488 호에서 발견되며, 이들 모두는 그 전체 내용이 명백하게 본원에 참조로 포함된다.

- [0748] 대안적으로, 항체 및 세포독성제를 포함하는 융합 단백질은 예를 들어 재조합 기술 또는 펩타이드 합성에 의해 제조될 수 있다. DNA의 길이는 서로 인접하거나 접합체의 요망되는 성질을 파괴하지 않는 링커 펩타이드를 인코딩하는 영역에 의해 분리된 접합체의 두 부분을 인코딩하는 개개의 영역을 포함할 수 있다.
- [0749] 본원에 기술된 ADC는 다양한 투여 형태로 환자 (예를 들어, 면역 질환 또는 암을 앓고 있는 인간 환자)에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 ADC는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 수용액과 같은 수용액의 형태로 면역 질환 또는 암을 앓고 있는 환자에게 투여될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법에 사용하기에 적합한 약제학적으로 허용되는 부형제는 점도-개질제를 포함한다. 수용액은 당업계에 공지된 기술을 사용하여 멸균될 수 있다.
- [0750] 본원에 기술된 바와 같은 항-CD45 ADC를 포함하는 약제학적 제형은 그러한 ADC를 하나 이상의 임의의 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합함으로써 동결 건조된 제형 또는 수용액 형태로 제조된다 (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)). 약제학적으로 허용되는 담체는 일반적으로 이용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 무독성이며, 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 예컨대 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기산과 같은 완충액; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제 (예컨대 옥타데실디메틸벤질 알루미늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드; 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10개 미만의 잔기) 폴리펩타이드; 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 라이신과 같은 아미노산; 단당류, 이당류, 및 글루코스, 만노스, 또는 텍스트린을 포함하는 다른 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨과 같은 당; 나트륨과 같은 염-형성 반대 이온; 금속 착물 (예를 들어, Zn-단백질 착물); 및/또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)과 같은 비이온성 계면활성제.
- [0751] **실시예**
- [0752] 하기 실시예는 본원에 기술된 조성물 및 방법이 어떻게 사용되고, 제조되고, 평가될 수 있는지의 설명을 당업자에게 제공하기 위해 제시되고, 순전히 본 발명을 예시하기 위해 의도되고, 본 발명자들이 본 발명으로서 간주되는 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0753] **실시예 1: CD45-ADC 단독 요법에 의한 무관 HSC 고갈**
- [0754] 동종 조혈 줄기 세포 이식 (allo-HSCT)은 악성 및 비-악성 혈액 장애에 대한 잠재적인 치유적 치료법이다. allo-HSCT 이전의 환자 준비, 컨디셔닝을 위한 현재 요법은 장기 독성, 불임, 및 2차 악성 종양의 위험을 포함한 요법-관련 사망률 및 이환율로 인해 이러한 치료 절차의 사용을 제한한다. 이는 악성 및 비악성 상태에서 allo-HSCT의 사용을 크게 제한한다.
- [0755] 이러한 문제를 해결하기 위해, 항체 약물 접합체 (ADC)가 개발되어 질환-유발 세포를 제거하는 동시에 치료-관련 부작용의 심각성을 감소시키는 전-강도 컨디셔닝의 이점을 제공한다. 이러한 보다 안전한 대체 컨디셔닝 전략을 모델링하기 위해, 마우스 CD45를 표적으로하는 ADC가 개발되는데, 이 ADC는 빠른 제거를 갖도록 설계되어 단일 제제로서 골수를 쉽게 번역할 수 있는 접근 방식을 제공한다.
- [0756] 짧은 반감기를 갖도록 조작된 항-마우스 CD45 ADC (104(S239C N297A IHH)-PBD)은 단일 제제로서 (즉, 추가 컨디셔닝제, 예컨대 면역억제제 없이) 마우스에서 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT)을 가능하게 하는 능력에 대해 평가되었다. 항-CD45 ADC는 항체의 S239C 부위에 접합된 피롤로벤조디아제핀 (PBD)을 함유한다.
- [0757] 먼저, CD45-ADC를 조작되지 않은 C57BL/6 마우스에서 평가하여 골수 파괴 용량을 결정하고 약동학을 확립하였다. CD45-ADC (0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 또는 3 mg/kg) 또는 이소형-ADC 음성 대조군 (3 mg/kg)을 0일차에 투여하였다. 이어서, 2일차에 골수를 수집하고 도 1a에 도시된 바와 같이 유동 세포 분석법으로 HSC 고갈을 평가하였다.
- [0758] 도 1b 및 1d에 도시된 바와 같이, 장기간 HSC와 림프구는 CD45-ADC에 의해 고갈되었다. 말초 림프구는 3 mg/kg CD45-ADC의 투여 후 9일까지 최하점에 도달했으며, 이는 CD45-ADC에 의한 효과적인 고갈을 나타낸다. C57BL/6 마우스에서 3 mg/kg CD45-ADC의 반감기는 1.7시간이었다 (도 1c).
- [0759] 도 1e에 도시된 바와 같이, 미처리 마우스에 비해 CD45-ADC로 처리된 마우스의 골수에서 WBC, 백혈구, 림프구, 호중구 및 단핵구가 강력하게 고갈되었다. 추가적으로, LSK (Lin⁻ Sca-1⁺ c-Kit⁺) 세포, ST-HSC, 및 LT-HSC는

모두 CD45-ADC에 의해 고갈되었다 (도 1f).

[0760] 0.3 mg/kg 또는 1 mg/kg CD45-ADC로 처리한 후 WBC, 호중구, 림프구, 및 단핵구의 용량 반응성 고갈이 투여 후 7일까지 관찰되었으며 21일까지 기준선 수준으로 반등하였다 (도 1g). 0.3 mg/kg 또는 1 mg/kg CD45-ADC로 처리한 후 RBC 및 혈소판의 일시적인 감소가 투여 후 7일까지 관찰되었다 (도 1h).

[0761] 이러한 결과는 단일 용량의 CD45-ADC가 뮤린의 HSC, WBC, 림프구, 호중구 및 단핵구를 효과적으로 고갈시킨다는 것을 나타낸다.

[0762] **실시예 2: CD45-ADC 단독 요법을 사용한 컨디셔닝 후 뮤린 유사유전자 이식**

[0763] 실시예 1에서 결정된 CD45-ADC의 최적 용량을 유사유전자 자가 마우스 이식 모델에서 이식 전에 컨디셔닝에 대해 평가하였다. C57BL/6 마우스를 9 Gy TBI, 이소형-ADC (3 mg/kg), 또는 CD45-ADC (0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 또는 3 mg/kg)의 단일 용량으로 컨디셔닝하였고, B6.SJL (B6 CD45.1+) 마우스에 전체 골수를 이식하였다. 9 Gy TBI를 통상적인 컨디셔닝 양성 대조군으로 사용하였다. 말초 혈액 키메리즘을 16주에 걸쳐 평가하였다.

[0764] 생착 검정 결과는 도 2a 내지 2d에 도시되어 있으며, 이는 골수 이식 후 4주째, 8주째, 12주째, 및 16주째에 각 처리군에서 전체 퍼센트 공여자 키메리즘 (도 2a), 퍼센트 B 세포 키메리즘 (도 2c), 및 퍼센트 T 세포 키메리즘 (도 2d)을 보여준다.

[0765] 3 mg/kg CD45-ADC로 컨디셔닝된 마우스는 9 Gy TBI로 컨디셔닝된 마우스와 비교하여 이식 후 16주에 걸쳐 >85%의 전체 말초 공여자 키메리즘을 달성하였다 (도 2a). 도 2b 내지 2d에 도시된 바와 같이 16주째에 말초 공여자 생착은 다계통이었고, T-, B- 및 골수 세포 구획들에서 재구성이 관찰되었다.

[0766] 이러한 결과는 CD45-ADC가 뮤린 모델에서 동종 이식을 가능하게 함을 나타낸다.

[0767] **실시예 3: CD45-ADC 단독요법을 사용한 컨디셔닝 후 뮤린 경미한 불일치 이식**

[0768] 항-CD45-ADC (104-PBD)를 동종, 부 조직적합성 항원 불일치 HSCT 모델에서 평가하였다. 3 mg/kg 이소형-ADC 또는 3 mg/kg CD45-ADC의 단일 용량을 풀링된 Balb/c CD45.1+ 공여자로부터 수확된 2×10^7 전체 골수 세포를 이식하기 전에 DBA/2 마우스에 투여하였다. 9 Gy TBI를 통상적인 컨디셔닝 양성 대조군으로 사용하였다. 말초 혈액 키메리즘을 16주에 걸쳐 평가하였다.

[0769] 생착 검정 결과는 도 3a 내지 3d에 도시되어 있으며, 이는 골수 이식 후 4주째, 8주째, 12주째, 및 16주째에 각 처리군에서 전체 퍼센트 공여자 키메리즘 (도 3a), 퍼센트 골수성 키메리즘 (도 3b), 퍼센트 B 세포 키메리즘 (도 3c), 및 퍼센트 T 세포 키메리즘 (도 3d)을 보여준다.

[0770] 3 mg/kg CD45-ADC로 컨디셔닝된 마우스는 이식 후 16주에 걸쳐 $\geq 95\%$ 공여자 키메리즘을 달성하였다 (도 3a). 일치하는 용량의 이소형-ADC를 사용한 치료는 효과적이지 않았다. 도 3b 내지 3d에 도시된 바와 같이, 16주째에 말초 공여자 생착은 다계통이었고, T-, B- 및 골수 세포 구획들에서 재구성이 관찰되었다.

[0771] **실시예 4: CD45-ADC 단독요법을 사용한 컨디셔닝 후 완전 불일치 동종 이식**

[0772] CD45-ADC (104-PBD)의 단일 용량이 완전 불일치 동종-HSCT 모델에서 공여자 키메리즘을 가능하기에 충분한 기여부를 결정하기 위해, CD45-ADC (4 mg/kg 또는 5 mg/kg) 또는 이소형-ADC (4 mg/kg 또는 5 mg/kg)의 단일 용량을 C57BL/6 마우스 (H2-b)에 투여한 다음, 풀링된 Balb/c CD45.1+ (H-2d) 공여자의 4×10^7 전체 골수 세포를 이식하였다. 9 Gy TBI를 통상적인 컨디셔닝 양성 대조군으로 사용하였다. 말초 혈액 키메리즘을 16주에 걸쳐 평가하였다. 이 연구에 사용된 항체는 컨디셔닝 후 HSCT를 가능하게 하기 위한 신속한 제거 ($T_{1/2}=1.7\text{hr}$)를 위해 조작된 항-CD45 항체 (104 S239C/IHH Ab) 였다. 항체는 PBD에 접합되었다.

[0773] 생착 검정 결과는 도 4a 내지 4d에 도시되어 있으며, 이는 골수 이식 후 4주 및 8주에 각 처리군에서 전체 퍼센트 공여자 키메리즘 (도 4a), 퍼센트 골수성 키메리즘 (도 4b), 퍼센트 B 세포 키메리즘 (도 4c), 및 퍼센트 T 세포 키메리즘 (도 4d)을 보여준다.

[0774] 도 4a에 도시된 바와 같이, CD45-ADC의 단일 용량은 완전히 골수파괴성이고 완전 불일치 a11o-HSCT 모델에서 완전한 키메리즘을 가능하게 하였다. 도 4b 내지 4d에 도시된 바와 같이, 8주째에 말초 공여자 생착은 다계통이었고, T-, B- 및 말초 세포 구획들에서 재구성이 관찰되었다.

[0775] 앞선 연구는 5 mg/kg 용량의 CD45-ADC로 반복되었으며 공여자 키메리즘을 22주째까지 모니터링하였다. 5 mg/kg

의 CD45-ADC의 단일 용량을 C57BL/6 숙주 (H-2b, CD45.2+) f CByJ.SJL(B6) 공여자 (H-2d, CD45.1+)로부터 세포를 이식하기 위해 C57BL/6 숙주 (H-2b, CD45.2+)를 컨디셔닝하는 데 사용하였다. 일치하는 용량의 이소형 ADC (Iso-ADC)을 음성 대조군으로 사용하였고, 9 Gy TBI를 통상적인 컨디셔닝 양성 대조군으로 사용하였다. 컨디셔닝된 마우스에 4×10^7 전체 BM 세포를 이식하고 22주에 걸쳐 말초 혈액 키메리즘을 평가하였다. 22주째에, 공여자 조혈 세포 키메리즘을 수용자의 비장, 골수, 및 흉선에서 평가하였다.

[0776] 완전 불일치 Balb/c → C57BL/6 allo-HSCT 모델에서, 단일 제제로서 5 mg/kg의 CD45-ADC의 단일 용량으로 컨디셔닝하는 수용자 마우스는 내성이 좋으며 완전한 동종 공여자 키메리즘을 가능하게 하였다 (n=2 별도 실험). 말초 혈액 키메리즘은 4주째에 CD45-ADC로 컨디셔닝된 마우스에서 관찰되었고 22주째까지 유지되었다 (도 1). T-, B-, 및 골수 세포 구획들에서 관찰된 다계통 재구성은 HSC 생착을 나타내는 각 구획에서 볼 수 있는 <90% 공여자 키메리즘을 나타낸다. 이러한 결과는 9 Gy TBI 양성 대조군에서 볼 수 있는 키메리즘과 비슷하였다. 일치하는 용량에서 비-표적화 이소형 ADC를 사용한 치료를 효과적이지 않았다 (도 4e). 모든 그룹에서 골수의 줄기 세포 키메리즘은 말초 키메리즘과 일치하였다. 비장 및 흉선 공여자 면역 세포 재구성은 22주째에 CD45-ADC와 TBI 컨디셔닝 간에 유사하였으며 (도 4e), CD45-ADC가 이식 후 공여자-유래 T 세포의 드노보 생성을 지원하는 숙주 흉선의 용량을 보존하면서 2차 림프 기관에서 숙주 림프구를 효율적으로 고갈시킨다는 것을 보여준다.

[0777] 요약하면, CD45-ADC를 사용한 컨디셔닝은 내성이 우수하고 완전히 골수과피성이며, 단일 제제로서 완전 불일치 allo-HSCT 모델에서 완전한 키메리즘을 가능하게 한다. 컨디셔닝을 위한 이러한 표적 접근 방식은 동종 및 반수체 HSCT의 안정성과 가용성을 개선시킬 수 있다.

[0778] 실시예 5. 생체의 HSC 사멸 검정

[0779] CD45-ADC (104-PBD)에 의한 세포의 사멸을 계통이 고갈되고 줄기 세포 인자 (SCF)가 있는 배지에서 배양된 마우스 HSC에서 평가하였다. CD45 살아있는 골수 (BM) 세포 수, Lin- BM 총 세포 수, 및 LKS (Lin- Sca-1+ c-Kit+) BM 총 세포 수를 ADC 농도의 함수로 평가하였다. 이소형-ADC ("Iso-ADC") 및 비접합 항-CD45 항체 ("CD45 네이티브")를 비교대상으로 평가하였다.

[0780] 도 5에 도시된 바와 같이, CD45-ADC는 Ms Lin이 고갈된 LKS 세포에서 가장 강력한 사멸을 보여주었다. 이러한 결과는 CD45 ADC가 시험관내에서 $EC_{50} 2.8 \times 10^{-13}$ 으로 마우스 조혈 세포를 사멸시킨다는 것을 나타낸다.

[0781] 실시예 6. B6 마우스에서 류틴 항-CD45 ADC의 PK

[0782] 다양한 용량의 마우스에서 CD45 ADC, 104-PBD의 PK를 평가하기 위해, C57BL/6 암컷 마우스에 3 mg/kg (QDx1), 3 mg/kg (Q2Dx), 또는 6 mg/kg (QDx1)의 용량으로 CD45-ADC를 정맥내 투여하였다. 이어서, CD45-ADC의 혈장 약물 농도를 투여 후 시간의 함수로 결정하였다.

[0783] 도 6에 도시한 바와 같이, C57BL/6 마우스에서 3 mg/kg CD45-ADC의 단일 용량의 반감기는 1.4시간이었고 3mg/kg CD45-ADC의 분획화된 Q2D 용량의 반감기는 6.07시간이었고, 6 mg/kg CD45-ADC의 단일 용량의 반감기는 3.88시간이었다.

[0784] 실시예 7. CD45-ADC 컨디셔닝은 경미한 불일치 모델에서 단일 제제로서 이식을 가능하게 한다

[0785] 항-CD45-ADC (104-PBD)를 동종, 부 조직적합성 항원 불일치 HSCT 모델에서 평가하였다. 3 mg/kg 이소형-ADC 또는 3 mg/kg CD45-ADC의 단일 용량을 CByJ.SJL(B6)-Ptpcr/J (CD45.1) 공여자로부터 수확된 2×10^7 전체 골수 세포를 이식하기 전에 DBA/2 (CD45.2) 마우스에 정맥내 투여하였다. 이식은 ADC 투여 후 2일차에 투여되었다. 9 Gy TBI를 통상적인 컨디셔닝 양성 대조군으로 사용하였다. CD11b+, B220+, 및 CD3+ 세포의 비율을 포함한 말초 혈액 키메리즘을 16주에 걸쳐 평가하였다. LSK (Lin- Sca-1+ c-Kit+), ST-HSC, 및 LT-HSC 세포의 수준을 포함한 HSC 고갈을 평가하였다. 처리군은 표 3에 요약되어 있다.

[0786] [표 3] 연구 설계

처리	용량 (mg/kg)	투여 일정	TBI		n
			용량 (Gy)	이식 후 시간	
TBI (양성 대조군)			9	D-1	8
CD45-ADC	3	Q2Dx2			8*
Iso-ADC	3	Q2Dx2			8*
CD45-ADC	3	QDx1	0.5	D-1	8
CD45-ADC	4	QDx1			8
Iso-ADC	4	QDx1			8
CD45-ADC	5	QDx1			8
Iso-ADC	5	QDx1			8
CD45-ADC	6	QDx1			8
Iso-ADC	6	QDx1			8

[0787]

[0788] 생체 검정 결과는 도 7a 내지 7c에 도시되어 있다. 각 처리군에서 말초 혈액 키메리즘 (B220+, CD3+, 및 CD11b+ 말초 세포의 경우)의 정도는 도 7a 및 7b에 도시되어 있다. 이러한 결과는 3 mg/kg CD45-ADC의 단일 용량이 단일 제제로서 경미한 불일치 모델에서 완전한 키메리즘을 가능하게 함을 나타낸다. 특히, IRR, 단일 제제로서 CD45-ADC, 또는 항-CD4 및 항-CD8 항체와 조합하여 투여된 CD45-ADC로 처리된 마우스에서 16주째에 99%이상의 공여자 CD11b+ 및 B220+ 말초 혈액 키메리즘이 달성되었다.

[0789]

LSK (Lin⁻ Sca-1⁺ c-Kit⁺) 세포, ST-HSC, 및 LT-HSC의 고갈 정도는 도 7c에 도시되어 있다. ADC 투여 후 3일 차에 골수에서 LT-HSC (>90%)의 고갈이 테스트된 모든 조건에 대해 달성되었다. CD45-ADC의 투여 후 Iso-ADC에 비해 ST-HSC의 더 큰 고갈이 달성되었다.

[0790]

이러한 결과는 CD45 ADC의 단일 용량이 3 mg/kg의 경미한 불일치 이식에서 완전한 공여자 키메리즘을 가능하게 함을 나타낸다.

[0791]

실시예 8. 완전 동종 불일치 마우스 모델 (CByJ.SJL(B6)-Ptpcrca/J→B6)에서 단일 제제로서 더 높은 용량 수준의 CD45-ADC를 사용한 컨디션닝

[0792]

더 높은 용량 수준에서 CD45-ADC (104-PBD)의 단일 용량을 사용한 컨디션닝을 완전 불일치 동종-HSC 이식 마우스 모델에서 평가하였다. CD45-ADC (3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 또는 6 mg/kg) 또는 이소형-ADC (3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 또는 6 mg/kg)의 단일 용량을 C57BL/6 마우스 (CD45.2) 수용자에게 투여한 다음 CByJ.SJL(B6)-Ptpcrca/J (CD45.1) 공여자의 4×10^7 전체 골수 세포를 이식하였다. 9 Gy TBI를 통상적인 컨디션닝 양성 대조군으로 사용하였다. Q2Dx2 투여 일정에서 3 mg/kg의 투여 또한 평가하였다. 말초 혈액 키메리즘을 4주째에 평가하였다. 처리군은 표 4에 요약되어 있다.

[0793]

[표 4] 연구 설계

처리	용량 (mg/kg)	투여 일정	TBI		n
			용량 (Gy)	이식 후 시간	
TBI (양성 대조군)			9	D-1	8
CD45-ADC	3	Q2Dx2			8*
Iso-ADC	3	Q2Dx2			8*
CD45-ADC	3	QDx1	0.5	D-1	8
CD45-ADC	4	QDx1			8
Iso-ADC	4	QDx1			8
CD45-ADC	5	QDx1			8
Iso-ADC	5	QDx1			8
CD45-ADC	6	QDx1			8
Iso-ADC	6	QDx1			8

[0794]

[0795]

생체 검정 결과는 도 8a 내지 도 8c에 도시되어 있다. LSK (Lin⁻ Sca-1⁺ c-Kit⁺) 세포, ST-HSC, 및 LT-HSC의

고갈 정도는 도 8a에 도시되어 있다. LT-HSC는 테스트된 모든 조건에 대해 ADC 투여 후 3일차에 골수에서 고갈되었다 (>95%). CD45-ADC의 투여 후 이소형-ADC에 비한 ST-HSC의 더 큰 고갈 또한 달성되었다.

[0796] 공여자 키메리즘의 전체 수준은 도 8b에 도시되어 있고, 각 처리군에서 말초 혈액 키메리즘 (B220+, CD3+, 및 CD11b+ 말초 세포의 경우)의 정도는 도 8c에 도시되어 있다. CD45-ADC (5 또는 6 mg/kg 단일 용량, 3 mg/kg Q2Dx2)의 투여 후 4주째에 90% 이상의 공여자 키메리즘이 달성되었다. 또한, CD45-ADC (5 또는 6 mg/kg 단일 용량, 3 mg/kg Q2Dx2)의 투여 후 4주째에 90% 이상의 공여자 B 세포 및 골수성 키메리즘, 및 80% 이상의 T 세포 키메리즘이 달성되었다.

[0797] 이러한 결과는 CD45 ADC의 단일 용량이 마우스에서 ≥ 5 mg/kg 단일 용량에서 완전 불일치 이식에서의 전체 공여자 키메리즘을 가능하게 함을 나타낸다.

[0798] [표 5] 서열 요약

서열 식별자	설명	서열
서열번호 1	CD45RO (인간 CD45 이소폼)	MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFTGQSPTSPSPTDAYLN ASETTTSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDY LYNKETKLFTAALNVNENVECGNNTCTNNEVHNLTEC KNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFLHDCTQV EKADTTICLKWKNIETFTCDTQNIITYRFQCGNMIFDNKE IKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKTDGSPG EPQIIFCRSEAAHQGVITWNPQRSFHNFTLCYIKETEK DCLNLDKNLIKDYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIAKVQRNG SAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMSTSDNSMHVKCRP PRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVNESHKNCDFRVKDL QYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILHHSTSYNSKALIAFL AFLIIVTSIALLVLYKIYDLHKKRSCNLDQEQELVERDD EKQLMNVPIHADILLETYKRKIADEGRFLAEFQSIPIRV FSKFPIKEARKPFNQKNRYVDILPYDYNRVELSEINGD AGSNYINASYIDGFKPRKYIAAQGPRDETVDDFWRMI WEQKATVIVMTRCEEGRNKAQYWPMSMEEGTRAF GDVVVKINQHKRCPDYIIQKLNIVNKKKATGREVTHIQ FTSWPDHGVPEDPHLLKLRNRVNAFSGPIVHCHSAGV SAGVGRGTGYIGIDAMLEGLEAENKVDVYGVVVKLRR QRCLMVQVEAQYILIHQALVEYNQFGETEVLSELHPY LHNMKKRDPSPSEPLEAEFQRLPSYRSWRTQHIGNQ EENKSKNRNSNVIPYDYNRVPLKHELEMSKESEHDS ESSDDSDSEPSKYINASFIMSYWKPVMIAAQGPLK ETIGDFWQMFQKRVKIVMLTELKHGDQEIACQYWGE GKQTYGDIQDLKDTKSSYTLRVFELRHSKRKDSRT VYQYQYTNWSVEQLPAEPKELISMIQVVKQKLPQKNS SEGNKHHKSTPLLIHCRDGSQQTGIFCALLNLESAET EEVVDIFQVVKALRKARPGMVSTFEQYQFLYDVIASTY PAQNGQVKKNNHQEDKIEFDNEVDKVKQDANCVNPL GAPEKLPEAKEQAEGSEPTSGTEGPEHSVNGPASPAL NQGS
서열번호 2	CD45RA (인간 CD45 이소폼)	MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFTGQSPTSPSPTGLTTA KMPSVPLSSDPLPHTTAFSPASTFERENDFSETTSL SPDNTSTQVSPDSLNDASAFNTTDAYLNASETTTSPS GSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKETKLFT AKLVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHN SCTAPDKTLILDVPPGVEKFLHDCTQVEKADTTICLK WKNIETFTCDTQNIITYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEH EYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKTDGSPGEPQIIFCRSE AAHQGVITWNPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLI KYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIAKVQRNGSAAMCHFTT KSAPPSQVWNMTVSMSTSDNSMHVKCRPPDRNGPH ERYHLEVEAGNTLVNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTF KAYFHNGDYPGEPFILHHSTSYNSKALIAFLAFLIIVTSIA LLVLYKIYDLHKKRSCNLDQEQELVERDDEKQLMNV PIHADILLETYKRKIADEGRFLAEFQSIPIRVFSKFPIKA RKPFNQKNRYVDILPYDYNRVELSEINGDAGSNYINA SYIDGFKPRKYIAAQGPRDETVDDFWRMIWEQKATVI VMVTRCEEGRNKAQYWPMSMEEGTRAFGDVVVKIN QHKRCPDYIIQKLNIVNKKKATGREVTHIQFTSWPDH GVPEDPHLLKLRNRVNAFSGPIVHCHSAGVGRGT GYIGIDAMLEGLEAENKVDVYGVVVKLRRQRCLMVQ VEAQYILIHQALVEYNQFGETEVLSELHPYLHNMKKR

[0799]

서열 식별자	설명	서열
		DPPSEPSPLEAEFQRLPSYRSWRTQHIGNQEENKSKN RNSNVIPYDYNRVPLKHELEMSKESEHDSDESSDDDS DSEEPSKYINASFIMSYWKPEVMIAAQGPLKETIGDFW QMIFQRKVIVMLTELKHGDQEIQAQYWGEGKQTYG DIEVDLKDTSSTYTLRVFELRHRSKRKDSRTVYQYQY TNWSVEQLPAEPKELISMIQVVKQLPQKNSSEGNKH HKSTPLLIHCRDGSQQTGIFCALLNLLESAETEEVDIF QVVKALRKARPGMVSTFEQYQFLYDVIASSTYPAQNGQ VKNNHQEDKIEFDNEVDKVKQDANCNVNPLGAPEKLP EAKEQAEGSEPTSGTEGPEHSVNGPASPALNQGS
서열번호 3	CD45RB (인간 CD45 이소폼)	MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTSPSTGVSS VQTPHLPHTADSQTSPSAGTDTQTFSGSAANAKLNPTP GSNAISDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSKPTC DEKYANITVDLYNKETKLTAKLNVNENVECGNNTCT NNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVE KFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNITYRFQ CGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNAS KIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPQRSFHN FTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKDYDLQNLKPYTKYVLSLH AYIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTS DNSMHVKCRPPDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNES HKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILHH STSYNSKALIAFLAFLIIVTSIALLVVLYKIYDLHKKRSCNL DEQVELVERDDEKQLMNVEPIHADILLETYKRKIADEG RLFLAEFQSIPRVFSKFIKEARKPFNQKNRYVDILPY DYNRVELSEINGDAGSNYINASYIDGFKEPRKYIAAQGP RDETVDDFWRMIWEQKATVIVMTRCEEGRNKNCAE YWPSMEEGTRAFGDVVVKINQHKRCPDYIIQKLNIVNK KEKATGREVTHIQFTSWPDHGVPEDPHLLLKLRRRVN AFSNFFSGPIVHCSAGVGRGTGYIGIDAMLEGLEAN KVDVYGYVVKLRRQRCLMVQVEAQYILIHQALVEYNQF GETEVNLSLHPYLHNMKRDPPEPSPLEAEFQRLP SYRSWRTQHIGNQEENKSKNRNSNVIPYDYNRVPLKH ELEMSKESEHDSDESSDDSDSEEPSKYINASFIMSY WKPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMIFQRKVIVMLTEL KHGDQEIQAQYWGEGKQTYGDIEVDLKDTSSTYTL RVFELRHRSKRKDSRTVYQYQYTNWSVEQLPAEPKELI SMIQVVKQLPQKNSSEGNKHHKSTPLLIHCRDGSQQ TGIFCALLNLLESAETEEVDIFQVVKALRKARPGMVST FEQYQFLYDVIASSTYPAQNGQVKNNHQEDKIEFDNEV DKVKQDANCNVNPLGAPEKLEAKEQAEGSEPTSGTEG PEHSVNGPASPALNQGS
서열번호 4	CD45RC (인간 CD45 이소폼)	MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTSPSTDVPG ERSTASTFPTDPVSPLTTTLSLAHHSSAALPARTSNTTI TANTSDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSKPTC DEKYANITVDLYNKETKLTAKLNVNENVECGNNTCT NNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVE KFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNITYRFQ CGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNAS KIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPQRSFHN FTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKDYDLQNLKPYTKYVLSLH AYIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTS DNSMHVKCRPPDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNES HKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILHH STSYNSKALIAFLAFLIIVTSIALLVVLYKIYDLHKKRSCNL DEQVELVERDDEKQLMNVEPIHADILLETYKRKIADEG

[0800]

서열 식별자	설명	서열
		RLFLAEFQSIPRVFSKFPIKEARKPFNQKNRYVDILPY DYNRVELSEINGDAGSNYINASYIDGKEPRKYIAAQGP RDETVDDFWRMWEQKATVIVMVTRCEEGRNPKCAE YWPSMEEGTRAFGDVVVKINQHKRCPDYIIQKLNIVNK KEKATGREVTHIQFTSWPDHGVPEDPHLLKLRRRVN AFSNFFSGPIVHCSAGVGRGTGYIGIDAMLEGLEAEN KVDVYGYVVKLRRQRCLMVQVEAQYLIHQALVEYNQF GETEVNLSLHPYLHNMMKKRDPSPLEAEFQRLP SYRSWRTQHIGNQEENKSKNRNSNIPYDYNRVPLKH ELEMSKESEHDSDESSDDSDSEEPSKYINAFIMSY WKPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMIFORKVKVIVMLTEL KHGDQEICAQYWGEGKQTYGDIEVDLKDTSSTYTL RVFELRHRSKRKDSRTVYQYQYTNWSVEQLPAEPKELI SMIQVVVKQLPQKNSSEGNKHHKSTPLIHCRDGSQQ TGIFCALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKARPGMVST FEQYQFLYDVIASSTYPAQNGQVKKNNHQEDKIEFDNEV DKVKQDANCVNPLGAPEKLPEAKEQAEGSEPTSGTEG PEHSVNGPASPALNQS
서열번호 5	아파미스타맵 중쇄	EVKLLSEGGGLVQPGGSLKLSAASGFDFSRYWMSW VRQAPGKGLEWIGEINPTSSINFTPSLKDVKFISRDNA KNTLYLQMSKVRSEDTALYYCARGNYRYGDAMDYW GQGSTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQNTSMVTLGC LVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLS SSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDDKIVPRDC GCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTQVVD ISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTERS VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTK GRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITV EWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVNQKS NWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGK
서열번호 6	아파미스타맵 경쇄	DIALTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYLH WYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDF TLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPTFTGSGTKLEIKRAD AAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNEYPKDINVKW KIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKSTYSMSSTLTTLTKDE YERHNSYTCEATHKSTSTSPIVKSFNREK
서열번호 7	아파미스타맵 중쇄 가변 영역	EVKLLSEGGGLVQPGGSLKLSAASGFDFSRYWMSW VRQAPGKGLEWIGEINPTSSINFTPSLKDVKFISRDNA KNTLYLQMSKVRSEDTALYYCARGNYRYGDAMDYW GQGSTSVTVSSA
서열번호 8	아파미스타맵 경쇄 가변 영역	DIALTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYLH WYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDF TLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPTFTGSGTKLEIKR
서열번호 9	mAb 104 중쇄 가변 영역	EVQLVESGGDLVQPGGSLKLSCTASGFTFSNYGMSWI RQTPDKRLEWVATVGNQDYTFPDMSMKGRFTVSRDNA KSILYLQMNSLASADTAMYYCTRHQWVFDYWGQGTPL TVSSAKTTAPSVYPLAPVCGGTTGSSVTLGCLVKGYFP EPVTLTWNSGSLSSGVHTFPALLQSGLYTLSSSVTVTS NTWPSQTITCNVAHPASSTKVDDKIEPRVPITQNPCPP LKECPPCAAPDLLGGPSVFIFPPKIKDVLMSLSPMVTCT VVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNS TLRVVSALPIQHQQDWMSGKEFKCKVNNRALPSPIEKTI SKPRGPVRAPQVYVLPPEAEEMTKKEFSLTCMITGFLP

[0801]

서열 식별자	설명	서열
		AEIAVDWTSNGRTEQNYKNTATVLDSDGSYFMYSKLR VQKSTWERGSLFACSVVHEGLHNHLTTKTISRSLGK
서열번호 10	mAb 104 경쇄 가변 영역	DIVLTQSPASLAVSLGQRILSCKASQSVSFAGSSLMH WYQQKPGQPKLLIYRASDLETGIPTRFSGGGSGTDF TLNIHPVEEDDAATYYCQQSREYPYTFGGGTRLEIKRA DAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPRDINVK WKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDYMSSTLTITKD EYERHNSYTCEATHKSTSTSPVKSFNRECE
서열번호 11	mAb 2B8 중쇄 가변 영역	EVKLVESSGGGLLKPGGSLKLSAASGFTFSKYWMHW VRQAPGKGLEWIGIEYDGTETNYAPSMKDRFTISRDN AKNTLYLQMSSVRSDETATYFCTTLQIYNNYLFDYWG QGVMVTVSSAQTTAPSVYPLAPGCGDTSSTVTLGCL VKGYFPEPVTVTWNSGALSSDVHTFPAVLQSGLYTLT SSVTSSTWPSQVTVCNVAHPASSTKVDKVERRNGGI GHKCPCTCPTCHKCPPELLGGPSVFIFPPKPKDILLISQ NAKVTCTVVDVSEEEPDVQFSWVFNNEVHTAQTP REEQYNSTFRVVSALPIQHQQDWMGKEFKCKVNNKAL PSPIETISKPKGLVRKPQVYVMGPPTQLTEQTVSLT CLTSGFLPNDIGVEWTSNGHIEKNYKNTPEVMDSDGS FFMYSKLNVERSRWDSRAPFVCSVVHEGLHNHHVEK SISRPPGK
서열번호 12	mAb 2B8 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSFLSASVGDRTVINCKPSQNINKYLNWYQQ KLGEAPKRLIYNTNSLQTGIPSRFSGSGSGTDYTLTITS LQPEDVATYFCLQHNRGVTFGSGTKLEIKRADAAPTVS IFPPSMEQLTSGGATVVCVFNNTFYPRDISVKWKIDGSE QRDGVLDVTDQDSKDYMSSTLSLTKEVERHNL YTCEVVKHTSSSPVVKSFNRECE
서열번호 13	AbA 중쇄 (HC) 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	EVQLVESGGDRVQPGKSLTSLSCVTSQFTFNYYWMTWI RQVPGKGLEWVASISSSGGSIYYPDSVKGRTISRDN KNTLYLQMNSLRSEDATYYCARDERWAGAMDAWG QGTSVTVSS
서열번호 14	AbA HC CDR1	FTFNYYWMT
서열번호 15	AbA HC CDR2	SISSSGGSIYYPDSVKG
서열번호 16	AbA HC CDR3	ARDERWAGAMDA

[0802]

서열 식별자	설명	서열
서열번호 17	AbA 경쇄 (LC) 가변 영역 (CDR 은 밑줄로 표시)	DIQMTQSPPVLSASVGDRTLSCK KASQNINKNLD WYQ QKHGEAPKLLIY ETNNLQT GIPSRFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDVATYYCY QHNSRFT FGSGTKLEIK
서열번호 18	AbA LC CDR1	KASQNINKNLD
서열번호 19	AbA LC CDR2	ETNNLQT
서열번호 20	AbA LC CDR3	YQHNSRFT
서열번호 21	AbB 중쇄 (HC) 가변 영역 (CDR 은 밑줄로 표시)	EVQLVESGGDLVQPGRSLKLSCIASG FTFTNFWM TWI RQVSGKGLEWVAS SISSGGSIYPDSVKDR FTISRDN KNTLYLQMNSLRSEDTATYYC VKLHYYSGGDA WGQ GTSVTVSS
서열번호 22	AbB HC CDR1	FTFTNFWM
서열번호 23	AbB HC CDR2	SISSGGSIYPDSVKD
서열번호 24	AbB HC CDR3	VKLHYYSGGDA
서열번호 25	AbB 경쇄 (LC) 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	DIQMTQSPSFLSASVGDRTIN C K ASQNINKYLD WYQ QKHGEAPKLLI HYTN LHTGIPSRFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDVATYF CLQHSSRW TFGGGTKLELK
서열번호 26	AbB LC CDR1	KASQNINKYLD

[0803]

서열 식별자	설명	서열
서열번호 27	AbB LC CDR2	YTNNLHT
서열번호 28	AbB LC CDR3	LQHSSRWT
서열번호 29	AbC 중쇄 (HC) 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	EVQLVESGGDLVQPGRSLKLSCLVASG FTFNNY WMTWI RQVPGKGLEWVAS SISSSGGSIYYPDSVK DRFTISRDN KNTLFLQMNSLRSEDTATYYC ARLYYYSGGGDA WGQ GTSVTVSS
서열번호 30	AbC HC CDR1	FTFNNYWMT
서열번호 31	AbC HC CDR2	SISSSGGSIYYPDSVKD
서열번호 32	AbC HC CDR3	ARLYYYSGGGDA
서열번호 33	AbC 경쇄 (LC) 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTIICK KASQDINKYLD WYQQ KLGEAPKLLIY NTNNLHT GI ~~PSRFSGSGSGTDYTLTISS~~ LQPEDVATYF CLQHISRWT FGGGTKLELK
서열번호 34	AbC LC CDR1	KASQDINKYLD
서열번호 35	AbC LC CDR2	NTNNLHT
서열번호 36	AbC LC CDR3	LQHISRWT

[0804]

서열 식별자	설명	서열
서열번호 37	AbD 중쇄 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNNYWMTW VRQAPGKGLEWVSS SISSSGGSIYYPDRVKG RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDERWAGAMDAW GGGTTTVSS
서열번호 38	AbD-HC CDR1	FTFNNYWMT
서열번호 39	AbD-HC CDR2	SISSSGGSIYYPDRVKG
서열번호 40	AbD-HC CDR3	ARDERWAGAMDA
서열번호 41	AbD 경쇄 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCK KASQNINKNLD WYQ QKPGKAPKLLIY ETNNLQT GVPSRFSGSGSGDFTLT SSLQPEDFATYYCY QHNSRFT FGQGTKLEIK
서열번호 42	AbD-LC CDR1	KASQNINKNLD
서열번호 43	AbD-LC CDR2	ETNNLQT
서열번호 44	AbD-LC CDR3	YQHNSRFT
서열번호 45	AbD 중쇄 (CDR 은 굵은 글씨체로; 불변 영역은 밑줄로 표시; D265C.LALA.H435A)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNNYWMTW VRQAPGKGLEWVSS SISSSGGSIYYPDRVKG RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDERWAGAMDAW GGGTTTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFEL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNAYTQKSLSL SPGK

[0805]

서열 식별자	설명	서열
서열번호 46	AbD 경쇄 (CDR 은 굵은 글씨체로; 불변 영역은 밑줄로 표시)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASQNINK NLDWYQ QKPGKAPKLLI YETNNL QTGVPSRFSGSGSGTDFTLT SSLQPEDFATYYC YQHNSRFT FGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
서열번호 47	AbE 중쇄 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFTNFWMAW IRQAPGKGLEWVAS SISSSGGSIYYPDSVKDR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC VKFHHYSGGGDAWG QGTLVTVSS
서열번호 48	AbE-HC CDR1	FTFTNFWMA
서열번호 49	AbE-HC CDR2	SISSSGGSIYYPDSVKD
서열번호 50	AbE-HC CDR3	VKFHHYSGGGDA
서열번호 51	AbE 경쇄 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASQNINK YLDWYQ QKPGKAPKLLI YTNNL HTGIPSRFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDFATYYC LQHSSRWT FGGGTKVEIK
서열번호 52	AbE-LC CDR1	KASQNINKYLD
서열번호 53	AbE-LC CDR2	YTNNLHT
서열번호 54	AbE-LC CDR3	LQHSSRWT

[0806]

서열 식별자	설명	서열
서열번호 55	AbE 중쇄 (CDR 은 굵은 글씨체로; 불변 영역은 밑줄로 표시; D265C.LALA.H435A)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTNFWMAW IRQAPGKGLEWVASISSSGGSIYYPDSVKDRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC VKFHHYSGGGDAWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHCTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNAYTQKSLSLSP GK
서열번호 56	AbE 경쇄 (CDR 은 굵은 글씨체로; 불변 영역은 밑줄로 표시)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC KASQNKYLDWYQ QKPGKAPKLLIHY TNNLHT GIPSRFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDFATYYC LQHSSRWTF GGGKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD <u>NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEK</u> <u>HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u>
서열번호 57	AbF 중쇄 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FNNY WMTW VRQAPGKGLEWVSSISSSGGSIYYPDSVKDRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYC ARLYYYDGGGDAWG QGTLVTVSS
서열번호 58	AbF-HC CDR1	FTFNNYWMT
서열번호 59	AbF-HC CDR2	SISSSGGSIYYPDSVKD
서열번호 60	AbF-HC CDR3	ARLYYYDGGGDA
서열번호 61	AbF 경쇄 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	GIQMTQSPSSLSASVGDRTITC KASQDINKYLDWYQ QKPGKAPKLLIY TNNLHT GIPSRFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDFATYYC LQHISRWT FGGKVEIK
서열번호 62	AbF-LC CDR1	KASQDINKYLD

[0807]

서열 식별자	설명	서열
서열번호 63	AbF-LC CDR2	NTNNLHT
서열번호 64	AbF-LC CDR3	LQHISRWT
서열번호 65	AbF 중쇄 (CDR 은 굵은 글씨체로; 불변 영역은 밑줄로 표시; D265C.LALA.H435A)	EVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFNNY WMTW VRQAPGKGLEWV SSISSGGSIYYPDSVK DRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARLYYYDGGGDAWG QGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFC SVMEALHNAYTKSLSLSP GK
서열번호 66	AbF 경쇄 (CDR 은 굵은 글씨체로; 불변 영역은 밑줄로 표시)	GIOMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYLDWYQ QKPGKAPKLLIYNTNNLHTGIPSRFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDFATYYCLQHISRWTFGGGKVEIKRTVAAPSV FI FPPSDEQLKSGTASVCLNNFY PREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
서열번호 67	Ab1 중쇄 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNW VRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGQYYDSSRYG EVAFDIWGGQTMVTVSS
서열번호 68	Ab1-HC CDR1	FTFSSYSMN
서열번호 69	Ab1-HC CDR2	YISSSSSTIYYADSVKG
서열번호 70	Ab1-HC CDR3	ARGGQYYDSSRYGEVAFDI

[0808]

서열 식별자	설명	서열
서열번호 71	Ab1 경쇄 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	DIVMTQSP ~~LSLPVTPGEPASISCRSSQSL~~ LSHNGYN ~~YL~~ DWYLQKPGQSPQ ~~LLIYLG~~ SNRASGV ~~PDRFSGSGSGT~~ DFTLKISRVEAEDVGVYYC <u>MQRRRTPPFT</u> FGGGTKVEI K
서열번호 72	Ab1-LC CDR1	RSSQSLLSHNGYN ~~YLD~~
서열번호 73	Ab1-LC CDR2	LGSNRAS
서열번호 74	Ab1-LC CDR3	<u>MQRRRTPPFT</u>
서열번호 75	Ab1 중쇄 (CDR 은 굵은 글씨체로; 불변 영역은 밑줄로 표시; D265C.LALA.H435A)	QVQLVESGGGLV ~~KPGGSLRLS~~ CAASG <u>FTFSSYS</u> MN ~~W~~ VRQAPGKGLEWVS <u>YISSSSSTIYYADSVKGRFTIS</u> RDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC <u>CARGGQYYDSSRYG</u> <u>EVAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG</u> <u>GTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVL</u> <u>QSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD</u> <u>KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD</u> <u>TLMSIRTPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN</u> <u>AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHLHQQDWLNGKEYKCKV</u> <u>SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN</u> <u>QVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL</u> <u>DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN</u> <u>AYTQKSLSLSPGK</u>
서열번호 76	Ab1 경쇄 (CDR 은 굵은 글씨체로; 불변 영역은 밑줄로 표시)	DIVMTQSP ~~LSLPVTPGEPASISCRSSQSL~~ LSHNGYN ~~YL~~ DWYLQKPGQSPQ ~~LLIYLG~~ SNRASGV ~~PDRFSGSGSGT~~ DFTLKISRVEAEDVGVYYC <u>MQRRRTPPFT</u> FGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYLSSTLT SKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
서열번호 77	Ab2 중쇄 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS <u>CAASGFTFEAYS</u> MN ~~W~~ VRQAPGKGLEWVS <u>YISLSGATIHYADSVKGRFTIS</u> RDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC <u>CARGGQYYDSSDYG</u> <u>EVAFDIWGQGTMTVSS</u>
서열번호 78	Ab2-HC CDR1	FTFEAYS <u>MN</u>

[0809]

서열 식별자	설명	서열
서열번호 79	Ab2-HC CDR2	YISLSGATIHYADSVKG
서열번호 80	Ab2-HC CDR3	ARGGQYYYDSSDYGEVAFDI
서열번호 81	Ab2 경쇄 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCR SSQSLVSN GYNYLD WYLQKPGQSPQLLIY FGSSRAS GVDPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVIY CMQRRRT PWSFGGGTKVEIK
서열번호 82	Ab2-LC CDR1	RSSQSLVSNGYNYLD
서열번호 83	Ab2-LC CDR2	FGSSRAS
서열번호 84	Ab2-LC CDR3	MQRRRTPWS
서열번호 85	Ab2 중쇄 (CDR 은 굵은 글씨체로; 불변 영역은 밑줄로 표시; D265C.LALA.H435A)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFEAYSM NW VRQAPGKGLEWVS YISLSGATIH YADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGGQYYYDSSDY EVAFDI WGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLTQDNLNGKEYCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVL DSDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN AYTQKSLSLSPGK
서열번호 86	Ab2 경쇄 (CDR 은 굵은 글씨체로; 불변 영역은 밑줄로 표시)	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCR SSQSLVSN GYNYLD WYLQKPGQSPQLLIY FGSSRAS GVDPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVIY CMQRRRT PWSFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0810]

서열 식별자	설명	서열
서열번호 87	Ab3 중쇄 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFGGYSMNW VRQAPGKGLEWWS YISISGATITYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGGQYYDSSDYG EVAFDIWGGQGTMTVTSS
서열번호 88	Ab3-HC CDR1	FTFGGYSMN
서열번호 89	Ab3-HC CDR2	YISISGATITYADSVKG
서열번호 90	Ab3-HC CDR3	ARGGQYYDSSDYGEVAFDI
서열번호 91	Ab3 경쇄 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS RSSQSLVSNNGNYLD WYLQKPGQSPQLLI FGSSRAS GVPDFRSGSGSGTDF TLKISRVEAEDGVYY CMQRRRTPPFT GGGKVEIK
서열번호 92	Ab3-LC CDR1	RSSQSLVSNNGNYLD
서열번호 93	Ab3-LC CDR2	FGSSRAS
서열번호 94	Ab3-LC CDR3	MQRRRTPPFT
서열번호 95	Ab3 중쇄 (CDR 은 굵은 글씨체로; 불변 영역은 밑줄로 표시; D265C.LALA.H435A)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFGGYSMNW VRQAPGKGLEWWS YISISGATITYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGGQYYDSSDYG EVAFDIWGGQGTMTVTSS <u>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG</u> <u>GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL</u> <u>QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD</u> <u>KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD</u> <u>TLMISRTPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN</u> <u>AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV</u> <u>SNKALPAIEKTIISKAKGQPREPOVYTLPPSRDELTKN</u> <u>QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVL</u> <u>DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHN</u> <u>AYTQKSLSLSPGK</u>

[0811]

서열 식별자	설명	서열
서열번호 96	Ab3 경쇄 (CDR 은 굵은 글씨체로, 불변 영역은 밑줄로 표시)	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCR SSQSLV SNGYNYLD WYLQKPGQSPQLLIY FGSSRAS GVDPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYYC MQRRRT PP FTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV <u>QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSK</u> <u>ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u>
서열번호 97	Ab4 중쇄 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFEAY SMNW VRQAPGKGLEWVS YISLSG ATIH YADSVK GRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGGQ YYT SSDYG EVAFDI WGQGTMTVSS
서열번호 98	Ab4-HC CDR1	FTFEAYSMN
서열번호 99	Ab4-HC CDR2	YISLSGATIH YADSVK G
서열번호 100	Ab4-HC CDR3	ARGGQYYT SSDYGEVAFDI
서열번호 101	Ab4 경쇄 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCR SSQSLV SNGYNYLD WYLQKPGQSPQLLIY FGSSRAS GVDPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYYC MQRRRT PWS FGGGTKVEIK
서열번호 102	Ab4-LC CDR1	RSSQSLV SNGYNYLD
서열번호 103	Ab4-LC CDR2	FGSSRAS
서열번호 104	Ab4-LC CDR3	MQRRRT PWS

[0812]

서열 식별자	설명	서열
서열번호 105	Ab4 중쇄 (CDR 은 굵은 글씨체로; 불변 영역은 밑줄로 표시; D265C.LALA.H435A)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFEAYSMNW VRQAPGKGLEWVS YISLSG ATIHYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGGQ YYTSSDYG EVAFDI WGQGTMTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHCTCPPEAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHN AYTQKSLSLSPGK
서열번호 106	Ab4 경쇄 (CDR 은 굵은 글씨체로; 불변 영역은 밑줄로 표시)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVSGNYNLD WYLQKPGQSPQLLIY FGSSRAS GVPDFRSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYYC MQRRRTPWS FGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
서열번호 107	Ab5 중쇄 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFEAYSMNW VRQAPGKGLEWVS YISLSG ATIHYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGGQ YYTSSDYG EVAFDI WGQGTMTVTSS
서열번호 108	Ab5-HC CDR1	FTFEAYSMN
서열번호 109	Ab5-HC CDR2	YISLSGATIHYADSVKG
서열번호 110	Ab5-HC CDR3	ARGGQYYTSSDYGEVAFDI
서열번호 111	Ab5 경쇄 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVSSGNYNLD WYLQKPGQSPQLLIY FGSSRAS GVPDFRSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYYC MQRRRTPWS FGGGTKVEIK
서열번호 112	Ab5-LC CDR1	RSSQSLVSSGNYNLD

[0813]

서열 식별자	설명	서열
서열번호 113	Ab5-LC CDR2	FGSSRAS
서열번호 114	Ab5-LC CDR3	MQRRRTPWS
서열번호 115	Ab5 중쇄 (CDR 은 굵은 글씨체로; 불변 영역은 밑줄로 표시; D265C.LALA.H435A)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFEAYSMNW VRQAPGKGLEWVS YISLSGATIH YAD SVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGGQYYTSSDYG EVAFDI WGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHN AYTQKSLSLSPGK
서열번호 116	Ab5 경쇄 (CDR 은 굵은 글씨체로; 불변 영역은 밑줄로 표시)	DIVMTQSPPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLVSSG NYLD WYLQKPGQSPQLLIY FGSSRAS GVDPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYYC MQRRRTPWS FGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
서열번호 117	Ab6 중쇄 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFEAYSMNW VRQAPGKGLEWVS YISLSGATIH YAD SVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGGQYYTSSDYG EVAFDI WGQGTMTVSS
서열번호 118	Ab6-HC CDR1	FTFEAYSMN
서열번호 119	Ab6-HC CDR2	YISLSGATIHADSVK
서열번호 120	Ab6-HC CDR3	ARGGQYYTSSDYGEVAFDI

[0814]

서열 식별자	설명	서열
서열번호 121	Ab6 경쇄 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	DIVLTQSPLSLPVTGPGEPAISCR RSSQSLVSSG NYLD WYLQKPGQSPQLLIY FGSSRAS GVDPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYYC MQRRRTPWS FGGGTKVEIK
서열번호 122	Ab6-LC CDR1	RSSQSLVSSGNYLD
서열번호 123	Ab6-LC CDR2	FGSSRAS
서열번호 124	Ab6-LC CDR3	MQRRRTPWS
서열번호 125	Ab6 중쇄 (CDR 은 굵은 글씨체로; 불변 영역은 밑줄로 표시; D265C.LALA.H435A)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFEAYSMNW VRQAPGKGLEWVS YISLSGATIH YAD SVKGR FTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC CARGGQYYTSSDYG EVAFDIWGQ GLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG <u>GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL</u> <u>QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD</u> <u>KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD</u> <u>TLMSRTPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN</u> <u>AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKV</u> <u>SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN</u> <u>QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV</u> <u>DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN</u> <u>AYTQKSLSLSPGK</u>
서열번호 126	Ab6 경쇄 (CDR 은 굵은 글씨체로; 불변 영역은 밑줄로 표시)	DIVLTQSPLSLPVTGPGEPAISCR RSSQSLVSSG NYLD WYLQKPGQSPQLLIY FGSSRAS GVDPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVYYC MQRRRTPWS FGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKV <u>QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSK</u> <u>ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u>
서열번호 127	Ab7 중쇄 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFGGYSMNW VRQAPGKGLEWVS YISISGATITYADSVKGR FTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC CARGGQYYDSSDYG EVAFDIWGQ GTMTVSS
서열번호 128	Ab7-HC CDR1	FTFGGYSMN

[0815]

서열 식별자	설명	서열
서열번호 129	Ab7-HC CDR2	YISISGATITYADSVKG
서열번호 130	Ab7-HC CDR3	ARGGQYYYDSSDYGEVAFDI
서열번호 131	Ab7 경쇄 가변 영역 (CDR 은 굵은 글씨체로 표시)	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCR SSQSLVSSG NYLD WYLQKPGQSPQLLIY FGSSRAS GVDPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVIY CMQRRRTPPFT FGGGTKVEIK
서열번호 132	Ab7-LC CDR1	RSSQSLVSSGNYLD
서열번호 133	Ab7-LC CDR2	FGSSRAS
서열번호 134	Ab7-LC CDR3	MQRRRTPPFT
서열번호 135	Ab7 중쇄 (CDR 은 굵은 글씨체로; 불변 영역은 밑줄로 표시; D265C.LALA.H435A)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTGGYS MNW VRQAPGKGLEWVS YISISGATITYADSVKGR FTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGGQYYYDSSDYG EVAFDI WGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG <u>GTAAAGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL</u> <u>QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD</u> <u>KKVEPKSCDKTHCTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD</u> <u>TLMSRTPEVTCVVVCSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN</u> <u>AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV</u> <u>SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN</u> <u>QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVL</u> <u>DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHN</u> <u>AYTQKSLSLSPGK</u>
서열번호 136	Ab7 경쇄 (CDR 은 굵은 글씨체로; 불변 영역은 밑줄로 표시)	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCR SSQSLVSSG NYLD WYLQKPGQSPQLLIY FGSSRAS GVDPDRFSGSGSGTDF TLKISRVEAEDVGVIY CMQRRRTPPFT FGGGTKVEIKR <u>TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV</u> <u>QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSK</u> <u>ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u>

[0816]

서열 식별자	설명	서열
서열번호 137	AbA LC 가변 DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCACCTGTGCTGTCT GCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCCTTTCATGCAAG GCAAGTCAGAAATATTAACAAAAATTTAGACTGGTATC AGCAGAAACATGGGGGAGCCCTAAGCTCCTGATCT ATGAGACAAATAATTTGCAAACGGGGATCCCATCAA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTACACTC TCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATGTGGCAA CTTACTACTGTTACCAGCACAACTCCAGATTCACTTT TGGCTCAGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
서열번호 138	AbA HC 가변 DNA	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACAGGGT ACAGCCTGGCAGGTCCCTGACACTCTCCTGTGTAAAC ATCTGGATTACCTTTAACAACATTTGGATGACCTGG ATCCGGCAAGTACCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGT CGCTTCTATTAGTTCCAGTGGCGGTAGCATATATTAT CCCGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGA GACAACGCCAAGAACACCCTGTATCTGCAAATGAAC AGTCTGAGATCCGAGGACACGGCGACCTACTACTG CGCAAGAGACGAAAGATGGGCTGGCGCTATGGACG CCTGGGGGCAAGGGACCTCCGTCACCGTCTCCTCA
서열번호 139	AbB LC 가변 DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTTCTGTCT GCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAACTGCAAG GCGAGTCAGAACATTAATAAATATTTAGATTGGTATC AGCAGAAACATGGGGAGGCCCTAAGCTCCTGATC CATTACACCAATAATTTGCACACAGGGATACCATCAA GGTTCAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTACACTT TGACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAA CATATTTCTGTCTGCAACATTCCAGCAGGTGGACCTT CGGCGGAGGGACCAAGCTTGAGCTGAAA
서열번호 140	AbB HC 가변 DNA	GGGAAGGGCCTGGAGTGGGTGCTAGCATTAGTTC TAGTGGAGGTAGCATATATTATCCCGACTCTGTGAA GGACCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAA CACACTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGATCCGA GGACACGGCGACATACTACTGCGTTAAGCTTCACTA CTATTCCGGAGGGGGTGATGCTTGGGGCCAAGGAA CCTCCGTCACCGTCTCCTCA
서열번호 141	AbC LC 가변 DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTTCTGTCT GCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCATCTGCAAG GCGAGTCAGGACATTAACAAGTATTTAGACTGGTATC CAGCAGAAATTGGGGGAGCCCTAAGCTCCTGATC TACAATACAAATAATTTGCACACAGGGATACCATCAA GGTTCAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTACACTT TGACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTCGCAA CATATTTTGTCTGCAGCACATTAGCAGATGGACCTT CGGCGGAGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA
서열번호 142	AbC HC 가변 DNA	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGATTTGGT ACAGCCTGGCAGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGTTGC CTCTGGATTACCTTTAATAACTATTGGATGACATGG ATTTCGCAAGTTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGT CGCTTCCATTAGTAGTAGTGGTGGTAGCATATATTAT CCCGACTCTGTGAAGGATCGATTACCATCTCCAGA GACAACGCCAAGAACACACTGTTCTGCAAATGAAC AGTCTGAGATCTGAGGACACGGCGACATACTACTGC GCGAGACTGTATTACTATTCTGGTGGTGGCGATGCG TGGGGCCAAGGAACCTCCGTCACCGTCTCCTCA

[0817]

서열 식별자	설명	서열
서열번호 143	AbD 중쇄 가변 영역 (핵산)	GAAGTGCAGCTTCTGGAGTCCGGTGGCGGACTGGT CCAGCCGGGCGGATCTCTGAGACTTTCGTGTGCCG CCTCGGGATTACCTTCAACAACATTGGATGACCT GGGTGACAGAGGCCCGGAAAGGGGCTGGAATGG GTGTCTCAATTAGCTCCTCGGGGGATCCATCTAC TACCCTGATCGCGTGAAGGGCGGTTTACAATCTCC CGGGACAACAGCAAGAACCCTCTACCTCCAAATG AACAGCCTGCGCGCTGAGGACACTGCTGTGTACTAT TGCGCGAGGGACGAGAGATGGGCCGGCGCAATGG ATGCCTGGGGACAGGGGACCACCGTCACCGTCAGC TCC
서열번호 144	AbD 경쇄 가변 영역 (핵산)	GATATTCAGATGACCCAGTCCCCATCATCCCTGTCC GCCTCCGTGGGCGACCGCGTGACGATCACTTGCAA AGCCAGCCAGAATATCAACAAGAACCTGGATTGGTA CCAACAGAAGCCGGGGAAGGCCCTAAGCTGCTGA TCTACGAAACCAACAACCTGCAAACCTGGCGTGCCGT CAAGGTTGAGCGGTTCCGGGTGCGGACCGACTTC ACCCTGACCATTTCTCGCTGCAACCCGAGGACTTC GCGACCTACTACTGCTATCAGCACAAACAGCCGTTT ACCTTCGGACAGGGCACCAAGCTCGAGATCAAG
서열번호 145	AbE 중쇄 가변 영역 (핵산)	GAAGTGCAGCTCGTGGAGTCCGGTGGAGGCCCTGT GCAACCGGAGGATCCCTGCGGCTCTCCTGCGCCG CATCAGGCTTACGTTCAACAACCTTGGATGGCT GGATTAGACAGGCACCGGGGAAGGGACTGGAATGG GTGGCGTCCATTAGCTCGTCCGAGGATCCATCTAC TATCCTGACTCAGTGAAGGACAGGTTTACCATCTCC CGGGACAACAGCAAGAACAACCTGTACCTCCAAATG AACTCGCTGCGCGCCGAGGACACCGCGTGTACTA CTGCGTGAAGTTCCATCACTACTCCGCGGAGGAG ATGCCTGGGGACAGGGTACTCTCGTACTGTGTCT CC
서열번호 146	AbE 경쇄 가변 영역 (핵산)	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTCCTCCCTGTCC GCGTCTGTGGGCGACCGCGTGACCATTACGTGCAA AGCTTCCAGAACATTAAACAAGTACCTGGATTGGTA CCAGCAGAAGCCTGGAAGGCCCCCAAGCTGTTGA TCCACTACACAAACAACCTCCACACTGGTATCCCGT CCCGGTTCTCGGGGTCCGGATCGGGAACCTGACTAC ACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTC GCCACCTATTACTGCCTGCAACACTCCTCGCGCTGG ACCTTCGGCGGGGTACTAAGGTGAGATCAAG
서열번호 147	AbF 중쇄 가변 영역 (핵산)	GAAGTGCAGCTCGTGGAGTCCGGTGGAGGCCCTGT GCAACCGGAGGATCCCTGCGGCTCTCCTGCGCCG CATCAGGCTTACGTTCAACAACCTGATGACTT GGGTGACAGGACCGGGGAAGGGACTGGAATG GGTGTCCAGCATTAGCTCGTCCGAGGATCCATCTA CTATCCGACTCAGTGAAGGACAGGTTTACCATCTC CCGGACAACGCAAGAACCTCCTGTACCTCCAAAT GAACTCGCTGCGCGCCGAGGACATGGCCGTGACT ACTGCGCGAGGCTGTACTACTACGATGGGGGGGGC GATGCCTGGGGACAGGGAACCTAGTACTGTGTC GTCC
서열번호 148	AbF 경쇄 가변 영역 (핵산)	GGAATCCAGATGACACAGAGCCCGTCTAGCCTGTCA GCATCCGTGGGGGACAGGGTCACCATCACCTGTAA AGCCAGCCAGGATATTAACAAGTACCTGGACTGGTA CCAGCAGAAGCCCGGGGAAGGCCCCGAAGCTCCTGA TCTACAACACCAACAACCTGCACACCGGAATTCCTG

[0818]

서열 식별자	설명	서열
		CCCGCTTTTCGGGATCGGGATCCGGGACCGATTAC ACCCTGACTATCTCCTCCTGCAACCCGAGGACTTC GCCACTTACTATTGCCTCCAACACATTTCCCGGTGG ACTTTCGGCGGGCGGCACCAAGGTCGAGATCAAG
서열번호 149	Ab1 중쇄 가변 영역 (핵산)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGT CAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAG CCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTTTCATACATTAGTAGTAGTAGTAGTACCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCC AGAGACAATGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAATG AACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCGGTGTAATA CTGCGCCAGAGGTGGACAATACTACTACGACAGCA GCAGATACGGTGAGGTAGCATTGACATATGGGGTC AGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
서열번호 150	Ab1 경쇄 가변 영역 (핵산)	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCC GTACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAG GTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAA CTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTC TCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCAATCGGGC CTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGAT CAGGCACAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGG AGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAGA GAAGACGCACTCCTCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
서열번호 151	Ab2 중쇄 가변 영역 (핵산)	GAAGTGCAGCTTGTGGAGTCCGGTGGCGGACTGGT CCAGCCGGGGCGGATCTCTGAGACTTTCGTGTGCCG CCTCGGGATTACCTTCGAAGCGTATTCATGAACT GGGTGAGACAGGCCCGGAAAGGGCCCTGGAATGG GTGTCGTACATTAGCCTGTGGGGGCCACCATCCAT TACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGGTTCACAATCTCC CGGGACAACGCCAAGAACTCCCTCTACCTCCAAATG AACAGCCTGCGCGCTGAGGACACTGCTGTGTACTAT TGCGCGAGGGGTGGCCAGTACTACTACGACTCAAG CGACTACGGCGAAGTGGCATTGATATCTGGGGAC AGGGGACCATGGTCAACGTCAGCTCC
서열번호 152	Ab2 경쇄 가변 영역 (핵산)	GATATCGTGATGACACAGTCCCCTCTGTCCCTCCCT GTGACCCCGGAGAACCCAGCCTCTATTTCCCTGCCG GTCCTCCCAATCCCTGGTGTCCAACGGTTATAACTA CCTGGATTGGTACTTGCAAAAGCCCGGACAGAGCC CCAGCTGCTCATCTACTTCGGAAGCTCACGCGCGA GCGGGGTGCCGATAGGTTTTCGGGATCCGGAAGC GGCACCGACTTCACGCTGAAGATCTCGAGAGTCTGA GGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGTATGCAGC GGCGGCGCACCCCTGTGCTCTCGGCGCGGAACT AAGGTCGAGATCAAG
서열번호 153	Ab3 중쇄 가변 영역 (핵산)	CAAGTGCAGCTTGTGGAGTCCGGTGGCGGACTGGT CAAGCCGGGGCGGATCTCTGAGACTTTCGTGTGCCG CCTCGGGATTACCTTCGGCGGATATTCATGAACT GGGTGAGACAGGCCCGGAAAGGGCCCTGGAATGG GTGTCGTACATTAGCATCTCGGGGGCCACCATCACT TACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGGTTCACAATCTCC CGGGACAACGCCAAGAACTCCCTCTACCTCCAAATG AACAGCCTGCGCGCTGAGGACACTGCTGTGTACTAT TGCGCGAGGGGTGGCCAGTACTACTACGACTCAAG

[0819]

서열 식별자	설명	서열
		CGACTACGGCGAAGTGGCATTTCGATATCTGGGGAC AGGGGACCATGGTCACCGTCAGCTCC
서열번호 154	Ab3 경쇄 가변 영역 (핵산)	GATATCGTGATGACACAGTCCCCTCTGTCCCTCCCT GTGACCCCGGAGAACCAGCCTCTATTTCTGCGG GTCCTCCCAATCCCTGGTGTCCAACGGTTATACTA CCTGGATTGGTACTTGCAAAGGCCGGACAGAGCC CCCAGCTGCTCATCTACTTCGGAAGCTCACGCGCGA GCGGGGTGCCGGATAGGTTTTCGGGATCCGGAAGC GGCACCAGCTTCACGCTGAAGATCTCAGAGTCGA GGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGTATGCAGC GGCGGCGCACCCCGCCTTACCTTCGGCGGCGGA ACTAAGGTCGAGATCAAG
서열번호 155	Ab4 중쇄 가변 영역 (핵산)	GAAGTGCAGCTTGTGGAGTCCGGTGGCGGACTGGT CCAGCCGGGCGGATCTCTGAGACTTTCGTGTGCCG CCTCGGGATTACCTTCGAAGCGTATTCATGAAGT GGGTCAGACAGGCCCGCGAAAGGGCCTGGAATGG GTGTCGTACATTAGCCTGTGCGGGGCCACCATCCAT TACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGGTTACAATCTCC CGGGACAACGCCAAGAACTCCCTCTACCTCCAAATG AACAGCCTGCGCGCTGAGGACACTGCTGTGTACTAT TGCGCGAGGGGTGGCCAGTACTACTACACCTCAAG CGACTACGGCGAAGTGGCATTTCGATATCTGGGGAC AGGGGACCATGGTCACCGTCAGCTCC
서열번호 156	Ab4 경쇄 가변 영역 (핵산)	GATATCGTGATGACACAGTCCCCTCTGTCCCTCCCT GTGACCCCGGAGAACCAGCCTCTATTTCTGCGG GTCCTCCCAATCCCTGGTGTCCAACGGTTATACTA CCTGGATTGGTACTTGCAAAGGCCGGACAGAGCC CCCAGCTGCTCATCTACTTCGGAAGCTCACGCGCGA GCGGGGTGCCGGATAGGTTTTCGGGATCCGGAAGC GGCACCAGCTTCACGCTGAAGATCTCAGAGTCGA GGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGTATGCAGC GGCGGCGCACCCCGTGTCTTCGGCGGCGGAAGT AAGGTCGAGATCAAG
서열번호 157	Ab5 중쇄 가변 영역 (핵산)	GAAGTGCAGCTTGTGGAGTCCGGTGGCGGACTGGT CCAGCCGGGCGGATCTCTGAGACTTTCGTGTGCCG CCTCGGGATTACCTTCGAAGCGTATTCATGAAGT GGGTCAGACAGGCCCGCGAAAGGGCCTGGAATGG GTGTCGTACATTAGCCTGTGCGGGGCCACCATCCAT TACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGGTTACAATCTCC CGGGACAACGCCAAGAACTCCCTCTACCTCCAAATG AACAGCCTGCGCGCTGAGGACACTGCTGTGTACTAT TGCGCGAGGGGTGGCCAGTACTACTACACCTCAAG CGACTACGGCGAAGTGGCATTTCGATATCTGGGGAC AGGGGACCATGGTCACCGTCAGCTCC
서열번호 158	Ab5 경쇄 가변 영역 (핵산)	GATATCGTGATGACACAGTCCCCTCTGTCCCTCCCT GTGACCCCGGAGAACCAGCCTCTATTTCTGCGG GTCCTCCCAATCCCTGGTGTCTCGGGTTATACTA CCTGGATTGGTACTTGCAAAGGCCGGACAGAGCC CCCAGCTGCTCATCTACTTCGGAAGCTCACGCGCGA GCGGGGTGCCGGATAGGTTTTCGGGATCCGGAAGC GGCACCAGCTTCACGCTGAAGATCTCAGAGTCGA GGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGTATGCAGC GGCGGCGCACCCCGTGTCTTCGGCGGCGGAAGT

[0820]

서열 식별자	설명	서열
		AAGGTCGAGATCAAG
서열번호 159	Ab6 중쇄 가변 영역 (핵산)	GAGGTGCAGCTGGTCGAAAGCGGAGGAGGGCTGGT GCAGCCTGGAGGATCCCTGCGGCTCTCATGTGCCG CCTCCGGCTTTACCTTCGAAGCCTACTCCATGAACT GGGTCAGACAGGCTCCCGGAAGGGACTGGAATGG GTCAGCTACATTTGCTGTCCGGAGCCACCATCCAC TACGCTGACTCAGTTAAGGGACGCTTACCATCTCC CGGGATAATGCAAAGAACTCCCTGTACCTCCAATG AATTCAGTGAGGGCCGAGGACACTGCCGTGTACTAC TGCGCCCGGGGAGGTCAATACTATTACACCTCCTCC GACTACGGCGAAGTGGCTTCGATATCTGGGGCCA AGGAACCCCTCGTACTGTCTCCTCC
서열번호 160	Ab6 경쇄 가변 영역 (핵산)	GACATCGTGCTGACCCAGTCACCGCTTTCCTTGCCC GTGACTCCTGGGGAACCGGCTCCATTTCTGTGCCG GTCCAGCCAGTCCCTGGTGTCTCCGGCTACAATTA CCTGGATTGGTACCTCCAAAGCCCGGACAGTCCCC ACAACTGCTCATCTACTTCGGGAGCTCAAGGGCCTC AGGAGTGCCGGATCGCTTCTCGGGTTCGGAAGCG GGACTGACTTCACTCTGAAAATCAGCCGCTGGGAAG CAGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGCATGCAGCGC AGGAGAACCCCTGGTCTTTGGCGGTGGAACGAA GGTCGAAATCAAG
서열번호 161	Ab7 중쇄 가변 영역 (핵산)	CAAGTGCAGCTTGTGGAGTCCGGTGGCGGACTGGT CAAGCCGGGCGGATCTCTGAGACTTTCGTGTGCCG CCTCGGGATTACCTTCGGCGGATATTCCATGAACT GGGTCAGACAGGCCCCCGGAAAGGGCCCTGGAATGG GTGTCGTACATTAGCATCTCGGGGGCCACCATCACT TACGCCGATAGCGTGAAGGGCGGTTCAACAATCTCC CGGGACAACGCCAAGAACTCCCTCTACCTCCAATG AACAGCCTGCGCGCTGAGGACACTGCTGTGTACTAT TGCGCGAGGGGTGGCCAGTACTACTACGACTCAAG CGACTACGGCGAAGTGGCATTCTGATATCTGGGGAC AGGGGACCATGGTCACCGTCAGCTCC
서열번호 162	Ab7 경쇄 가변 영역 (핵산)	GATATCGTGATGACACAGTCCCTCTGTCCCTCCCT GTGACCCCGGAGAACCCAGCCTCTATTTCTGCGCG GTCCTCCCAATCCCTGGTGTCTCCGGTTATAACTA CCTGGATTGGTACTTGCAAAGCCCGGACAGAGCC CCAGCTGCTCATCTACTTCGGAAGCTCACGCGCGA GCGGGGTGCCGATAGGTTTTCGGGATCCGGAAGC GGCACCGACTTCACGCTGAAGATCTCGAGAGTCTGA GGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGTATGCAGC GGCGGCGCACCCCGCCCTTACCTTCGGCGGCGGA ACTAAGGTCGAGATCAAG
서열번호 163	AbD 중쇄 가변 영역 (대체 핵산 서열)	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGT ACAGCCTGGCGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAG CCTCTGGATTACCTTTAATAATTATTGGATGACATG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTCTCATCTATTAGTTCCAGTGGTGGTAGCATTTACT ACCCCGACAGGGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCC AGAGACAATTCCAAGAACGCTGTATCTGCAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTA CTGCGCAAGAGACGAGAGATGGGCAGGTGCTATGG

[0821]

서열 식별자	설명	서열
		ATGCCTGGGGGCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCC TCA
서열번호 164	AbD 경쇄 가변 영역 (대체 핵산 서열)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCT GCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAG GCAAGTCAGAATATTAACAAGAATTTAGACTGGTATC AGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT ATGAGACGAATAACTTGCAAACAGGGGTCCCATCAA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTC TCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAA CTTACTACTGTTATCAGCATAATTCTAGATTTACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
서열번호 165	AbE 중쇄 가변 영역 (대체 핵산 서열)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGT ACAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAG CCTCTGGATTACCTTTACCAATTTTGGATGGCGTG GATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTCGCAAGTATTAGTTCAAGTGGTGGTAGCATCTAC TACCCTGACTCCGTGAAGGACCGGTTACCATCTCC AGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCGAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGACTA CTGCGTCAAGTTTCACTACTATTAGCGGCGGCGCA TGCTTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCCT CA
서열번호 166	AbE 경쇄 가변 영역 (대체 핵산 서열)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCT GCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAA GCAAGTCAGAATATTAACAAGTATTAGATTGGTATC AGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCC ATTACACTAACAACCTTGACACCGGGATTCCATCAA GGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTATACTC TCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAA CTTACTACTGTCTGCAGCACAGTTCAGATGGACAT TCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
서열번호 167	AbF 중쇄 가변 영역 (대체 핵산 서열)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGT ACAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAG CCTCTGGATTACCTTCAATAACTATTGGATGACGTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTTTCATCCATTAGTAGTAGTGGCGGTAGTATATACT ACCCTGACTCTGTGAAGGATCGATTACCATCTCCA GAGACAATGCCAAGAACTCACTGTATCGAAATGA ACAGCCTGAGAGCTGAGGACATGGCGGTGACTAC TGCGCCAGGTTGTACTACTACGACGGGGGAGGGGA TGCGTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCT CA
서열번호 168	AbF 경쇄 가변 영역 (대체 핵산 서열)	GGCATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCT GCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAG GCGAGTCAGGACATTAATAAGTATTAGATTGGTATC AGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT ACAATACAAACAATTTGCATACAGGGATCCCATCAAG GTTCAAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATTATACTCT TACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAAC ATATTACTGTCTTCAACACATATCTAGATGGACGTTT GGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

[0822]

서열 식별자	설명	서열
서열번호 169	Ab2 중쇄 가변 영역 (대체 핵산 서열)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGT ACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAG CCTCTGGATTACCTTCGAAGCATATAGCATGAACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTTTCATACATTAGTCTCAGTGGTGCCACCATAACA CTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTC CAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTATT ACTGCGCCAGAGGTGGACAATACTACTACGACAGCA GTGATTACGGTGAGGTAGCATTGACATATGGGGTC AGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
서열번호 170	Ab2 경쇄 가변 영역 (대체 핵산 서열)	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCC GTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAG GTCTAGTCAGAGCCTGGTCAGTAATGGATACAATA TTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCC ACAGCTCCTGATCTATTTCCGTTCTTCCCGGCCCTC CGGGGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAG GCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGG CTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAGAGAA GACGCACTCCTTGGGTCTTTGGCGGAGGGACCAAG GTTGAGATCAAA
서열번호 171	Ab3 중쇄 가변 영역 (대체 핵산 서열)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGT CAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAG CCTCTGGATTACCTTCGGAGGATATAGCATGAACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTTTCATACATTAGTATCAGTGGTGCCACCATAACC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCC AGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTA CTGCGCCAGAGGTGGACAATACTACTACGACAGCA GCGATTATGGTGAGGTAGCATTGACATATGGGGTC AGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
서열번호 172	Ab3 경쇄 가변 영역 (대체 핵산 서열)	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCC GTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAG GTCTAGTCAGAGCCTGGTCAGTAATGGATACAATA TTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCC ACAGCTCCTGATCTATTTCCGTTCTTCCCGGCCCTC CGGGGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAG GCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGG CTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAGAGAA GACGCACTCCTCCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCA AGGTTGAGATCAAA
서열번호 173	Ab4 중쇄 가변 영역 (대체 핵산 서열)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGT ACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAG CCTCTGGATTACCTTCGAAGCATATAGCATGAACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTTTCATACATTAGTCTCAGTGGTGCCACCATAACA CTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTC CAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTATT ACTGCGCCAGAGGTGGACAATACTACTACGACAGCA GTGATTACGGTGAGGTAGCATTGACATATGGGGTC AGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA

[0823]

서열 식별자	설명	서열
서열번호 174	Ab4 경쇄 가변 영역 (대체 핵산 서열)	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCAACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTGGTCACTAATGGATACAACCTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTTCGGTTCTTCCCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAGAGAAACGCACTCCTTGGTCTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
서열번호 175	인간 CD45RABC 이소폼 (NCBI 기탁 번호 NP_002829.3)	MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTSPSPTGLTTAKMPSVPLSSDPLPHTHTAFSPASTFERENDFSETTTSLSPDNTSTQVSPDSDLNASAFNTTGVSSVQTPHLPHTADSQTPSAGTDTQTFSGSAANAKLNPTPGSNAISDVPERSTASTFPTDPVSPLTTTSLAHSSAALPARTSNTTITANTSDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKETKLTAKLVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSIHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQLDHCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNTYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKDYLDQNLKPYTKYVLSLAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPDRNGPHERYHLEVEAGNTLVNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEFFILHSTSYNSKALIAFLAFLIIVTSIALLVLYKIYDLHKRSCNLDQEQELVERDDEKQLMNVPIHADILLETYKRKIADEGRFLAEFQSIPIRVFSKFPKEARKPFNQKNRYVDILPYDYNRVELSEINGDAGSNYINASYIDGFKEPRKYIAAQGRDETVDVDFWRMIWEQKATVIVMVTREEGNRNKCAEYWPSEEGTFRAGDVVVKINQHKRCPDYIIQKLNIVNKEKATGREVTHIQFTSWPDHGVPEDPHLLKLRRRVNAFSNNFGPIVHCSAGVGRGTGYIGIDAMLEGLEAENKVDVYGYVVKLRQRCLMVQVEAQYILIHQALVEYNQFGETEVNLSLHPYLHNMKKRDPPESEPSPLEAEFQRLPSYRSWRTQHIGNQEENKSKNRNSNIPYDYNRVPLKHELEMSKESEHDSDESSDDSDSEEPSKYINASFMSYWKPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMFQRKVIVVMLTELKHGDQEIQAQYWGEKQTYGDIEVDLKDSDKSSTYTLRVFELRHSHKRKDSRTVYQYQYTNWSVEQLPAEPKELISMIQVVKQKLPQKNSSEGNKHHKSTPLLIHCRDGSQQTGIFCALLNLLESAETEEVDIFQVVKALRKARPGMVSTFEQYQFLYDVIASTYPAQNGQVKKNNHQEDKIEFDNEVDKVKQDANCVNPLGAPEKLPEAKEQAEGSEPTSGTEGPEHSVNGPASPALNQGS
서열번호 176	인간 CD45RABC 항원 (인간 CD45RABC 이소폼의 단편)	QSPTSPSPTGLTTAKMPSVPLSSDPLPHTHTAFSPASTFERENDFSETTTSLSPDNTSTQVSPDSDLNASAFNTTGVSSVQTPHLPHTADSQTPSAGTDTQTFSGSAANAKLNPTPGSNAISDVPERSTASTFPTDPVSPLTTTSLAHSSAALPARTSNTTITANTSDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKETKLTAKLVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSIHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQLDHCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNTYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKDYLDQ

[0824]

서열 식별자	설명	서열
		NLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPP SQVWNMTVSMSTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHL EVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFH NGDYPGEPFILHHSTSYNSK
서열번호 177	CD45 단편 1	TEKDCLNLDKNLIKDYDLQNLK
서열번호 178	CD45 단편 2	CYIKETEKDCLNLDKNLIKDYDLQNLKPYTKY
서열번호 179	CD45 단편 3	RPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNESH
서열번호 180	CD45 단편 4	CRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNESHK
서열번호 181	CD45 단편 5	RNGPHERYHLEVEAGNT
서열번호 182	IgG 경쇄 불변 영역	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDY SLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
서열번호 183	WT의 IgG 중쇄 불변	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열번호 184	IgG 중쇄 불변 영역 (D265C)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0825]

서열 식별자	설명	서열
서열번호 185	IgG 중쇄 불변 영역 (L234A / L235A / D265C)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVTVVCSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열번호 186	IgG 중쇄 불변 영역 (H435A / D265C)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVTVVCSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNAITQKSLSLSPGK
서열번호 187	IgG 중쇄 불변 영역 (L234A / L235A / H435A / D265C)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVTVVCSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNAITQKSLSLSPGK
서열번호 188	가변 중쇄 CDR1 의 공통 서열 (Abs 1-7)	FTF(S/E/G)(S/A/G)YSMN
서열번호 189	가변 중쇄 CDR2 의 공통 서열 (Abs 1-7)	YIS(S/L/I)S(S/G)(S/A)TI(Y/H/T)YYADSVKG
서열번호 190	가변 중쇄 CDR3 의 공통 서열 (Abs 1-7)	ARGGQYYY(D/T)SS(R/D)YGEVAFDI
서열번호 191	가변 경쇄 CDR1 의 공통 서열 (Abs 1-7)	RSSQSL(H/-)SNGYNYLD
서열번호 192	가변 경쇄 CDR2 의 공통 서열 (Abs 1-7)	(L/F)GS(N/S)RAS

[0826]

서열 식별자	설명	서열
서열번호 193	가변 경쇄 CDR3 의 공통 서열 (Abs 1-7)	MQRRRT(P/W)(F/S)(T/F)
서열번호 194	시노물구스 원숭이 CD45	MTMCLWLKLLAFVFAFLDTEVFVTGQGSLSPGRRRT KMPSVPLSSDPLPHTTAFSPASISERENDFSETTPSL SDNTSTQVSPDSDNASAFNTTGVSSALTPHLPHTADS QTPSTGTDTPSPGSAANTTLSPTRSDISDVPGRS TASTFPTDPISPLATTLIPARNSSAALPARTSNTTITANT SVSYLNASETTTPSPSGSTVISTPTIATTTSKPTCAEKY ATIPVDYLYNNKTKLFTAKLVNENVECTNNNHTHNICT NNEVLNLPECKEMNVFVSHNSCTDRHKELKLDVPPEV EKFQDDCTPDVEANTTICLKWKIETFACDKSKITYRF QCGNKTYNKEGIYLENLEPEYKCDSEILYNNHKYINI TKLIKTDFGIPGQPQNVVCRHEDAHQGVITWNPQRSF HNFTLCYVKNPAKKCLILDKHLTTYHLQNLKPYTNYSL LHAYIAKVQRNGTAATCNFTTESAPPSQVQNMIVSTS DNSMHVKCEVPRDVNGPTGLYHLEVEAGNTLVRLNSQ SKCDFSVNNLQYSTYYNLKAYYHNGKYSGEVILREST SYNSKALIAFLAFLIIVTSIALLVLYKIYDLHKRSCNLD EQQELVERDDEKQLMNVPIHADILLETYKRKIADEGR FLAEFQSIPIRVSKFPIKEARKPFNQKNRYVDILPYDY NRVELSEINGDAGSNYINASYIDGFEPRKYIAAQGPR DETVDWFWRMIWEQKATVIVMTRCEEGRNKNCAEY WPSMEEGTRAFGDIVVKINQHKRCPDYIIQKLNIKNKE KATGREVTHIQFTSWPDHGVPEDPHLLKLRVRVNAF SNFFSGPIVHCSAGVGRGTGYIGIDAMLEGLEAENKV DVYGYVVKLRQRCLMVQVEAQYILHQALVEYNQFG ETEVLNSELHPYLNHMKRDPSPSEPLEAEFQRLPSY RSWRTQHIGNQEENKNKRNNSNVIPYDYNRVPLKHEL EMSKESDHDSDESSDDSDSEEPSKYINASFIMSYWK PEVMIAAQGPLKETIGDFWQMIFQRKVIVMLTELKH GDQEICAQYWGEKQTYGDIEVDMKDTNKSSTYTLRV FELRHSKRKDSRTVYQYQYTNWSVEQLPAEPKELVSLI QVLKEKLQKNFSEGNKHHKSTPLLIHCRDGSQQTGIF CALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKARPMVSTFEQ YQFLYDIIASTYPAQNGQVKKNNHQEDKIEFDNEVDKV KQDANCVNPLGATEKLPEAKEQATGSEPTSGTEGPEH SVNGPASPALNQGS
서열번호 195	레스스 마카크 CD45	MTMCLWLKLLAFVFAFLDTEVFVTGQGSLSPGRRRT KMPSVPLSSDPLPHTTAFSPASISERENDFSETTPSL SDNTSTHVSPDSDNASAFNTTGVSSALTPHLPHTADS QTPSTGTDTPSPGSAANTTLSPTRSDISDVPGRS TASTFPTDPISPLATTLIPARNSSAALPARTSNTTITANT SVSYLNASETTTPSPSGSTVISTPTIATTTSKPTCAEKY ATIPVDYLYNNKTKLFTAKLVNENVECTNNNHTHNICT NNEVLNLPECKEMNVFVSHNSCTDRHKELKLDVPPEV EKFQDDCTPDVEANTTICLKWKIETFACDKSKITYRF QCGNKTYNKEGIYLENLEPEYKCDSEILYNNHKYINI TKLIKTDFGIPGQPQNVVCRHEDAHQGVITWNPQRSF HNFTLCYVSKTAKKCLSLDKHLTTYHLQNLKPYTNYSL SLHAYIAKVQRNGTAATCNFTTESAPPSQVQNMIVSTS DNSMRVKCEAPRDVNGPTELYLLEVEAGNTLVRLNSQ SECDFSVNNLQYSTYYNLKAYYHNGKYSGEVILREST SYNSKALIAFLAFLIIVTSIALLVLYKIYDLHKRSCNLD

[0827]

서열 식별자	설명	서열
		EQQELVERDDEKQLMNVEPIHADILLETYKRKIADEGR FLAEFQSIPIRVFSKFIKEARKPFNQKNRYVDILPYDY NRVELSEINGDAGSNYINASYIDGFKPRKYIAAQGPR DETVDDFWRMWIEQKATVIMVTRCEEGRNRKCAEY WPSMEEGTRAFGDVVVKINQHKRCPDYIIQKLNIVNKK EKATGREVTHIQFTSWPDHGVDPEDPHLLLKLRRRVNA FSNFFSGPIVVHCSAGVGRGTGYIGIDAMLEGLEAENK VDVYGYVVKLRRQRCLMVQVEAQYILIHQALVEYNQF GETEVNLSLHPYLHNMKRDPPESEPSLEAEFQRLP SYRSWRTQHIGNQEENKNKNRNSNIPYDYNRVPLKH ELEMESKESDHSDSESSDDSDSEEPSKYINASFMSY WKPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMFQKRVKIVMLTEL KHGDQEICAQYWGEKQTYGDIEVDMKDTNKSSTYTL RVFELRHSKRKDSRTVYQYQYTNWSVEQLPAEPKELV SLIQVLKEKLPQKNSSEGNKHHKSTPLLIHCRDGSQQT GIFCALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKARPGMVSTF EQYQFLYDIIASTYPAQNGQVKKNNHQEDKIEFDNEVD KVKQDANCNVNPLGATEKLEPEAEQATGSEPTSGTEGP EHSVNGPASPALNQGS
서열번호 196	시가-유사 독소 1 서브유닛 A (SLT-1A)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLM IDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNRLIVERNNLYV TGFVNRTNNVFYRFADFSHTVFPGTAVTLSGDSSYTT LQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSV ARAMLRFVTVTAELRFQIRGFRFTLDDLGRSYV MTAEDVDLTNLWGRLLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGS INAILGSVALILNCHHHASRVARMASDEFPSMCPADGR VRGITHNKILWDSSTLGAILMRRTISS
서열번호 197	시가 독소 서브유닛 A (StxA)	KEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLLM IDSGTGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNRLIVERNNLYVT GTFVNRTNNVFYRFADFSHTVFPGTAVTLSGDSSYTT LQRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSV ARAMLRFVTVTAELRFQIRGFRFTLDDLGRSYVMT AEDVDLTNLWGRLLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSIN AILGSVALILNCHHHASRVARMASDEFPSMCPADGRV RGITHNKILWDSSTLGAILMRRTISS
서열번호 198	시가-유사 독소 2 서브유닛 A (SLT-2A)	DEFTVDFSSQKSYVDSLNSIRSAISTPLGNISQGGVSVS VINHVLGGNYISLNVRLDPYSERFNHLRLIMERNNLYV AGFINTETNIFYRFSDFSHISVPDVTVMSTTSSYSSLQ RIADLERTGMQIRHSLVGSYLDLMEFRGRSMTRASS RAMLRFTVIAELRFQIRGFRPALSEASPLYTMTA QDVDLTNLWGRISNVLPEYRGEEGVRIGRISFNSLSAIL GSVAVILNCHSTGSYSVRSVSQKQKTECQIVGDRAAIK VNNVLWEANTIAALLNRKPDLTPEPNQ

[0828]

[0829]

다른 구현예

[0830]

본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특히, 및 특허 출원은 각 독립 간행물 또는 특허 출원이 상세하게 및 개별적으로 참조로 포함되는 것으로 나타난 것과 동일한 정도로 본원에 참고로 포함된다.

[0831]

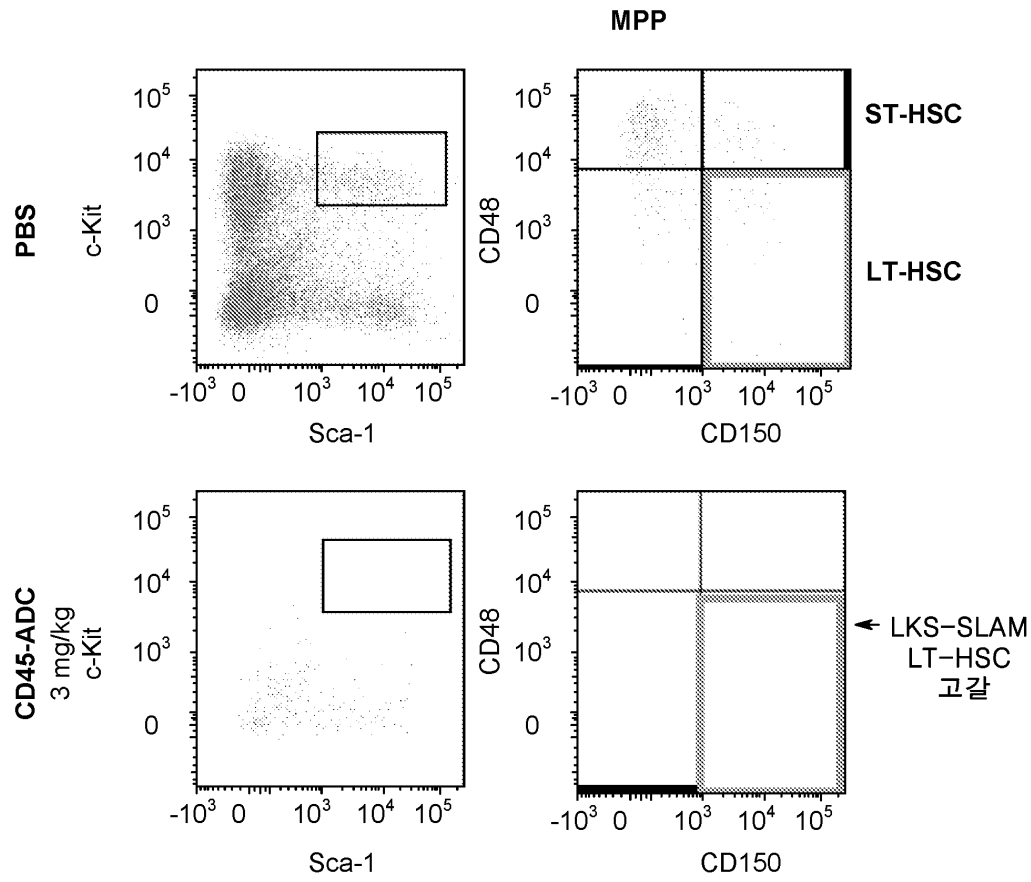
본 발명이 이의 특정 구현예와 관련하여 기술되었지만, 추가 변형이 가능하며, 본 출원은 일반적으로 본 발명의 원리를 따르고 본 발명과 관련된 당해 분야 내에 공지되거나 통상적인 관행 내에 있는 발명으로부터의 이러한 벗어남을 포함하는, 발명의 임의의 변형, 사용 또는 개조를 포함하는 것으로 의도되며, 상기에 기술된 필수 특징에 적용될 수 있고, 청구범위에서 이어지는 것으로 이해될 것이다.

[0832]

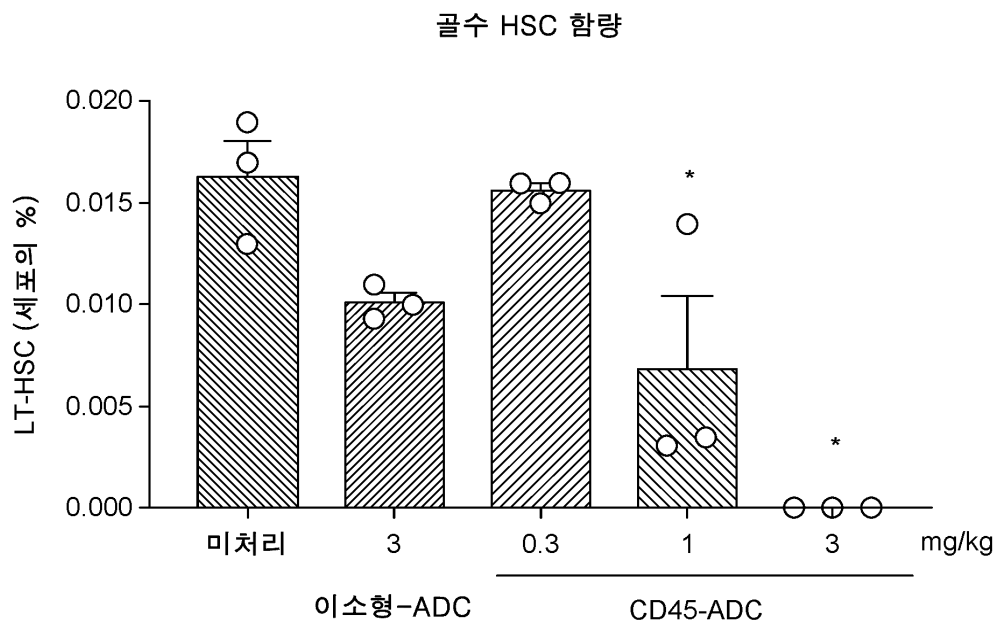
다른 구현예는 청구범위 내에 속한다.

도면

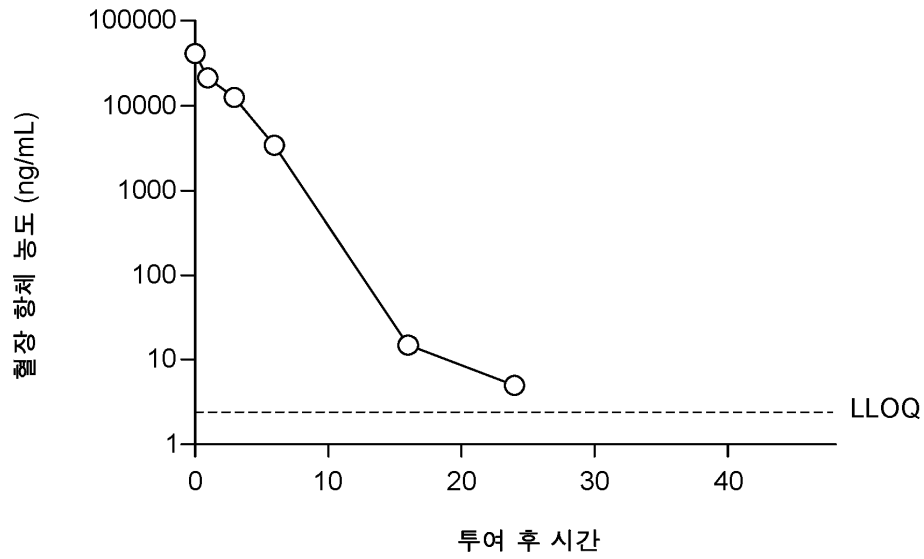
도면1a



도면1b

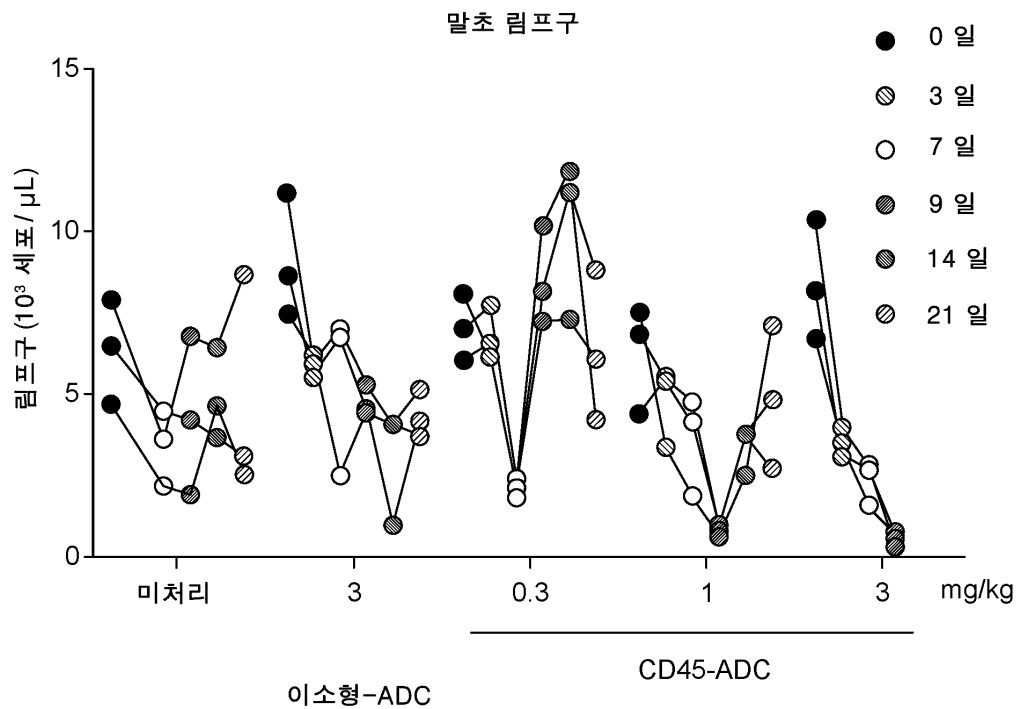


도면1c

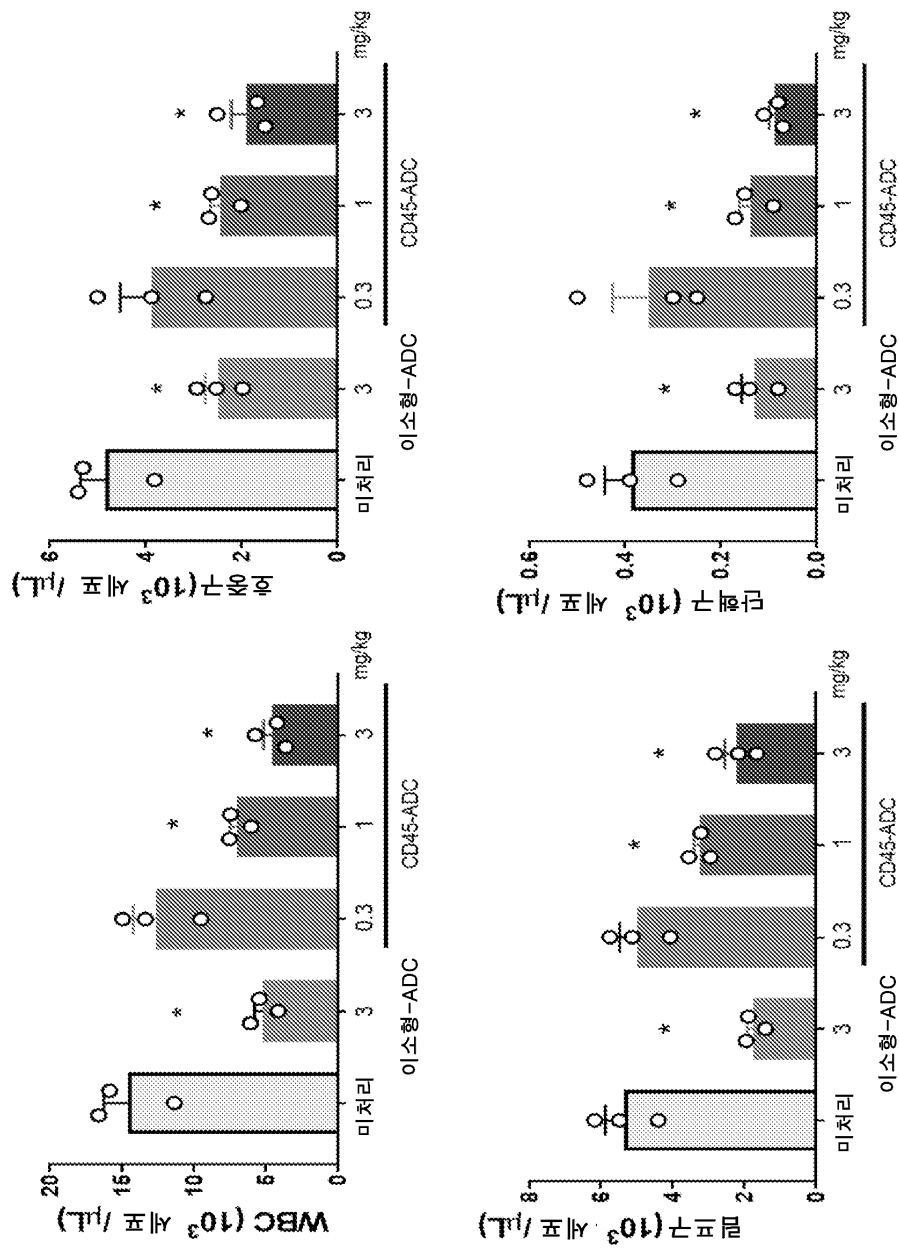


용량 mg/kg	AUC _{inf} / (시간*kg*μg/mL/mg)	용량 Cmax / 용량 (kg*μg/mL/mg)	반감기 (시간)	Cl (mL/시간/kg)	Vss (mL/kg)
3	35.6	13.7	1.73	28.1	69

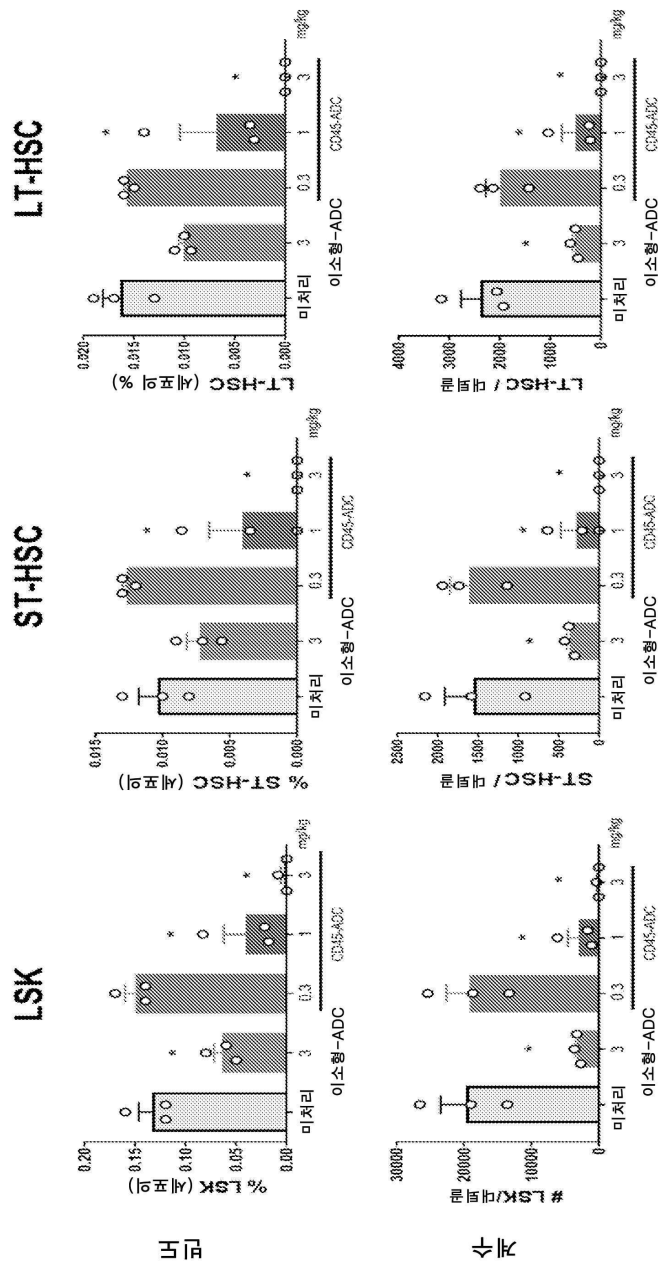
도면1d



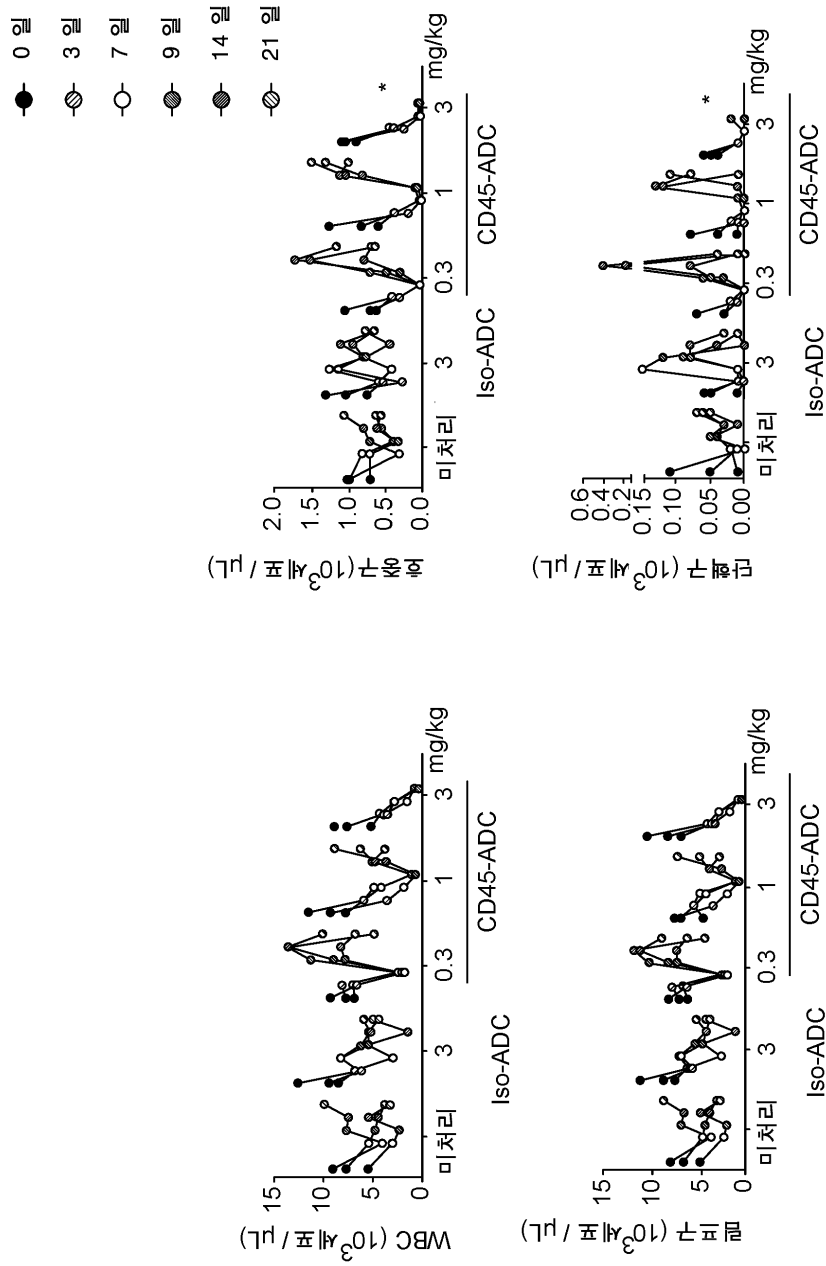
도면 1e



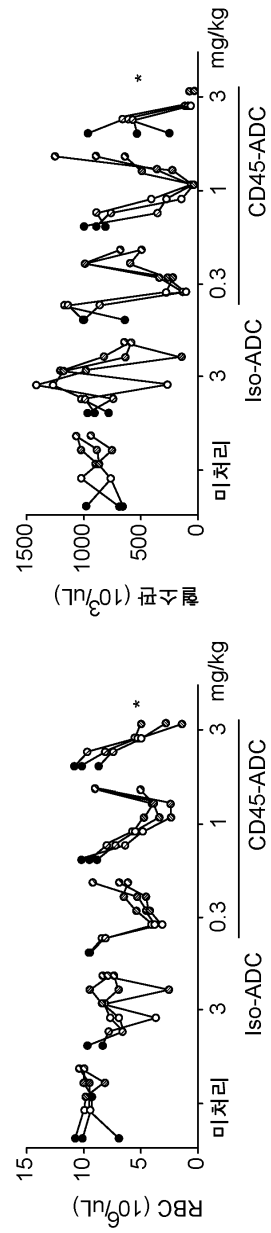
도면1f



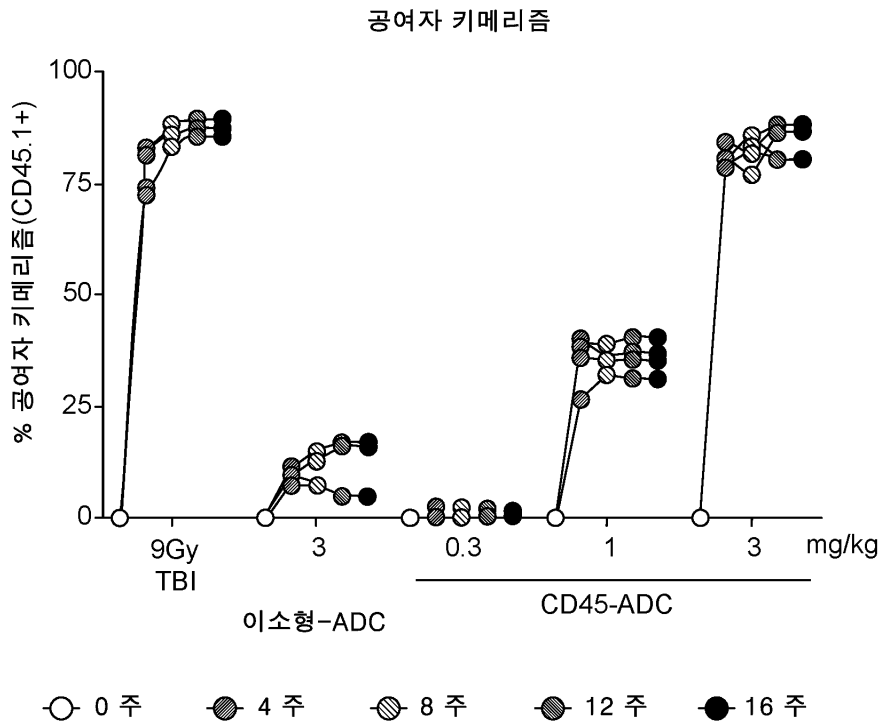
도면 1g



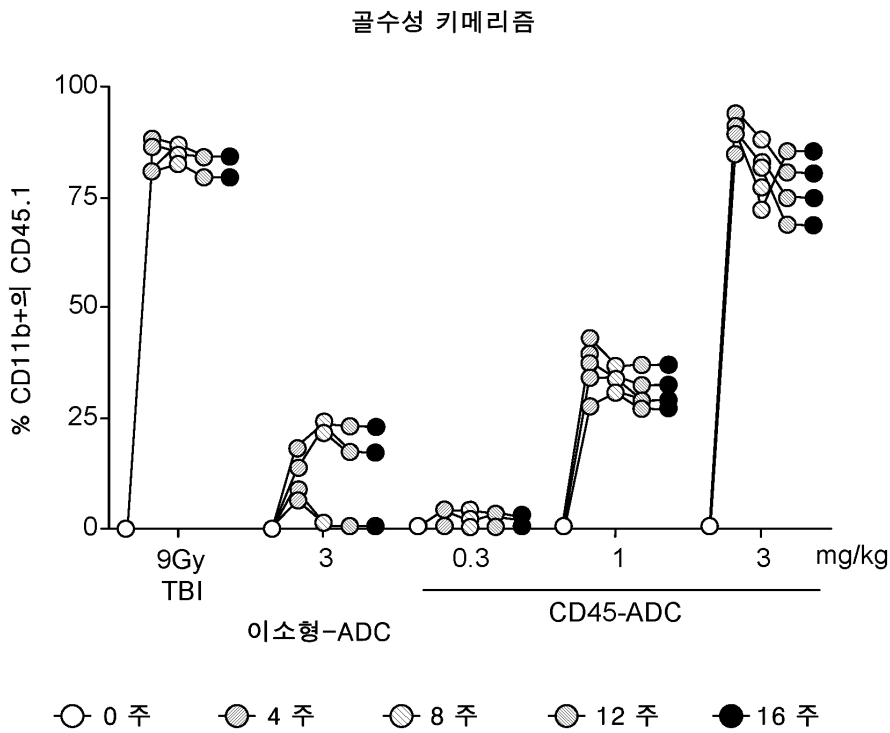
도면 1h



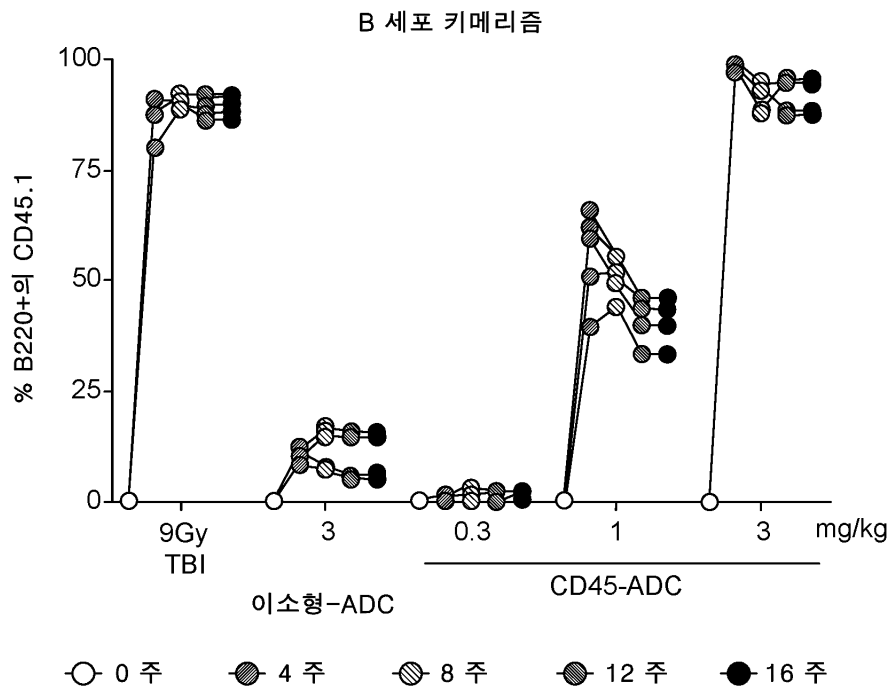
도면2a



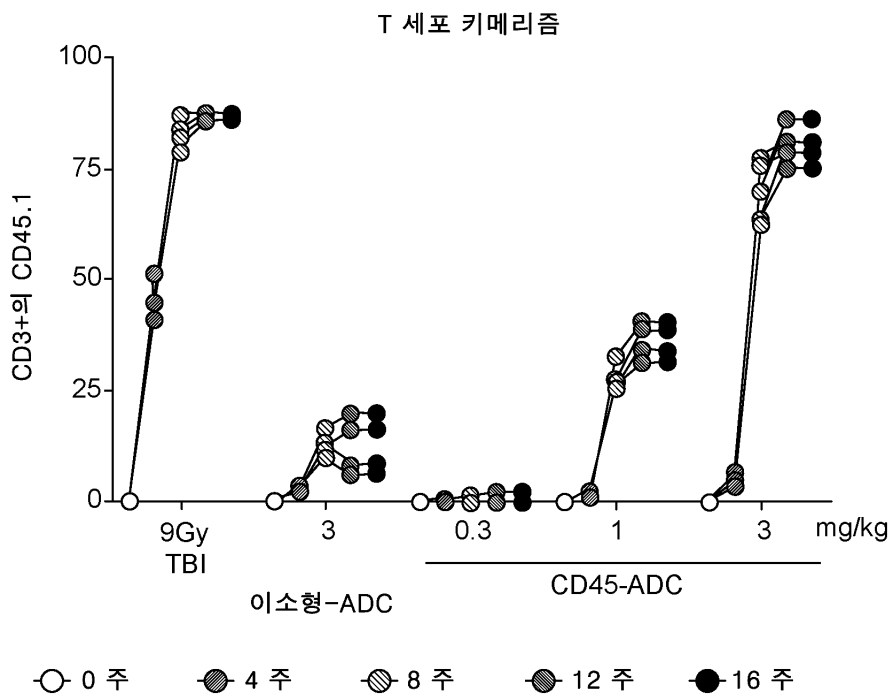
도면2b



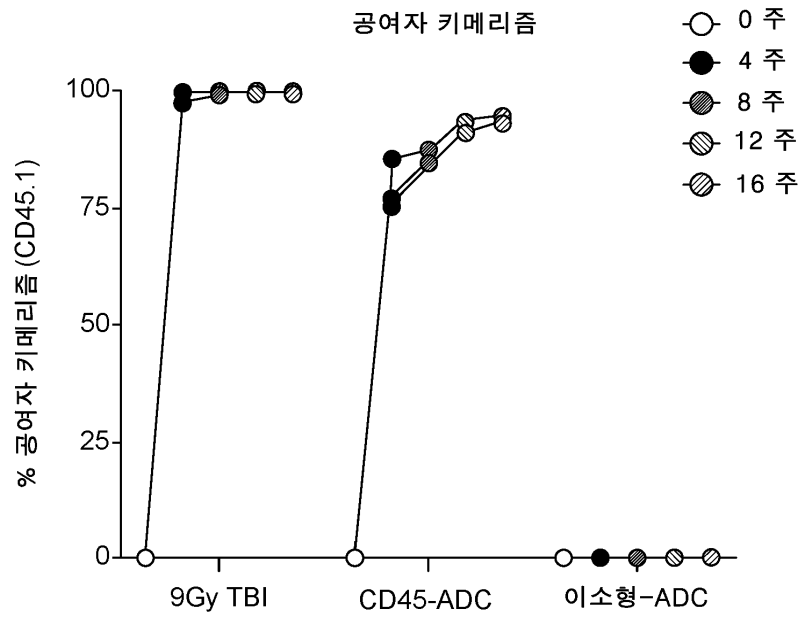
도면2c



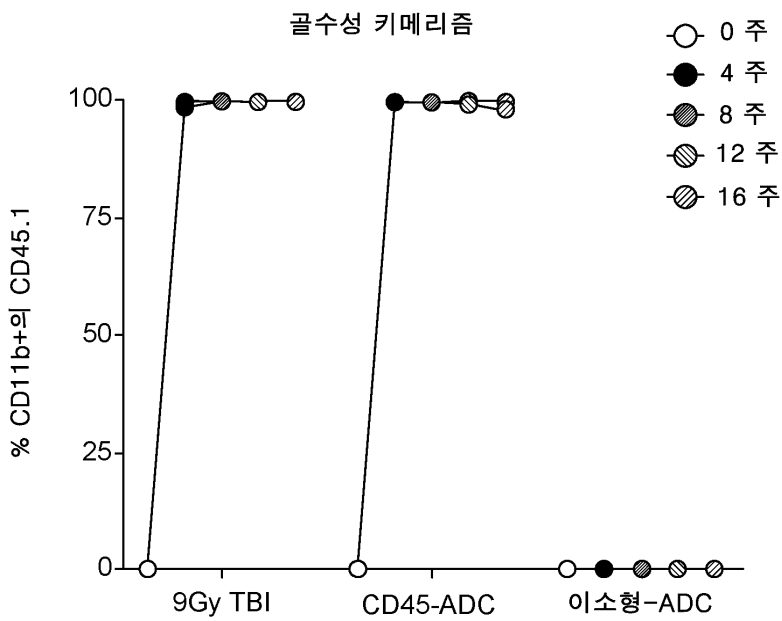
도면2d



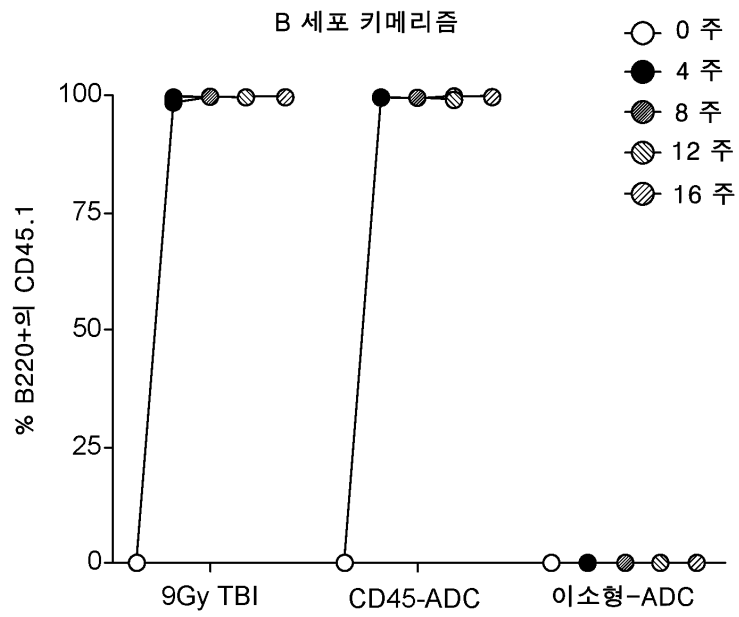
도면3a



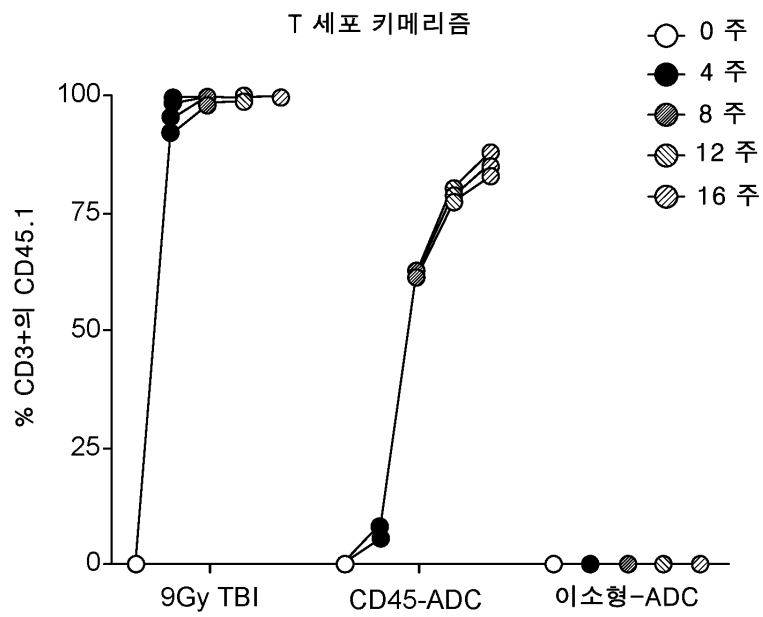
도면3b



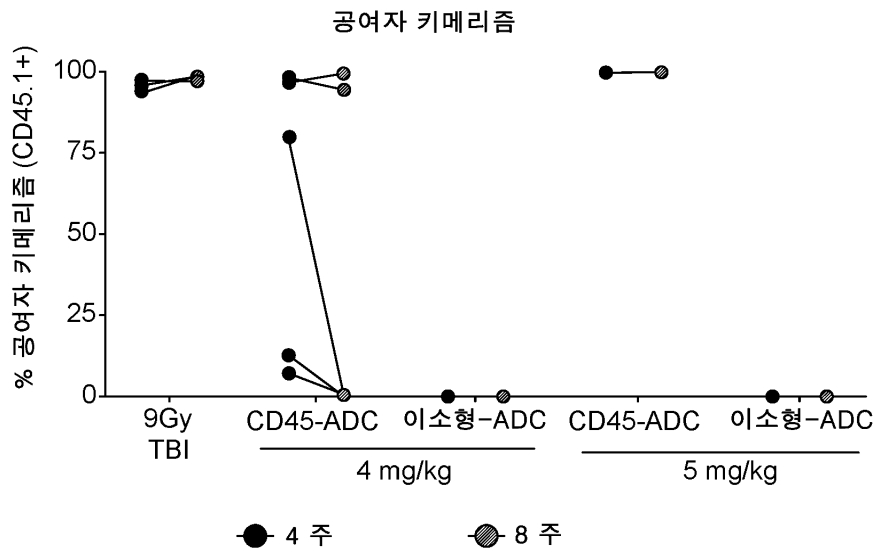
도면3c



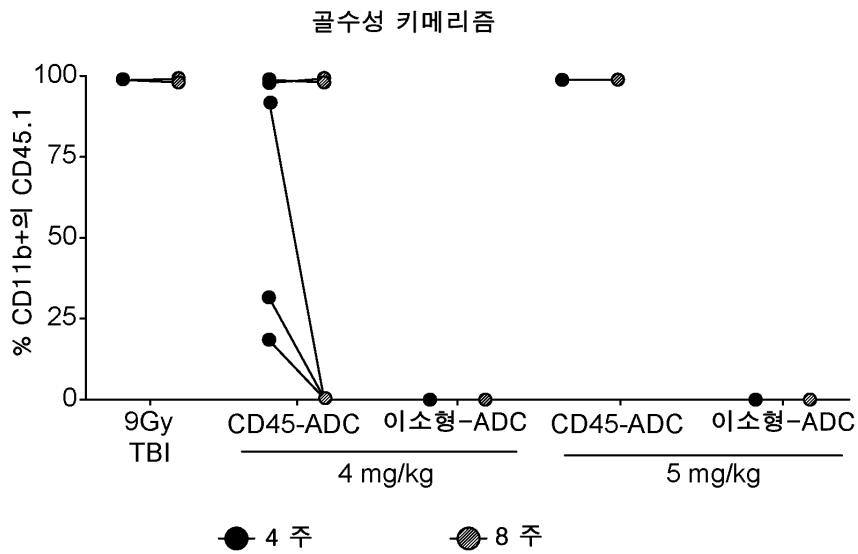
도면3d



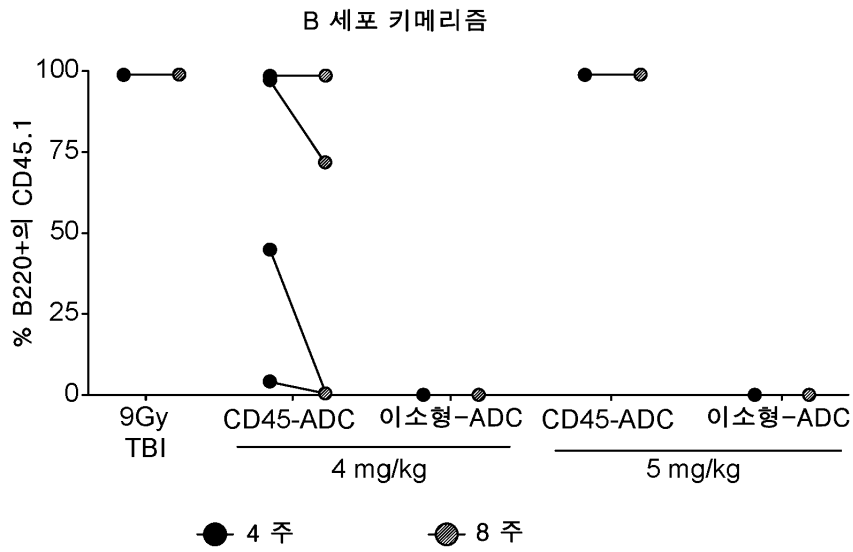
도면4a



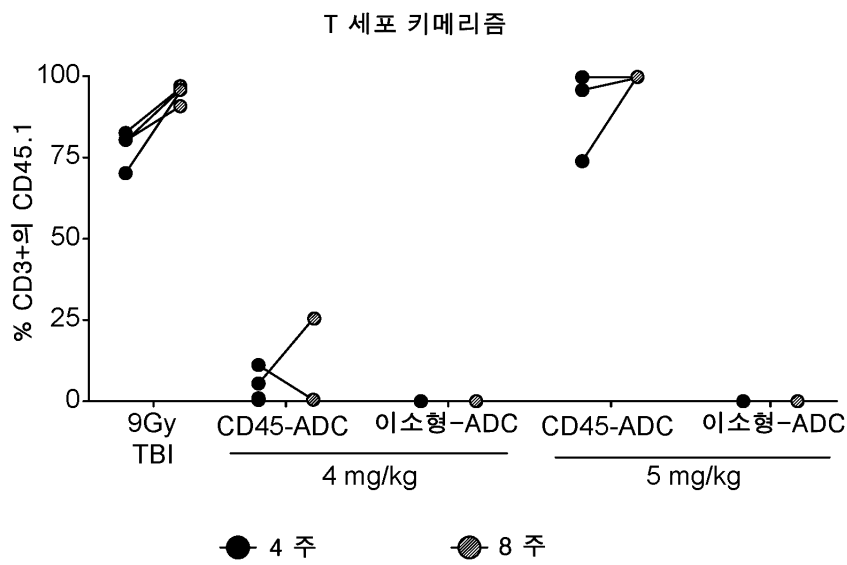
도면4b



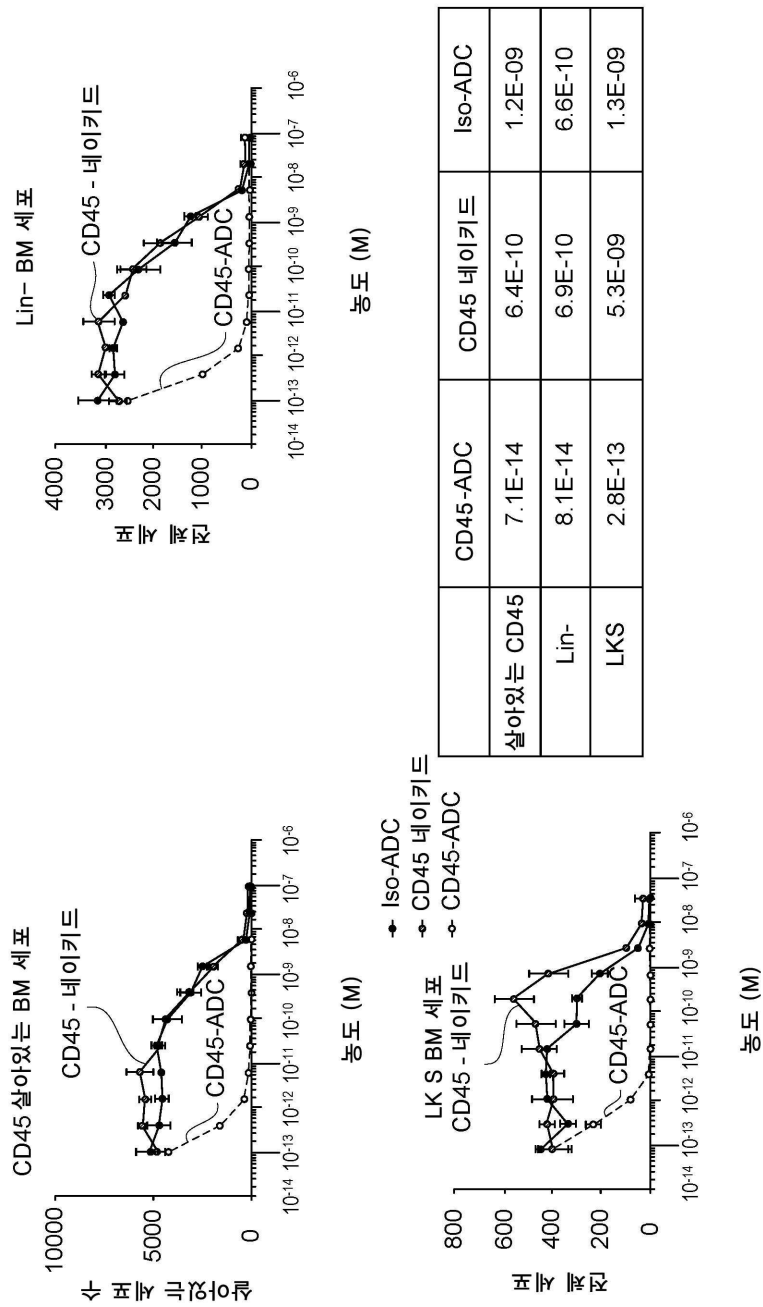
도면4c



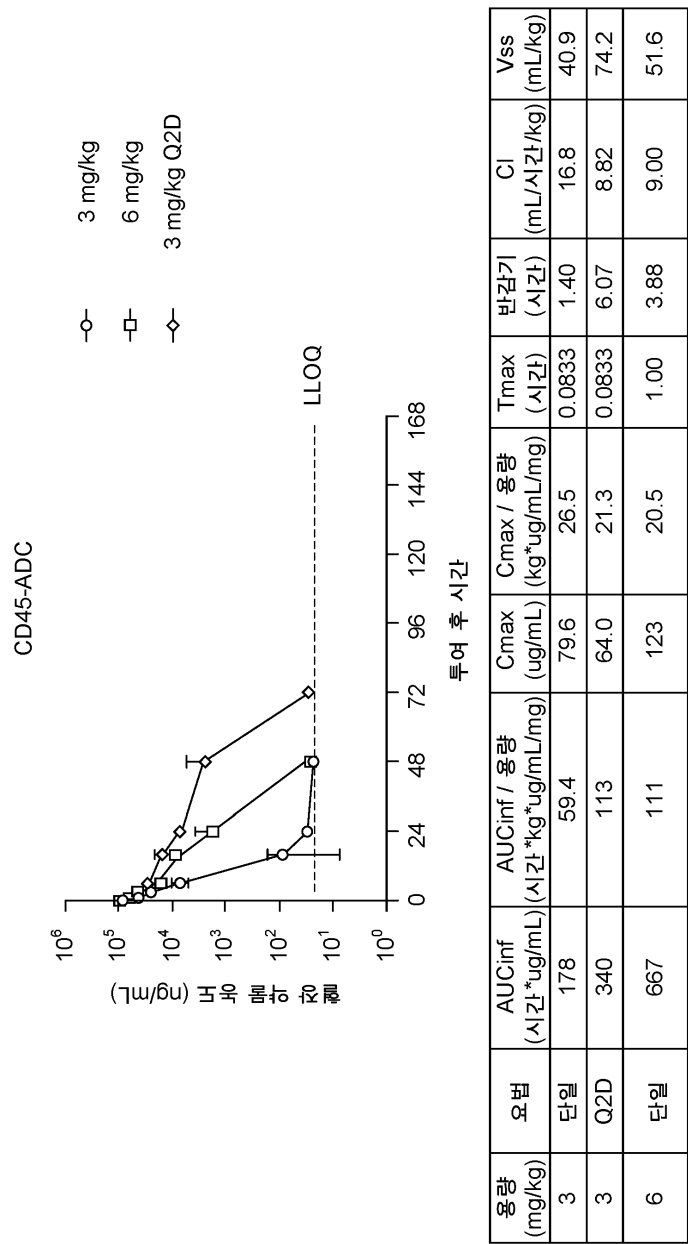
도면4d



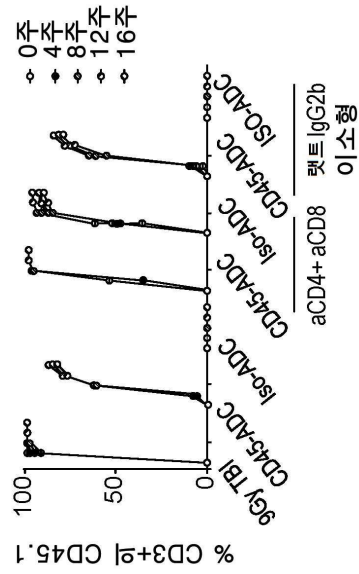
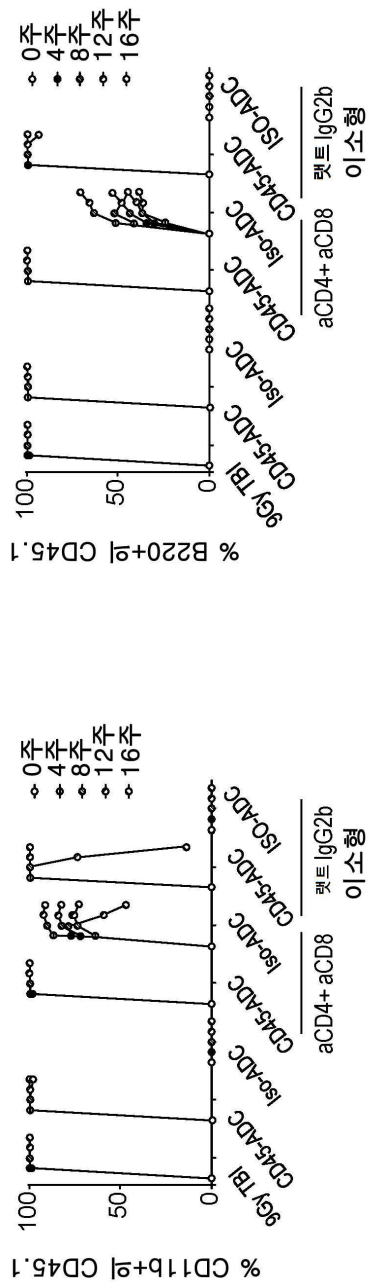
도면5



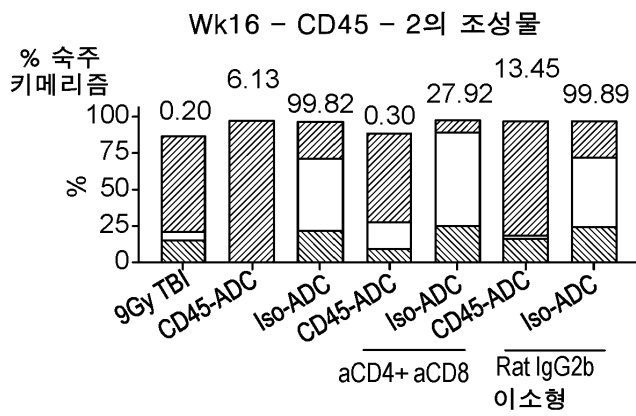
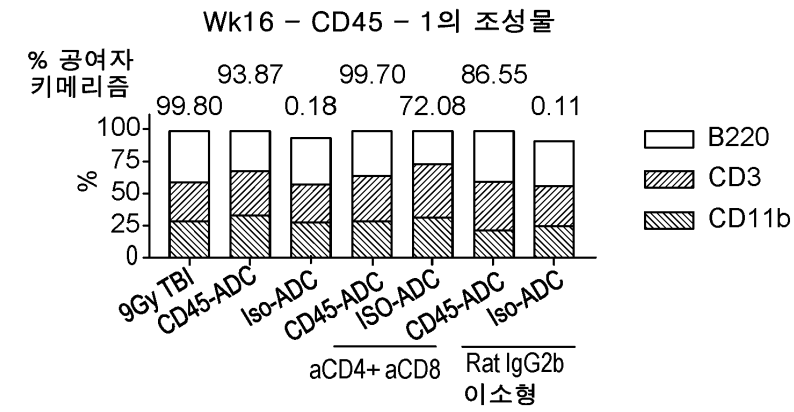
도면6



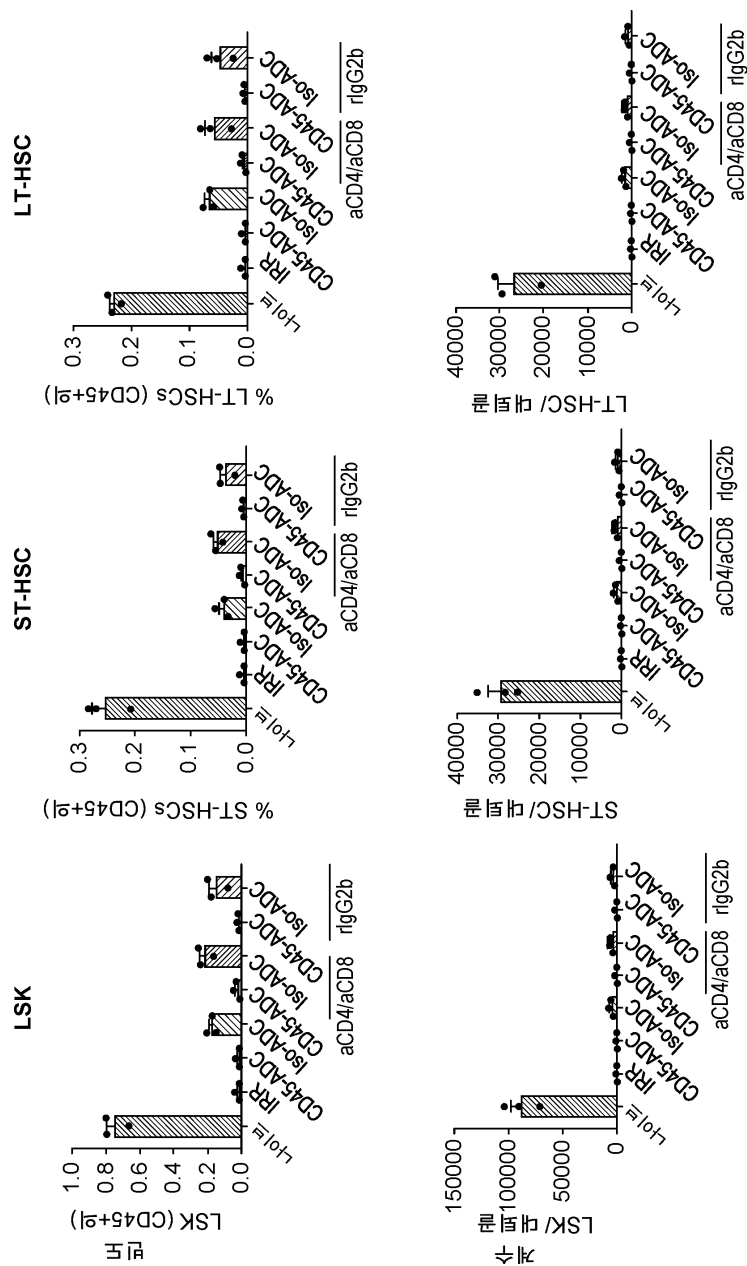
도면7a



도면 7b

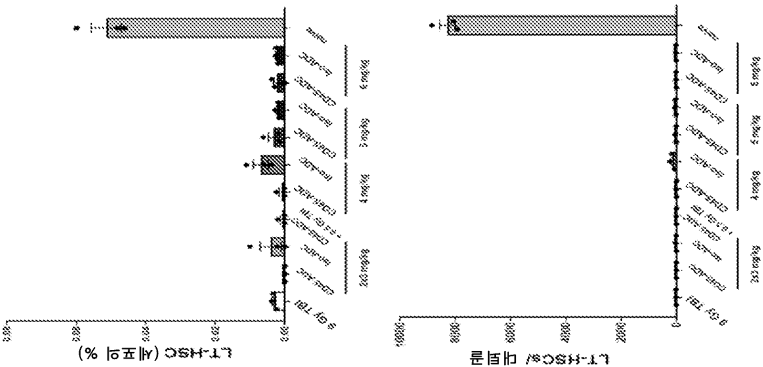


도면7c

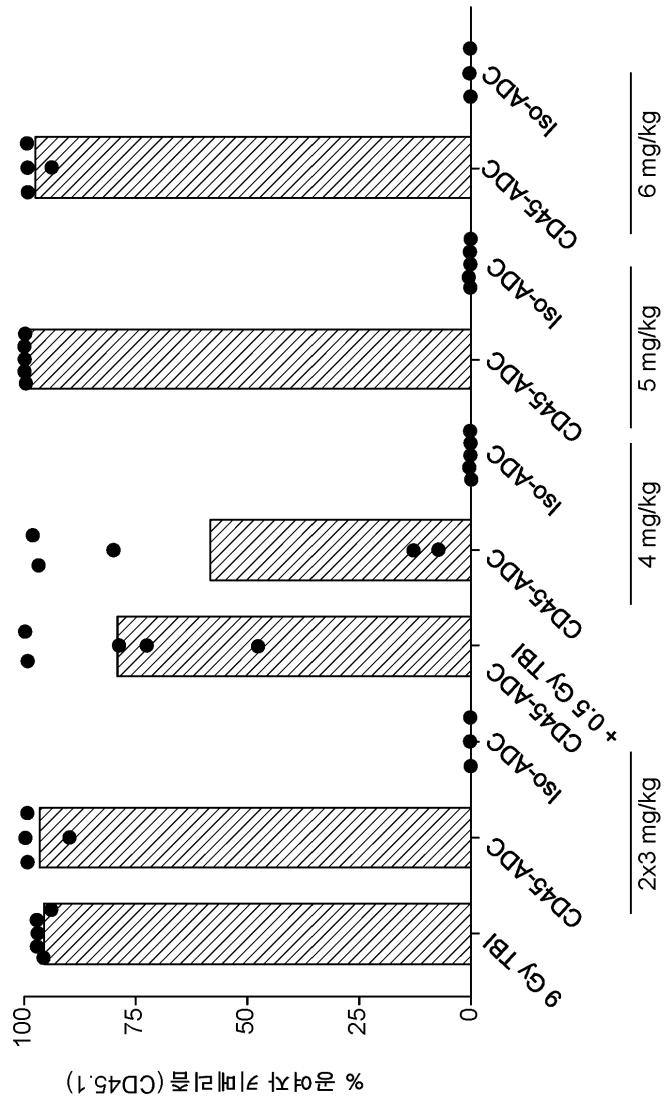


도면8a

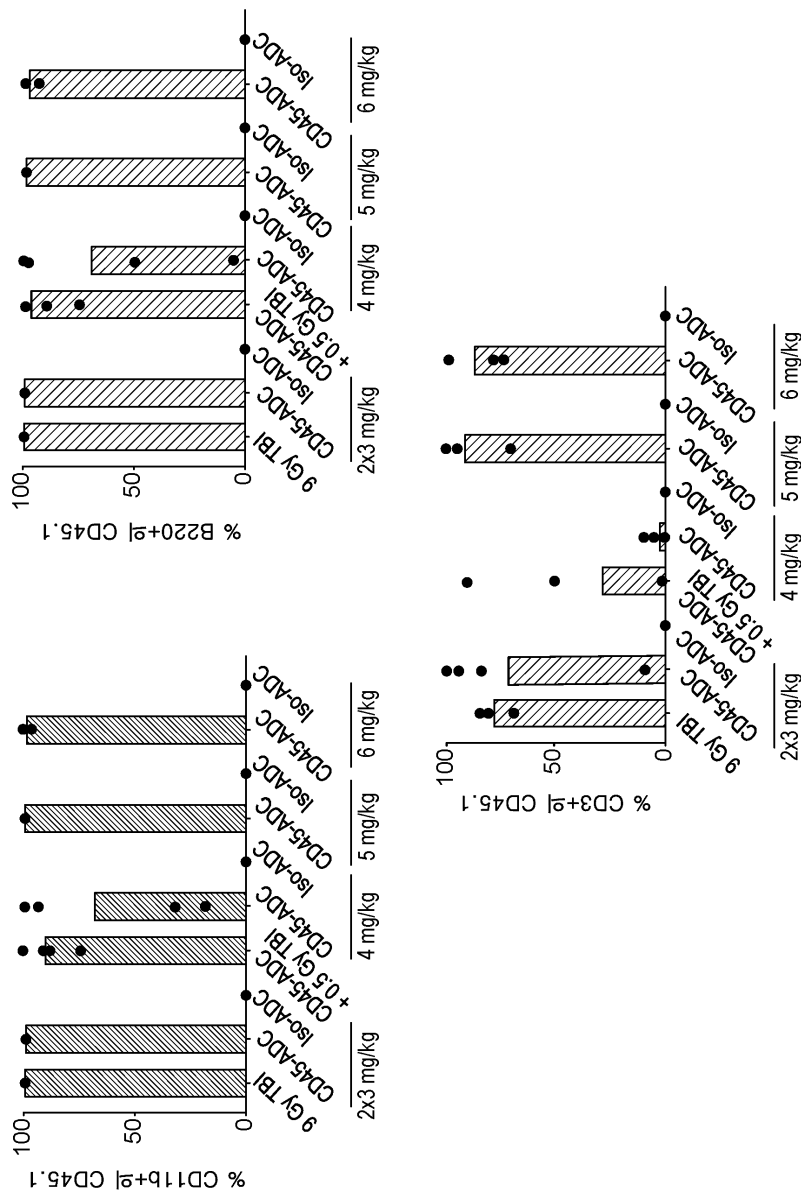
LT-HSC



도면8b



도면8c



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> MAGENTA THERAPEUTICS, INC.

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR ALLOGENEIC TRANSPLANTATION

<130> M103034 2195WO (0576.7)

<140><141><150> 63/062,845

<151> 2020-08-07

<150> 63/978,141

<151> 2020-02-18

<160> 198

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1145

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Thr Met Tyr Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Gly Phe Ala Phe

1 5 10 15

Leu Asp Thr Glu Val Phe Val Thr Gly Gln Ser Pro Thr Pro Ser Pro

20 25 30

Thr Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Ser Glu Thr Thr Thr Leu Ser Pro Ser

35 40 45

Gly Ser Ala Val Ile Ser Thr Thr Thr Ile Ala Thr Thr Pro Ser Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Lys Glu Thr Lys Leu Phe Thr Ala Lys Leu Asn Val Asn Glu Asn

85 90 95

Val Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys Thr Asn Asn Glu Val His Asn Leu

100 105 110

Thr Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val Ser Ile Ser His Asn Ser Cys Thr

115 120 125

Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu Asp Val Pro Pro Gly Val Glu Lys

130 135 140

Phe Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val Glu Lys Ala Asp Thr Thr Ile

145 150 155 160

Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr Phe Thr Cys Asp Thr Gln Asn

165 170 175

Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Met Ile Phe Asp Asn Lys Glu

180 185 190

Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu His Glu Tyr Lys Cys Asp Ser

195 200 205

Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Phe Thr Asn Ala Ser Lys Ile Ile

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Glu Ala Ala His Gln Gly Val Ile Thr Trp Asn Pro Pro Gln Arg

245 250 255

Ser Phe His Asn Phe Thr Leu Cys Tyr Ile Lys Glu Thr Glu Lys Asp

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Lys Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala Ala Met Cys His Phe Thr Thr Lys

305 310 315 320

Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp Asn Met Thr Val Ser Met Thr Ser

325 330 335

Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys Arg Pro Pro Arg Asp Arg Asn Gly

340 345 350

Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val Glu Ala Gly Asn Thr Leu Val

355 360 365

Arg Asn Glu Ser His Lys Asn Cys Asp Phe Arg Val Lys Asp Leu Gln

370 375 380

Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala Tyr Phe His Asn Gly Asp Tyr

385 390 395 400

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

405 410 415

Ala Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile Val Thr Ser Ile Ala

420 425 430

Leu Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu His Lys Lys Arg Ser

435 440 445

Cys Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu Arg Asp Asp Glu Lys

450 455 460
 Gln Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp Ile Leu Leu Glu Thr

 465 470 475 480
 Tyr Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu Phe Leu Ala Glu Phe
 485 490 495
 Gln Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro Ile Lys Glu Ala Arg
 500 505 510
 Lys Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val Asp Ile Leu Pro Tyr
 515 520 525
 Asp Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn Gly Asp Ala Gly Ser

 530 535 540
 Asn Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe Lys Glu Pro Arg Lys
 545 550 555 560
 Tyr Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr Val Asp Asp Phe Trp
 565 570 575
 Arg Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile Val Met Val Thr Arg
 580 585 590
 Cys Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu Tyr Trp Pro Ser Met

 595 600 605
 Glu Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Val Val Val Lys Ile Asn Gln
 610 615 620
 His Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys Leu Asn Ile Val Asn
 625 630 635 640
 Lys Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr His Ile Gln Phe Thr
 645 650 655
 Ser Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro His Leu Leu Leu Lys

 660 665 670
 Leu Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe Phe Ser Gly Pro Ile
 675 680 685
 Val Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr Gly Thr Tyr Ile Gly
 690 695 700

Ile Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu Asn Lys Val Asp Val
705 710 715 720
Tyr Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg Cys Leu Met Val Gln
725 730 735
Val Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala Leu Val Glu Tyr Asn
740 745 750
Gln Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu Leu His Pro Tyr Leu
755 760 765
His Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu Pro Ser Pro Leu Glu
770 775 780
Ala Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser Trp Arg Thr Gln His
785 790 795 800
Ile Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Ser Lys Asn Arg Asn Ser Asn Val
805 810 815
Ile Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys His Glu Leu Glu Met
820 825 830
Ser Lys Glu Ser Glu His Asp Ser Asp Glu Ser Ser Asp Asp Asp Ser
835 840 845
Asp Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile Met Ser
850 855 860
Tyr Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala Ala Gln Gly Pro Leu Lys Glu
865 870 875 880
Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg Lys Val Lys Val
885 890 895
Ile Val Met Leu Thr Glu Leu Lys His Gly Asp Gln Glu Ile Cys Ala
900 905 910
Gln Tyr Trp Gly Glu Gly Lys Gln Thr Tyr Gly Asp Ile Glu Val Asp
915 920 925
Leu Lys Asp Thr Asp Lys Ser Ser Thr Tyr Thr Leu Arg Val Phe Glu
930 935 940
Leu Arg His Ser Lys Arg Lys Asp Ser Arg Thr Val Tyr Gln Tyr Gln

945 950 955 960
Tyr Thr Asn Trp Ser Val Glu Gln Leu Pro Ala Glu Pro Lys Glu Leu
 965 970 975
Ile Ser Met Ile Gln Val Val Lys Gln Lys Leu Pro Gln Lys Asn Ser

 980 985 990
Ser Glu Gly Asn Lys His His Lys Ser Thr Pro Leu Leu Ile His Cys
 995 1000 1005
Arg Asp Gly Ser Gln Gln Thr Gly Ile Phe Cys Ala Leu Leu Asn
 1010 1015 1020
Leu Leu Glu Ser Ala Glu Thr Glu Glu Val Val Asp Ile Phe Gln
 1025 1030 1035
Val Val Lys Ala Leu Arg Lys Ala Arg Pro Gly Met Val Ser Thr

 1040 1045 1050
Phe Glu Gln Tyr Gln Phe Leu Tyr Asp Val Ile Ala Ser Thr Tyr
 1055 1060 1065
Pro Ala Gln Asn Gly Gln Val Lys Lys Asn Asn His Gln Glu Asp
 1070 1075 1080
Lys Ile Glu Phe Asp Asn Glu Val Asp Lys Val Lys Gln Asp Ala
 1085 1090 1095
Asn Cys Val Asn Pro Leu Gly Ala Pro Glu Lys Leu Pro Glu Ala

 1100 1105 1110
Lys Glu Gln Ala Glu Gly Ser Glu Pro Thr Ser Gly Thr Glu Gly
 1115 1120 1125
Pro Glu His Ser Val Asn Gly Pro Ala Ser Pro Ala Leu Asn Gln
 1130 1135 1140
Gly Ser

1145

<210> 2

<211> 1211

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Thr Met Tyr Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Gly Phe Ala Phe
1 5 10 15

Leu Asp Thr Glu Val Phe Val Thr Gly Gln Ser Pro Thr Pro Ser Pro
20 25 30

Thr Gly Leu Thr Thr Ala Lys Met Pro Ser Val Pro Leu Ser Ser Asp
35 40 45

Pro Leu Pro Thr His Thr Thr Ala Phe Ser Pro Ala Ser Thr Phe Glu
50 55 60

Arg Glu Asn Asp Phe Ser Glu Thr Thr Thr Ser Leu Ser Pro Asp Asn
65 70 75 80

Thr Ser Thr Gln Val Ser Pro Asp Ser Leu Asp Asn Ala Ser Ala Phe
85 90 95

Asn Thr Thr Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Ser Glu Thr Thr Thr Leu Ser
100 105 110

Pro Ser Gly Ser Ala Val Ile Ser Thr Thr Thr Ile Ala Thr Thr Pro
115 120 125

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

Leu Tyr Asn Lys Glu Thr Lys Leu Phe Thr Ala Lys Leu Asn Val Asn
145 150 155 160

Glu Asn Val Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys Thr Asn Asn Glu Val His
165 170 175

Asn Leu Thr Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val Ser Ile Ser His Asn Ser
180 185 190

Cys Thr Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu Asp Val Pro Pro Gly Val
195 200 205

Glu Lys Phe Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val Glu Lys Ala Asp Thr
210 215 220

Thr Ile Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr Phe Thr Cys Asp Thr
225 230 235 240

Gln Asn Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Met Ile Phe Asp Asn

245 250 255
 Lys Glu Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu His Glu Tyr Lys Cys
 260 265 270

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

 Lys Asp Cys Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu Ile Lys Tyr Asp Leu Gln
 340 345 350
 Asn Leu Lys Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu Ser Leu His Ala Tyr Ile
 355 360 365
 Ile Ala Lys Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala Ala Met Cys His Phe Thr
 370 375 380
 Thr Lys Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp Asn Met Thr Val Ser Met
 385 390 395 400

 Thr Ser Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys Arg Pro Pro Arg Asp Arg
 405 410 415
 Asn Gly Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val Glu Ala Gly Asn Thr
 420 425 430
 Leu Val Arg Asn Glu Ser His Lys Asn Cys Asp Phe Arg Val Lys Asp
 435 440 445
 Leu Gln Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala Tyr Phe His Asn Gly
 450 455 460

 Asp Tyr Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu His His Ser Thr Ser Tyr Asn
 465 470 475 480
 Ser Lys Ala Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile Val Thr Ser
 485 490 495

Ile Ala Leu Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu His Lys Lys
500 505 510

Arg Ser Cys Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu Arg Asp Asp
515 520 525

Glu Lys Gln Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp Ile Leu Leu
530 535 540

Glu Thr Tyr Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu Phe Leu Ala
545 550 555 560

Glu Phe Gln Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro Ile Lys Glu
565 570 575

Ala Arg Lys Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val Asp Ile Leu
580 585 590

Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn Gly Asp Ala
595 600 605

Gly Ser Asn Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe Lys Glu Pro
610 615 620

Arg Lys Tyr Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr Val Asp Asp
625 630 635 640

Phe Trp Arg Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile Val Met Val
645 650 655

Thr Arg Cys Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu Tyr Trp Pro
660 665 670

Ser Met Glu Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Val Val Val Lys Ile
675 680 685

Asn Gln His Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys Leu Asn Ile
690 695 700

Val Asn Lys Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr His Ile Gln
705 710 715 720

Phe Thr Ser Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro His Leu Leu
725 730 735

Leu Lys Leu Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe Phe Ser Gly

740	745	750
Pro Ile Val Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr Gly Thr Tyr		
755	760	765
Ile Gly Ile Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu Asn Lys Val		
770	775	780
Asp Val Tyr Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg Cys Leu Met		
785	790	795
Val Gln Val Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala Leu Val Glu		
805	810	815
Tyr Asn Gln Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu Leu His Pro		
820	825	830
Tyr Leu His Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu Pro Ser Pro		
835	840	845
Leu Glu Ala Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser Trp Arg Thr		
850	855	860
Gln His Ile Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Ser Lys Asn Arg Asn Ser		
865	870	875
Asn Val Ile Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys His Glu Leu		
885	890	895
Glu Met Ser Lys Glu Ser Glu His Asp Ser Asp Glu Ser Ser Asp Asp		
900	905	910
Asp Ser Asp Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile		
915	920	925
Met Ser Tyr Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala Ala Gln Gly Pro Leu		
930	935	940
Lys Glu Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg Lys Val		
945	950	955
Lys Val Ile Val Met Leu Thr Glu Leu Lys His Gly Asp Gln Glu Ile		
965	970	975
Cys Ala Gln Tyr Trp Gly Glu Gly Lys Gln Thr Tyr Gly Asp Ile Glu		
980	985	990

Val Asp Leu Lys Asp Thr Asp Lys	Ser Ser Thr Tyr Thr	Leu Arg Val
995	1000	1005
Phe Glu Leu Arg His Ser Lys	Arg Lys Asp Ser Arg	Thr Val Tyr
1010	1015	1020
Gln Tyr Gln Tyr Thr Asn Trp	Ser Val Glu Gln Leu	Pro Ala Glu
1025	1030	1035
Pro Lys Glu Leu Ile Ser Met	Ile Gln Val Val Lys	Gln Lys Leu
1040	1045	1050
Pro Gln Lys Asn Ser Ser Glu	Gly Asn Lys His His	Lys Ser Thr
1055	1060	1065
Pro Leu Leu Ile His Cys Arg	Asp Gly Ser Gln Gln	Thr Gly Ile
1070	1075	1080
Phe Cys Ala Leu Leu Asn Leu	Leu Glu Ser Ala Glu	Thr Glu Glu
1085	1090	1095
Val Val Asp Ile Phe Gln Val	Val Lys Ala Leu Arg	Lys Ala Arg
1100	1105	1110
Pro Gly Met Val Ser Thr Phe	Glu Gln Tyr Gln Phe	Leu Tyr Asp
1115	1120	1125
Val Ile Ala Ser Thr Tyr Pro	Ala Gln Asn Gly Gln	Val Lys Lys
1130	1135	1140
Asn Asn His Gln Glu Asp Lys	Ile Glu Phe Asp Asn	Glu Val Asp
1145	1150	1155
Lys Val Lys Gln Asp Ala Asn	Cys Val Asn Pro Leu	Gly Ala Pro
1160	1165	1170
Glu Lys Leu Pro Glu Ala Lys	Glu Gln Ala Glu Gly	Ser Glu Pro
1175	1180	1185
Thr Ser Gly Thr Glu Gly Pro	Glu His Ser Val Asn	Gly Pro Ala
1190	1195	1200
Ser Pro Ala Leu Asn Gln Gly	Ser	
1205	1210	

<210> 3

<211> 1192

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Thr Met Tyr Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Gly Phe Ala Phe

1 5 10 15

Leu Asp Thr Glu Val Phe Val Thr Gly Gln Ser Pro Thr Pro Ser Pro

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gln Thr Pro Ser Ala Gly Thr Asp Thr Gln Thr Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Ser Glu Thr Thr Thr Leu Ser Pro Ser Gly

85 90 95

Ser Ala Val Ile Ser Thr Thr Thr Ile Ala Thr Thr Pro Ser Lys Pro

100 105 110

Thr Cys Asp Glu Lys Tyr Ala Asn Ile Thr Val Asp Tyr Leu Tyr Asn

115 120 125

Lys Glu Thr Lys Leu Phe Thr Ala Lys Leu Asn Val Asn Glu Asn Val

130 135 140

Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys Thr Asn Asn Glu Val His Asn Leu Thr

145 150 155 160

Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val Ser Ile Ser His Asn Ser Cys Thr Ala

165 170 175

Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu Asp Val Pro Pro Gly Val Glu Lys Phe

180 185 190

Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val Glu Lys Ala Asp Thr Thr Ile Cys

195 200 205

Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr Phe Thr Cys Asp Thr Gln Asn Ile

210 215 220

Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Met Ile Phe Asp Asn Lys Glu Ile
 225 230 235 240
 Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu His Glu Tyr Lys Cys Asp Ser Glu
 245 250 255

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

Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu Ile Lys Tyr Asp Leu Gln Asn Leu Lys
 325 330 335
 Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu Ser Leu His Ala Tyr Ile Ile Ala Lys
 340 345 350
 Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala Ala Met Cys His Phe Thr Thr Lys Ser
 355 360 365
 Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp Asn Met Thr Val Ser Met Thr Ser Asp
 370 375 380

Asn Ser Met His Val Lys Cys Arg Pro Pro Arg Asp Arg Asn Gly Pro
 385 390 395 400
 His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val Glu Ala Gly Asn Thr Leu Val Arg
 405 410 415
 Asn Glu Ser His Lys Asn Cys Asp Phe Arg Val Lys Asp Leu Gln Tyr
 420 425 430
 Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala Tyr Phe His Asn Gly Asp Tyr Pro
 435 440 445

Gly Glu Pro Phe Ile Leu His His Ser Thr Ser Tyr Asn Ser Lys Ala
 450 455 460
 Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile Val Thr Ser Ile Ala Leu

465 470 475 480
 Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu His Lys Lys Arg Ser Cys
 485 490 495
 Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu Arg Asp Asp Glu Lys Gln
 500 505 510

 Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp Ile Leu Leu Glu Thr Tyr
 515 520 525
 Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu Phe Leu Ala Glu Phe Gln
 530 535 540
 Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro Ile Lys Glu Ala Arg Lys
 545 550 555 560
 Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val Asp Ile Leu Pro Tyr Asp
 565 570 575

 Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn Gly Asp Ala Gly Ser Asn
 580 585 590
 Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe Lys Glu Pro Arg Lys Tyr
 595 600 605
 Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr Val Asp Asp Phe Trp Arg
 610 615 620
 Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile Val Met Val Thr Arg Cys
 625 630 635 640

 Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu Tyr Trp Pro Ser Met Glu
 645 650 655
 Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Val Val Val Lys Ile Asn Gln His
 660 665 670
 Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys Leu Asn Ile Val Asn Lys
 675 680 685
 Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr His Ile Gln Phe Thr Ser
 690 695 700

 Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro His Leu Leu Leu Lys Leu
 705 710 715 720

Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe Phe Ser Gly Pro Ile Val
725 730 735

Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr Gly Thr Tyr Ile Gly Ile
740 745 750

Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu Asn Lys Val Asp Val Tyr
755 760 765

Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg Cys Leu Met Val Gln Val
770 775 780

Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala Leu Val Glu Tyr Asn Gln
785 790 795 800

Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu Leu His Pro Tyr Leu His
805 810 815

Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu Pro Ser Pro Leu Glu Ala
820 825 830

Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser Trp Arg Thr Gln His Ile
835 840 845

Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Ser Lys Asn Arg Asn Ser Asn Val Ile
850 855 860

Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys His Glu Leu Glu Met Ser
865 870 875 880

Lys Glu Ser Glu His Asp Ser Asp Glu Ser Ser Asp Asp Asp Ser Asp
885 890 895

Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile Met Ser Tyr
900 905 910

Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala Ala Gln Gly Pro Leu Lys Glu Thr
915 920 925

Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg Lys Val Lys Val Ile
930 935 940

Val Met Leu Thr Glu Leu Lys His Gly Asp Gln Glu Ile Cys Ala Gln
945 950 955 960

Tyr Trp Gly Glu Gly Lys Gln Thr Tyr Gly Asp Ile Glu Val Asp Leu

965	970	975
Lys Asp Thr Asp Lys Ser Ser Thr Tyr Thr Leu Arg Val Phe Glu Leu		
980	985	990
Arg His Ser Lys Arg Lys Asp Ser Arg Thr Val Tyr Gln Tyr Gln Tyr		
995	1000	1005
Thr Asn Trp Ser Val Glu Gln Leu Pro Ala Glu Pro Lys Glu Leu		
1010	1015	1020
Ile Ser Met Ile Gln Val Val Lys Gln Lys Leu Pro Gln Lys Asn		
1025	1030	1035
Ser Ser Glu Gly Asn Lys His His Lys Ser Thr Pro Leu Leu Ile		
1040	1045	1050
His Cys Arg Asp Gly Ser Gln Gln Thr Gly Ile Phe Cys Ala Leu		
1055	1060	1065
Leu Asn Leu Leu Glu Ser Ala Glu Thr Glu Glu Val Val Asp Ile		
1070	1075	1080
Phe Gln Val Val Lys Ala Leu Arg Lys Ala Arg Pro Gly Met Val		
1085	1090	1095
Ser Thr Phe Glu Gln Tyr Gln Phe Leu Tyr Asp Val Ile Ala Ser		
1100	1105	1110
Thr Tyr Pro Ala Gln Asn Gly Gln Val Lys Lys Asn Asn His Gln		
1115	1120	1125
Glu Asp Lys Ile Glu Phe Asp Asn Glu Val Asp Lys Val Lys Gln		
1130	1135	1140
Asp Ala Asn Cys Val Asn Pro Leu Gly Ala Pro Glu Lys Leu Pro		
1145	1150	1155
Glu Ala Lys Glu Gln Ala Glu Gly Ser Glu Pro Thr Ser Gly Thr		
1160	1165	1170
Glu Gly Pro Glu His Ser Val Asn Gly Pro Ala Ser Pro Ala Leu		
1175	1180	1185
Asn Gln Gly Ser		
1190		

<210> 4

<211> 1193

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Thr Met Tyr Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Gly Phe Ala Phe

1 5 10 15

Leu Asp Thr Glu Val Phe Val Thr Gly Gln Ser Pro Thr Pro Ser Pro

20 25 30

Thr Asp Val Pro Gly Glu Arg Ser Thr Ala Ser Thr Phe Pro Thr Asp

35 40 45

Pro Val Ser Pro Leu Thr Thr Thr Leu Ser Leu Ala His His Ser Ser

50 55 60

Ala Ala Leu Pro Ala Arg Thr Ser Asn Thr Thr Ile Thr Ala Asn Thr

65 70 75 80

Ser Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Ser Glu Thr Thr Thr Leu Ser Pro Ser

85 90 95

Gly Ser Ala Val Ile Ser Thr Thr Thr Ile Ala Thr Thr Pro Ser Lys

100 105 110

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

115 120 125

Asn Lys Glu Thr Lys Leu Phe Thr Ala Lys Leu Asn Val Asn Glu Asn

130 135 140

Val Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys Thr Asn Asn Glu Val His Asn Leu

145 150 155 160

Thr Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val Ser Ile Ser His Asn Ser Cys Thr

165 170 175

Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu Asp Val Pro Pro Gly Val Glu Lys

180 185 190

Phe Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val Glu Lys Ala Asp Thr Thr Ile

195 200 205

Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr Phe Thr Cys Asp Thr Gln Asn

210 215 220
 Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Met Ile Phe Asp Asn Lys Glu
 225 230 235 240
 Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu His Glu Tyr Lys Cys Asp Ser
 245 250 255
 Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Phe Thr Asn Ala Ser Lys Ile Ile

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

 325 330 335
 Lys Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu Ser Leu His Ala Tyr Ile Ile Ala
 340 345 350
 Lys Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala Ala Met Cys His Phe Thr Thr Lys
 355 360 365
 Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp Asn Met Thr Val Ser Met Thr Ser
 370 375 380
 Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys Arg Pro Pro Arg Asp Arg Asn Gly

 385 390 395 400
 Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val Glu Ala Gly Asn Thr Leu Val
 405 410 415
 Arg Asn Glu Ser His Lys Asn Cys Asp Phe Arg Val Lys Asp Leu Gln
 420 425 430
 Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala Tyr Phe His Asn Gly Asp Tyr
 435 440 445
 Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu His His Ser Thr Ser Tyr Asn Ser Lys

 450 455 460

Ala Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile Val Thr Ser Ile Ala
465 470 475 480
Leu Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu His Lys Lys Arg Ser
485 490 495
Cys Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu Arg Asp Asp Glu Lys
500 505 510
Gln Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp Ile Leu Leu Glu Thr
515 520 525
Tyr Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu Phe Leu Ala Glu Phe
530 535 540
Gln Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro Ile Lys Glu Ala Arg
545 550 555 560
Lys Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val Asp Ile Leu Pro Tyr
565 570 575
Asp Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn Gly Asp Ala Gly Ser
580 585 590
Asn Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe Lys Glu Pro Arg Lys
595 600 605
Tyr Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr Val Asp Asp Phe Trp
610 615 620
Arg Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile Val Met Val Thr Arg
625 630 635 640
Cys Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu Tyr Trp Pro Ser Met
645 650 655
Glu Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Val Val Val Lys Ile Asn Gln
660 665 670
His Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys Leu Asn Ile Val Asn
675 680 685
Lys Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr His Ile Gln Phe Thr
690 695 700
Ser Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro His Leu Leu Leu Lys

705 710 715 720
 Leu Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe Phe Ser Gly Pro Ile
 725 730 735
 Val Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr Gly Thr Tyr Ile Gly
 740 745 750
 Ile Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu Asn Lys Val Asp Val
 755 760 765
 Tyr Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg Cys Leu Met Val Gln

 770 775 780
 Val Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala Leu Val Glu Tyr Asn
 785 790 795 800
 Gln Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu Leu His Pro Tyr Leu
 805 810 815
 His Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu Pro Ser Pro Leu Glu
 820 825 830
 Ala Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser Trp Arg Thr Gln His

 835 840 845
 Ile Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Ser Lys Asn Arg Asn Ser Asn Val
 850 855 860
 Ile Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys His Glu Leu Glu Met
 865 870 875 880
 Ser Lys Glu Ser Glu His Asp Ser Asp Glu Ser Ser Asp Asp Asp Ser
 885 890 895
 Asp Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile Met Ser

 900 905 910
 Tyr Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala Ala Gln Gly Pro Leu Lys Glu
 915 920 925
 Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg Lys Val Lys Val
 930 935 940
 Ile Val Met Leu Thr Glu Leu Lys His Gly Asp Gln Glu Ile Cys Ala
 945 950 955 960

Gln Tyr Trp Gly Glu Gly Lys Gln Thr Tyr Gly Asp Ile Glu Val Asp

965

970

975

Leu Lys Asp Thr Asp Lys Ser Ser Thr Tyr Thr Leu Arg Val Phe Glu

980

985

990

Leu Arg His Ser Lys Arg Lys Asp Ser Arg Thr Val Tyr Gln Tyr Gln

995

1000

1005

Tyr Thr Asn Trp Ser Val Glu Gln Leu Pro Ala Glu Pro Lys Glu

1010

1015

1020

Leu Ile Ser Met Ile Gln Val Val Lys Gln Lys Leu Pro Gln Lys

1025

1030

1035

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

1040

1045

1050

Ile His Cys Arg Asp Gly Ser Gln Gln Thr Gly Ile Phe Cys Ala

1055

1060

1065

Leu Leu Asn Leu Leu Glu Ser Ala Glu Thr Glu Glu Val Val Asp

1070

1075

1080

Ile Phe Gln Val Val Lys Ala Leu Arg Lys Ala Arg Pro Gly Met

1085

1090

1095

Val Ser Thr Phe Glu Gln Tyr Gln Phe Leu Tyr Asp Val Ile Ala

1100

1105

1110

Ser Thr Tyr Pro Ala Gln Asn Gly Gln Val Lys Lys Asn Asn His

1115

1120

1125

Gln Glu Asp Lys Ile Glu Phe Asp Asn Glu Val Asp Lys Val Lys

1130

1135

1140

Gln Asp Ala Asn Cys Val Asn Pro Leu Gly Ala Pro Glu Lys Leu

1145

1150

1155

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

1160

1165

1170

Thr Glu Gly Pro Glu His Ser Val Asn Gly Pro Ala Ser Pro Ala

1175

1180

1185

Leu Asn Gln Gly Ser

1190

<210> 5

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 5

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Asn Tyr Tyr Arg Tyr Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro

180 185 190
 Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 195 200 205
 Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
 210 215 220
 Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
 245 250 255

 Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270
 Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Glu Arg Ser Val Ser Glu Leu
 290 295 300
 Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
 305 310 315 320

 Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
 340 345 350
 Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
 355 360 365
 Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
 370 375 380

 Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
 405 410 415
 Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
 420 425 430

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 6

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 6

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95

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

100 105 110

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg

180 185 190

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro

195 200 205

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210 215

<210> 7

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Asn Tyr Tyr Arg Tyr Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 8

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 8

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95

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

100 105 110

<210> 9

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ile Val Gly Asn Asp Tyr Thr Tyr Phe Pro Asp Ser Met Lys

50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Ile Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Ala Ser Ala Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Thr
 85 90 95
 Arg His Asp Trp Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Leu Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro
 115 120 125

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

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

 Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp
 260 265 270
 Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His
 275 280 285
 Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg
 290 295 300

Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys
305 310 315 320

Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Arg Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp Trp
370 375 380

Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala Thr Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln
405 410 415

Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val His
420 425 430

Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Thr Ile Ser Arg Ser Leu
435 440 445

Gly Lys

450

<210> 10

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 10

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

Gln Arg Ala Ile Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Ala
20 25 30

Gly Ser Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Gln Pro

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

 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 115 120 125
 Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 145 150 155 160
 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 180 185 190
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 195 200 205
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210 215
 <210> 11
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 11
 Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Leu Lys Pro Gly Gly

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

 65 70 75 80
 Leu Gln Met Ser Ser Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Thr Thr Leu Gln Ile Tyr Asn Asn Tyr Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Ala Gln Thr Thr Ala Pro Ser Val
 115 120 125
 Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Cys Gly Asp Thr Thr Ser Ser Thr Val Thr

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

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

Leu Leu Ile Ser Gln Asn Ala Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

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

275 280 285

Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Phe Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Thr Ser Asn Gly His Ile Glu Lys Asn Tyr Lys Asn Thr

385 390 395 400

Glu Pro Val Met Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Met Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Asn Val Glu Arg Ser Arg Trp Asp Ser Arg Ala Pro Phe Val Cys Ser

420 425 430

Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Val Glu Lys Ser Ile Ser

435 440 445

Arg Pro Pro Gly Lys

450

<210

> 12

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 12

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Lys Pro Ser Gln Asn Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asn Thr Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Asn Arg Gly Val Thr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ala Thr Val Val Cys Phe Val Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Val Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser

165 170 175

Thr Leu Ser Leu Thr Lys Val Glu Tyr Glu Arg His Asn Leu Tyr Thr

180 185 190

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

195 200 205

Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 13

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 13

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

1 5 10 15
Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Thr Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30
Trp Met Thr Trp Ile Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

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

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

85 90 95
Ala Arg Asp Glu Arg Trp Ala Gly Ala Met Asp Ala Trp Gly Gln Gly

100 105 110
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 14

Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Trp Met Thr

1 5

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 15

Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 16

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 16

Ala Arg Asp Glu Arg Trp Ala Gly Ala Met Asp Ala

1 5 10

<210> 17

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 17

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys His Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Glu Thr Asn Asn Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 18

Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Asn Leu Asp

1 5 10

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 19

Glu Thr Asn Asn Leu Gln Thr

1 5

<210> 20

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 20

Tyr Gln His Asn Ser Arg Phe Thr

1 5

<210> 21

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Thr Trp Ile Arg Gln Val Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 22

Phe Thr Phe Thr Asn Phe Trp Met Thr

1 5

<210> 23

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 23

Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 24

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 24

Val Lys Leu His Tyr Tyr Ser Gly Gly Gly Asp Ala

1 5 10

<210>

> 25

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys His Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

<210> 26

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 26

Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Tyr Leu Asp

1 5 10

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 27

Tyr Thr Asn Asn Leu His Thr

1 5

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 28

Leu Gln His Ser Ser Arg Trp Thr

1 5

<210> 29

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 29

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Thr Trp Ile Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 30

Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Trp Met Thr

1 5
 <210> 31
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 31
 Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Asp

<210> 32
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 32
 Ala Arg Leu Tyr Tyr Tyr Ser Gly Gly Gly Asp Ala
 1 5 10

<210> 33
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 33
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Ile Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
 20 25 30
 Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Asn Thr Asn Asn Leu His Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

<210> 34

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 34

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Leu Asp

1 5 10

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 35

Asn Thr Asn Asn Leu His Thr

1 5

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 36

Leu Gln His Ile Ser Arg Trp Thr

1 5

<210> 37

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Glu Arg Trp Ala Gly Ala Met Asp Ala Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 38

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 38

Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Trp Met Thr

1 5

<210> 39

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 39

Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Pro Asp Arg Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 40

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 40

Ala Arg Asp Glu Arg Trp Ala Gly Ala Met Asp Ala

1 5 10

<210> 41

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 41

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 Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Asn

20 25 30
 Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Glu Thr Asn Asn Leu Gln 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Tyr Gln His Asn Ser Arg Phe Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 42

Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Asn Leu Asp

1 5 10

<210> 43

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 43

Glu Thr Asn Asn Leu Gln Thr

1 5

<210> 44

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 44

Tyr Gln His Asn Ser Arg Phe Thr

1 5

<210> 45

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Glu Arg Trp Ala Gly Ala Met Asp Ala Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

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

 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Cys Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 46

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 46

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 Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Asn
 20 25 30
 Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

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

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 47

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 47

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 Thr Asn Phe
 20 25 30
 Trp Met Ala Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Asp 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
 Val Lys Phe His His Tyr Ser Gly Gly Gly Asp Ala Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 48

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 48

Phe Thr Phe Thr Asn Phe Trp Met Ala

1 5

<210> 49

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 49

Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 50

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 50

Val Lys Phe His His Tyr Ser Gly Gly Gly Asp Ala

1 5 10

<210> 51

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 51

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 Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

His Tyr Thr Asn Asn Leu His Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Ser Ser Arg Trp Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 52

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 52

Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Tyr Leu Asp

1 5 10

<210> 53

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 53

Tyr Thr Asn Asn Leu His Thr

1 5

<210> 54

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 54

Leu Gln His Ser Ser Arg Trp Thr

1 5

<210> 55

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 55

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 Thr Asn Phe

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asp 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

Val Lys Phe His His Tyr Ser Gly Gly Gly Asp Ala Trp Gly Gln Gly

100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

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

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

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

 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys

<210> 56

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 56

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

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

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

195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 57

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 57

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 Asn Asn Tyr
20 25 30

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

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

Ala Arg Leu Tyr Tyr Tyr Asp Gly Gly Gly Asp Ala Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 58

Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Trp Met Thr

1 5

<210> 59

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 59

Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 60

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 60

Ala Arg Leu Tyr Tyr Tyr Asp Gly Gly Gly Asp Ala

1 5 10

<210> 61

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 61

Gly 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 Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asn Thr Asn Asn Leu His Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Ile Ser Arg Trp Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 62

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 62

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Leu Asp

1 5 10

<210> 63

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 63

Asn Thr Asn Asn Leu His Thr

1 5

<210> 64

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 64

Leu Gln His Ile Ser Arg Trp Thr

1 5

<210> 65

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 65

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 Asn Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430
Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445
Lys

<210> 66

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 66

Gly 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 Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asn Thr Asn Asn Leu His Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Ile Ser Arg Trp Thr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 67

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 67

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Gln Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Arg Tyr Gly Glu Val
 100 105 110
 Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 68

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 69

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 69

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

1 5 10 15

Gly

<210> 70

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 70

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

1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile

20

<210> 71

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

	85		90		95
Arg	Arg	Thr	Pro	Pro	Phe
		Thr	Phe	Gly	Gly
			Gly	Gly	Thr
				Lys	Val
					Glu
					Ile
	100		105		110

Lys

<210> 72

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 72

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

1	5	10	15

<210> 73

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 73

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1	5

<210> 74

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 74

Met Gln Arg Arg Arg Thr Pro Pro Phe Thr

1	5	10

<210>

75

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 75

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270

Val Val Cys Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr Gln
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450																	455
<210> 76																	
<211> 220																	
<212> PRT																	
<213> Artificial Sequence																	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																	
<400> 76																	
Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly		
1				5				10						15			
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	His	Ser		
				20				25						30			
Asn	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Leu	Asp	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser		
				35				40						45			
Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Gly	Ser	Asn	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Pro		
				50				55						60			
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile		
65					70					75					80		
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Arg		
				85						90					95		
Arg	Arg	Thr	Pro	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile		
				100						105					110		
Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp		
				115						120				125			
Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn		
				130						135				140			
Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu		
145					150						155					160	
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp		
				165						170					175		
Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr		
				180						185					190		

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

195

200

205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

220

<210> 77

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 77

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 Glu Ala Tyr

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

120

125

<210> 78

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 78

Phe Thr Phe Glu Ala Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 79

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 79

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

1 5 10 15

Gly

<210> 80

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 80

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

1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile

20

<210> 81

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 81

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

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

<210> 82

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 82

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
 1 5 10 15

<210> 83

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 83

Phe Gly Ser Ser Arg Ala Ser
 1 5

<210> 84

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 84

Met Gln Arg Arg Arg Thr Pro Trp Ser

1 5

<210> 85

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 85

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 Glu Ala Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

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

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

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

 165 170 175
 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

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

 195 200 205
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

 210 215 220
 Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

 245 250 255
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

 260 265 270
 Val Val Cys Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

 275 280 285
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 290 295 300
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 305 310 315 320
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

 325 330 335
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

 340 345 350
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

 355 360 365
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

 370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

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

405 410 415
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

420 425 430
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr Gln

435 440 445
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 86

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 86

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Thr Pro Trp Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 87

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 87

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95
Ala Arg Gly Gly Gln Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Gly Glu Val

100 105 110
Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 88

Phe Thr Phe Gly Gly Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 89

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 89

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

1 5 10 15

Gly

<210> 90

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 90

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

1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile

20

<210> 91

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 91

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 92

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 92

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

1 5 10 15

<210> 93

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 93

Phe Gly Ser Ser Arg Ala Ser

1 5

<210> 94

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 94

Met Gln Arg Arg Arg Thr Pro Pro Phe Thr

1 5 10

<210> 95

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 95

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50					55					60									
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr				
65					70					75					80				
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
85					90					95									
Ala	Arg	Gly	Gly	Gln	Tyr	Tyr	Tyr	Asp	Ser	Ser	Asp	Tyr	Gly	Glu	Val				
100					105					110									
Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala				
115					120					125									
Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser				
130					135					140									
Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe				
145					150					155					160				
Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly				
165					170					175									
Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu				
180					185					190									
Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr				
195					200					205									
Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys				
210					215					220									
Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro				
225					230					235					240				
Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys				
245					250					255									
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val				
260					265					270									
Val	Val	Cys	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr				
275					280					285									
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu				
290					295					300									

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 340 345 350
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 355 360 365
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 370 375 380
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 405 410 415
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 420 425 430
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr Gln
 435 440 445
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 96

<211> 219

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 96

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

35 40 45
 Gln Leu Leu Ile Tyr Phe Gly Ser Ser Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
 65 70 75 80
 Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Arg Arg
 85 90 95
 Arg Thr Pro Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 97
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 97
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Gln Tyr Tyr Tyr Thr Ser Ser Asp Tyr Gly Glu Val
 100 105 110
 Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 98

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 98

Phe Thr Phe Glu Ala Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 99

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 99

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

1 5 10 15

Gly

<210> 100

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 100

Ala Arg Gly Gly Gln Tyr Tyr Thr Ser Ser Asp Tyr Gly Glu Val

1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile

20

<210> 101

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 101

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Thr Pro Trp Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

110

<210> 102

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 102

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

1

5

10

15

<210> 103

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 103

Phe Gly Ser Ser Arg Ala Ser

1

5

<210> 104

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 104

Met Gln Arg Arg Arg Thr Pro Trp Ser

1

5

<210> 105

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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 Glu Ala Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gln Tyr Tyr Tyr Thr Ser Ser Asp Tyr Gly Glu Val

100 105 110

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 260 265 270

Val Val Cys Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 325 330 335

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr Gln
 435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 106

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 106

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Thr Pro Trp Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

<210> 107

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 107

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 Glu Ala Tyr

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Gly Gly Gln Tyr Tyr Tyr Thr Ser Ser Asp Tyr Gly Glu Val

100

105

110

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

120

125

<210> 108

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 108

Phe Thr Phe Glu Ala Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 109

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 109

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

1 5 10 15

Gly

<210> 110

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 110

Ala Arg Gly Gly Gln Tyr Tyr Tyr Thr Ser Ser Asp Tyr Gly Glu Val

1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile

20

<210> 111

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 111

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

1 5 10 15

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

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

<210> 112

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 112

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

1 5 10 15

<210> 113

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 113

Phe Gly Ser Ser Arg Ala Ser

1 5

<210> 114

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 114

Met Gln Arg Arg Arg Thr Pro Trp Ser

1 5

<210> 115

<211

> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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 Glu Ala Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gln Tyr Tyr Thr Ser Ser Asp Tyr Gly Glu Val

100 105 110

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160
 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 165 170 175

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

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

 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 305 310 315 320
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 325 330 335
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 340 345 350
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 355 360 365

 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 370 375 380
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 405 410 415
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 420 425 430

 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr Gln
 435 440 445
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455
 <210> 116
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 116
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Ser Ser

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

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

130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 117

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 117

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 Glu Ala Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gln Tyr Tyr Tyr Thr Ser Ser Asp Tyr Gly Glu Val

100 105 110

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

115 120 125

<210> 118

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 118

Phe Thr Phe Glu Ala Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 119

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 119

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

1 5 10 15

Gly

<210> 120

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 120

Ala Arg Gly Gly Gln Tyr Tyr Thr Ser Ser Asp Tyr Gly Glu Val

1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile

20

<210> 121

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 121

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Thr Pro Trp Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 122

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 122

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

1 5 10 15

<210> 123

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 123

Phe Gly Ser Ser Arg Ala Ser

1 5

<210> 124

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 124

Met Gln Arg Arg Arg Thr Pro Trp Ser

1 5

<210> 125

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 125

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 Glu Ala Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

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

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

 225 230 235 240
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 245 250 255
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 260 265 270
 Val Val Cys Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 275 280 285
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

 290 295 300
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr Gln
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 126

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 126

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Ser Ser
20 25 30

Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45

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

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

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

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 127

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 127

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

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

120

125

<210> 128

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 128

Phe Thr Phe Gly Gly Tyr Ser Met Asn

1

5

<210> 129

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 129

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

1

5

10

15

Gly

<210> 130

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 130

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

1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile

20

<210> 131

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 131

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 132
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 132
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Ser Ser Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
 1 5 10 15
 <210> 133
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 133
 Phe Gly Ser Ser Arg Ala Ser
 1 5
 <210> 134
 <211> 10
 <212>
 PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 134
 Met Gln Arg Arg Arg Thr Pro Pro Phe Thr
 1 5 10
 <210> 135
 <211> 457
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 135

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

245 250 255
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270
Val Val Cys Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

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

340 345 350
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
355 360 365
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

405 410 415
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr Gln
435 440 445
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 136

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 136

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

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

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 137

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 137

gacatccaga tgaccagtc tccacctgtg ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

ctttcatgca aggcaagtca gaatattaac aaaaatttag actggtatca gcagaaacat 120

ggggaagccc ctaagctcct gatctatgag acaataatt tgcaaacggg gatcccatca 180

aggttcagt gcaagtggatc tgggacagat tacactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatgtgg caacttacta ctgttaccag cacaactcca gattcacttt tggctcaggg 300

accaagctgg agatcaaa 318

<210> 138

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 138

gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggagac agggtagcag ctggcaggtc cctgacactc 60

tcctgtgtaa catctggatt cacctttaac aactattgga tgacctggat ccggcaagta 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtcgcttct attagttcca gtggcggtag catatattat 180

cccactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag atccgaggac acggcgacct actactgcgc aagagacgaa 300

agatgggctg gcgctatgga cgcctggggg caagggacct ccgtcaccgt ctctca 357

<210> 139

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 139

gacatccaga tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcaactgca aggcgagtc gaacattaat aatatcttag attggtatca gcagaaacat	120
ggggaggccc ctaagctcct gatccattac accaataatt tgcacacagg gataccatca	180
aggttcagt gaagtggatc tgggacagat tacactttga ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagatgttg caacatatct ctgtctgcaa cattccagca ggtggacctt cggcggagg	300
accaagcttg agctgaaa	318

<210> 140

<211> 234

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 140

gggaaggccc tggagtgggt cgctagcatt agttctagt gaggtagcat atattatccc	60
gactctgtga aggaccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaacac actgtatctg	120
caaatgaaca gtctgagatc cgaggacacg gcgacatact actgcgttaa gcttcactac	180
tattccggag ggggtgatgc ttggggccaa ggaacctccg tcaccgtctc ctca	234

<210> 141

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 141

gacatccaga tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcatctgca aggcgagtc ggacattaac aagtatttag actggtatca gcagaaattg	120
ggggaagccc ctaagctcct gatctacaat acaataatt tgcacacagg gataccatca	180
aggttcagt gaagtggatc tgggacagat tacactttga ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagatgtgc caacatatct ttgtctgcag cacattagca gatggacctt cggcggagg	300
accaagctgg agctgaaa	318

<210> 142

<211>

> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 142

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggagat ttggtacagc ctggcaggtc cctgaaactc	60
tcctgtgttg cctctggatt cactttaat aactattgga tgacatggat tcggcaagtt	120
ccagggaagg gcctggagtg ggtcgttcc attagtagta gtggtggtag catatattat	180
cccgactctg tgaaggatcg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacactgttt	240
ctgcaaatga acagtctgag atctgaggac acggcgacat actactgcgc gagactgtat	300

tactattctg gtggtggcga tgcgtggggc caaggaacct ccgtcaccgt ctctca	357

<210> 143

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 143

gaagtgcagc ttctggagtc cggtggcgga ctggtccagc cgggcggatc tctgagactt	60
tcgtgtgccg cctcgggatt cacttcaac aactattgga tgacctgggt cagacaggcc	120
cccggaaagg gcctggaatg ggtgtcgtca attagctcct cggggggatc catctactac	180
cctgatcgcg tgaaggcgcg gttcacaatc tcccgggaca acagcaagaa caccctctac	240

ctccaaatga acagcctcgc cgctgaggac actgctgtgt actattgcgc gagggacgag	300

agatgggccc gcgcaatgga tgctgggga caggggacca ccgtcaccgt cagctcc	357

<210> 144

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 144

gatattcaga tgaccacgac cccatcatcc ctgtccgct ccgtggcgga ccgcgtgacg	60

atcacttgca aagccagcca gaatatcaac aagaacctgg attggtacca acagaagccg	120
gggaaggccc ctaagctgct gatctacgaa accaacaact tgcaaactgg cgtgccgtca	180
aggttcagcg gtccgggtc gggcaccgac ttcacctga ccatttctc gctgcaaccc	240
gaggacttcg cgacctacta ctgctatcag cacaacagcc ggttcacctt cggacagggc	300
accaagctcg agatcaag	318
<210> 145	
<211> 357	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 145	
gaagtgcagc tcgtggagtc gggaggagc cttgtgcaac cgggaggatc cctgcggctc	60
tcctgcgcgc catcagctt caggttcacc aacttttga tggcctggat tagacaggca	120
ccggggaagg gactggaatg ggtggcgtcc attagctcgt ccggaggatc catctactat	180
cctgactcag tgaaggacag gtttaccatc tcccgggaca acagcaagaa cactctgtac	240
ctccaaatga actcgtcgc gcgcgaggac accgccgtgt actactgcgt gaagttccat	300
cactactccg gcggaggaga tgcctgggga cagggtactc tcgtgactgt gtcgtcc	357
<210> 146	
<211> 318	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 146	
gacatccaga tgaccagag cccctcctcc ctgtccgct ctgtggcgga ccgcgtgacc	60
attacgtgca aagcttccca gaacattaac aagtacctgg attggtacca gcagaagcct	120
ggaaaggccc ccaagctgtt gatccactac acaacaacc tccacactgg tatcccgtec	180
cggttctcgg ggtccggatc gggaactgac tacacctga ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagatttcg ccacctatta ctgcctgcaa cactcctcgc gctggacctt cggcgggggt	300
actaaggctc agatcaag	318
<210> 147	

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 147

gaagtgcagc tcgtggagtc ggggtggaggc cttgtgcaac cgggaggatc cctgcggctc	60
tcctgcgccg catcaggctt cacgttcaac aactactgga tgacttgggt cagacaggca	120
ccggggaagg gactggaatg ggtgtccagc attagctcgt ccggaggatc catctactat	180
ccggactcag tgaaggacag gtttaccatc tcccgggaca acgcaaagaa ctccctgtac	240
ctccaaatga actcgtcgcg cgccgaggac atggccgtgt actactgcgc gaggtgtac	300
tactacgatg gggggggcga tgcctgggga cagggaaccc tagtgactgt gtcgtcc	357

<210> 148

<211> 318

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 148

ggaatccaga tgacacagag cccgtctagc ctgtcagcat ccgtggggga cagggtcacc	60
atcacctgta aagccagcca ggatattaac aagtacctgg actggtacca gcagaagccc	120
gggaaggccc cgaagctcct gatctacaac accaacaact tgcacaccgg aattccgtcc	180
cgcttttcgg gatcgggata cgggaccgat tacacctga ctatctctc cctgcaaccc	240
gaggacttcg ccacttacta ttgcctccaa cacatttccc ggtggacttt cggcggcggc	300
accaaggtcg agatcaag	318

<210> 149

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 149

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtagtagtac catatactac 180
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctacactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggtgga 300

caatactact acgacagcag cagatacggg gaggtagcat tcgacatatg gggtcagggt 360
 acaatggtca ccgtctcctc a 381

<210> 150

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 150

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg catagtaatg gatacaacta ttggattgg 120
 tactgcaga agccaggga gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaac 240
 agcagagtgg aggtcagga tgttgggtt tattactgca tgcagagaag acgcactcct 300
 cctttcactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 151

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 151

gaagtgcagc ttgtggagtc cgggtggcga ctggtccagc cgggcggatc tctgagactt 60
 tcgtgtgccg cctcgggatt caccttcgaa gcgtattcca tgaactgggt cagacaggcc 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtgtcgtac attagcctgt cgggggccac catccattac 180
 gccgatagcg tgaagggccg gttcacaatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctctac 240
 ctccaaatga acagcctgcg cgctgaggac actgtgtgt actattgcgc gaggggtggc 300

cagtactact acgactcaag cgactacggc gaagtggcat tcgatatctg gggacagggg 360

accatggtca ccgtcagctc c 381

<210> 152

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 152

gatatcgtga tgacacagtc ccctctgtcc ctccctgtga cccccggaga accagcctct 60

atttcctgcc ggtcctccca atccctggtg tccaacggtt ataactacct ggattggtac 120

ttgcaaaagc ccggacagag cccccagctg ctcatctact tcggaagctc acgcgcgagc 180

ggggtgccgg ataggttttc gggatccgga agcggcaccg acttcacgct gaagatctcg 240

agagtcgagg ccgaggacgt gggcgtgtac tactgtatgc agcggcggcg caccacctgg 300

tccttcggcg gcggaactaa ggtcgagatc aag 333

<210> 153

<211> 381

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 153

caagtgcagc ttgtggagtc cgggtggcggga ctggtcaagc cgggcggatc tctgagactt 60

tcgtgtgccg cctcgggatt caccttcggc ggatattcca tgaactgggt cagacaggcc 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtgtcgtac attagcatct cgggggccac catcacttac 180

gccgatagcg tgaagggccg gttcacaatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctctac 240

ctccaaatga acagcctgcg cgctgaggac actgctgtgt actattgcgc gaggggtggc 300

cagtactact acgactcaag cgactacggc gaagtggcat tcgatatctg gggacagggg 360

accatggtca ccgtcagctc c 381

<210> 154

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 154

gatatcgtga tgacacagtc ccctctgtcc ctccctgtga cccccggaga accagcctct	60
atttctctgcc ggtcctccca atccctgggtg tccaacgggtt ataactacct ggattgggtac	120
ttgcaaaagc ccggacagag cccccagctg ctcatctact tcggaagctc acgcgcgagc	180
ggggtgccgg ataggttttc gggatccgga agcggcaccg acttcacgct gaagatctcg	240
agagtcgagg ccgaggacgt gggcgtgtac tactgtatgc agcggcggcg cccccgccc	300
ttcaccttcg gcggcggaac taagtcgag atcaag	336

<210> 155

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 155

gaagtgcagc ttgtggagtc cgggtggcgga ctgggtccagc cgggcggatc tctgagactt	60
tcgtgtgccg cctcgggatt caccttcgaa gcgtattcca tgaactgggt cagacaggcc	120
cccggaaagg gcctggaatg ggtgtcgtac attagcctgt cggggggccac catccattac	180
gccgatagcg tgaagggccg gttcacaatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctctac	240
ctccaaatga acagcctgcg cgctgaggac actgctgtgt actattgcgc gaggggtggc	300
cagtactact acacctcaag cgactacggc gaagtggcat tcgatatctg gggacagggg	360
accatggtca ccgtcagtc c	381

<210> 156

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 156

gatatcgtga tgacacagtc ccctctgtcc ctccctgtga cccccggaga accagcctct	60

atttcctgcc ggtcctccca atccctgggtg tccaacgggtt ataactacct ggattggtac 120
 ttgcaaaagc ccggacagag cccccagctg ctcatctact tcggaagctc acgcgcgagc 180
 ggggtgccgg ataggttttc gggatccgga agcggcaccg acttcacgct gaagatctcg 240
 agagtcgagg ccgaggacgt gggcgtgtac tactgtatgc agcggcggcg caccctctgg 300
 tccttcggcg gcggaactaa ggtcgagatc aag 333

<210> 157

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 157

gaagtgcagc ttgtggagtc cgggtggcga ctggtccagc cgggcggatc tctgagactt 60
 tcgtgtgccg cctcgggatt caccttcgaa gcgtattcca tgaactgggt cagacaggcc 120
 cccgaaagg gcctggaatg ggtgtcgtac attagcctgt cggggggccac catccattac 180
 gccgatagcg tgaaggcg gttcacaatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctctac 240
 ctccaaatga acagcctcg cgctgaggac actgctgtgt actattgcgc gagggtggc 300
 cagtactact acacctcaag cgactacggc gaagtggcat tcgatatctg gggacagggg 360
 accatggtca ccgtcagctc c 381

<210> 158

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 158

gatatcgtga tgacacagtc cctctgttc ctccctgtga cccccggaga accagcctct 60
 atttcctgcc ggtcctccca atccctgggtg tctcgggtt ataactacct ggattggtac 120
 ttgcaaaagc ccggacagag cccccagctg ctcatctact tcggaagctc acgcgcgagc 180
 ggggtgccgg ataggttttc gggatccgga agcggcaccg acttcacgct gaagatctcg 240
 agagtcgagg ccgaggacgt gggcgtgtac tactgtatgc agcggcggcg caccctctgg 300
 tccttcggcg gcggaactaa ggtcgagatc aag 333

<210> 159

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 159

gaggtgcagc tggtcgaaag cggaggaggg ctggtgcagc ctggaggatc cctgcggctc	60
tcatgtgccg cctccggett taccttcgaa gcctactcca tgaactgggt cagacagget	120
cccgggaagg gactggaatg ggtcagctac atttcgtgt ccggagccac catccactac	180
gctgactcag ttaaggagcg cttcaccatc tcccgggata atgcaaagaa ctcctgtac	240

ctccaaatga attcactgag ggccgaggac actgccgtgt actactgcgc ccggggaggt	300
caatactatt acacctctc cgactacggc gaagtggcct tcgatatctg gggccaagga	360
accctcgtga ctgtctctc c	381

<210> 160

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 160

gacatcgtgc tgaccagtc accgctttcc ttgccgtga ctcttggga accggcctcc	60
atttcgtgcc ggtccagcca gtcctgggtg tctccggct acaattacct ggattggtac	120

ctccaaaagc ccggacagtc ccacaaactg ctcatctact tcgggagctc aagggcctca	180
ggagtgccgg atcgcttctc gggttccgga agcgggactg acttactct gaaaatcagc	240
cgcgtggaag cagaggacgt gggcgtgtac tactgcatgc agcgcaggag aacccctgg	300
tcctttggcg gtggaacgaa ggtcgaaatc aag	333

<210> 161

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 161

caagtgcagc ttgtggagtc cgggtggcgga ctggtcaagc cgggcggatc tctgagactt 60

tcgtgtgccg cctcgggatt caccttcggc ggatattcca tgaactgggt cagacaggcc 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtgtcgtac attagcatct cggggggccac catcacttac 180

gccgatagcg tgaaggcggt gttcacaatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctctac 240

ctccaaatga acagcctcgc cgctgaggac actgctgtgt actattgcgc gaggggtggc 300

cagtactact acgactcaag cgactacggc gaagtggcat tcgatatctg gggacagggg 360

accatggtca ccgtcagctc c 381

<210> 162

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 162

gatatcgtga tgacacagtc cctctgtcc ctccctgtga cccccggaga accagcctct 60

atttctgtcc ggtcctccca atccctgggtg tctccgggtt ataactacct ggattggtac 120

ttgcaaaagc ccggacagag cccccagctg ctcatctact tcggaagctc acgcgcgagc 180

gggggtgccg ataggttttc gggatccgga agcggcaccg acttcacgct gaagatctcg 240

agagtcgagg ccgaggacgt gggcgtgtac tactgtatgc agcggcggcg cccccgccc 300

ttcaccttcg gcggcggaac taagtcgag atcaag 336

<210> 163

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 163

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcgggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttaat aattattgga tgacatgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtcca gtggtggttag catttactac 180

cccgcagagg tgaaggcggt gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtgt actactgcgc aagagacgag	300
agatgggcag gtgctatgga tgcctggggg caagggacca cggtcaccgt ctctca	357
<210> 164	
<211> 318	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 164	
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgca aggcaagtca gaatatatac aagaatttag actggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagtcct gatctatgag acgaataact tgcaaacagg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgttatcag cataattcta gatttacttt tggccagggg	300
accaagctgg agatcaaa	318
<210> 165	
<211> 357	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 165	
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggagggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cactttacc aatttttga tggcgtgat ccgccaggct	120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcaagt attagttaa gtggtgtag catctactac	180
cctgactccg tgaaggaccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtgt actactgcgt caagtttcac	300
cactattcag gcggcggcga tgcttggggc caagggaccc tggtcaccgt ctctca	357
<210> 166	
<211> 318	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 166

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca aagcaagtc gaataataac aagtatttag attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatecattac actaacaact tgcacaccgg gattccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtctgcag cacagttcca gatggacatt cggcggaggg 300

accaaggtgg agatcaaa 318

<210> 167

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 167

gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccitcaat aactattgga tgacgtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatcc attagtagta gtggcggtag tatatactac 180

cctgactctg tgaaggatcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctcaactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac atggcggtgt actactgcgc caggttgtac 300

tactacgacg ggggagggga tgcgtggggc caaggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 168

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 168

ggcatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca aggcgagtc ggacattaat aagtatttag attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacaat acaacaatt tgcatacagg gatccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tatactctta ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacatatta ctgtcttcaa cacatatcta gatggacgtt cggcggaggg 300
accaaggtgg agatcaaa 318

<210> 169

<211> 381

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 169

gaggtgcagc tggtaggagc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcgaa gcatatagca tgaactgggt cggccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtctca gtggtgccac catacactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcaactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt attactgcgc cagaggtgga 300
caatactact acgacagcag tgattacggt gaggtagcat tcgacatatg gggtcagggt 360

acaatggtea ccgtctctc a 381

<210> 170

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 170

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctctgca ggictagtc gagcctggc agtaatggat acaactatct ggattggtac 120
ctgcagaagc cagggcagtc tccacagtc ctgacttatt tcggttcttc ccgggcctcc 180
ggggtccctg acaggttcag tggcagtga tcaggcacag attttacact gaaaatcagc 240

agagtggagg ctgaggatgt tggggtttat tactgcatgc agagaagacg cactccttgg 300

tcttttggcg gagggaccaa ggttagatc aaa 333

<210> 171

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 171

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcgga ggatatagca tgaactgggt cgcgcaggct	120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtatca gtggtgccac cataacctac	180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtg actactgcgc cagaggtgga	300
caatactact acgacagcag cgattatggt gaggtagcat tcgacatatg gggtcagggt	360
acaatggtca ccgtctctc a	381

<210> 172

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 172

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca ccctggaga gccggcctcc	60
atctcctgca ggtctagtc gagcctggtc agtaatggat acaactatct ggattggtac	120
ctgcagaagc cagggcagtc tccacagctc ctgactctatt tcggttcttc ccgggcctcc	180
ggggtccctg acaggttcag tggcagtgga tcaggcacag attttacact gaaaatcagc	240
agagtggagg ctgaggatgt tggggtttat tactgcatgc agagaagacg cactcctcct	300
ttcacttttg gcggaggagc caaggttgag atcaaa	336

<210> 173

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 173

gaggtgcagc tggctggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcgaa gcatatagca tgaactgggt cggccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtctca gtggtgccac catacactac 180
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctacactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtgt attactgcgc cagaggtgga 300
 caatactact acacgagcag tgattacggt gaggtagcat tcgacatatg gggtcagggt 360
 acaatggtca ccgtctcctc a 381

<210> 174

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 174

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtc gagcctggtc agtaatggat acaactatct ggattggtac 120
 ctgcagaagc cagggcagtc tccacagtc ctgactctatt tcggttcttc ccgggcctcc 180
 gggtccctg acaggttcag tggcagtgga tcaggcacag attttacact gaaaatcagc 240
 agagtggagg ctgaggatgt tggggtttat tactgcatgc agagaagacg cactccttgg 300

tcttttggcg gagggaccaa gggtgagatc aaa 333

<210> 175

<211> 1306

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 175

Met Thr Met Tyr Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Gly Phe Ala Phe

1 5 10 15

Leu Asp Thr Glu Val Phe Val Thr Gly Gln Ser Pro Thr Pro Ser Pro

20 25 30

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

35 40 45

Pro Leu Pro Thr His Thr Thr Ala Phe Ser Pro Ala Ser Thr Phe Glu

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

 Ala Asp Ser Gln Thr Pro Ser Ala Gly Thr Asp Thr Gln Thr Phe Ser
 115 120 125
 Gly Ser Ala Ala Asn Ala Lys Leu Asn Pro Thr Pro Gly Ser Asn Ala
 130 135 140
 Ile Ser Asp Val Pro Gly Glu Arg Ser Thr Ala Ser Thr Phe Pro Thr
 145 150 155 160
 Asp Pro Val Ser Pro Leu Thr Thr Thr Leu Ser Leu Ala His His Ser
 165 170 175

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

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

Lys Phe Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val Glu Lys Ala Asp Thr Thr
 305 310 315 320
 Ile Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr Phe Thr Cys Asp Thr Gln
 325 330 335
 Asn Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Met Ile Phe Asp Asn Lys
 340 345 350
 Glu Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu His Glu Tyr Lys Cys Asp
 355 360 365

 Ser Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Phe Thr Asn Ala Ser Lys Ile
 370 375 380
 Ile Lys Thr Asp Phe Gly Ser Pro Gly Glu Pro Gln Ile Ile Phe Cys
 385 390 395 400
 Arg Ser Glu Ala Ala His Gln Gly Val Ile Thr Trp Asn Pro Pro Gln
 405 410 415
 Arg Ser Phe His Asn Phe Thr Leu Cys Tyr Ile Lys Glu Thr Glu Lys
 420 425 430

 Asp Cys Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu Ile Lys Tyr Asp Leu Gln Asn
 435 440 445
 Leu Lys Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu Ser Leu His Ala Tyr Ile Ile
 450 455 460
 Ala Lys Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala Ala Met Cys His Phe Thr Thr
 465 470 475 480
 Lys Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp Asn Met Thr Val Ser Met Thr
 485 490 495

 Ser Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys Arg Pro Pro Arg Asp Arg Asn
 500 505 510
 Gly Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val Glu Ala Gly Asn Thr Leu
 515 520 525
 Val Arg Asn Glu Ser His Lys Asn Cys Asp Phe Arg Val Lys Asp Leu
 530 535 540
 Gln Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala Tyr Phe His Asn Gly Asp

545 Tyr Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu His His Ser Thr Ser Tyr Asn Ser
 565 570 575
 Lys Ala Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile Val Thr Ser Ile
 580 585 590
 Ala Leu Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu His Lys Lys Arg
 595 600 605
 Ser Cys Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu Arg Asp Asp Glu
 610 615 620

 Lys Gln Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp Ile Leu Leu Glu
 625 630 635 640
 Thr Tyr Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu Phe Leu Ala Glu
 645 650 655
 Phe Gln Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro Ile Lys Glu Ala
 660 665 670
 Arg Lys Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val Asp Ile Leu Pro
 675 680 685

 Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn Gly Asp Ala Gly
 690 695 700
 Ser Asn Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe Lys Glu Pro Arg
 705 710 715 720
 Lys Tyr Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr Val Asp Asp Phe
 725 730 735
 Trp Arg Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile Val Met Val Thr
 740 745 750

 Arg Cys Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu Tyr Trp Pro Ser
 755 760 765
 Met Glu Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Val Val Val Lys Ile Asn
 770 775 780
 Gln His Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys Leu Asn Ile Val
 785 790 795 800

Asn Lys Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr His Ile Gln Phe
805 810 815

Thr Ser Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro His Leu Leu Leu
820 825 830

Lys Leu Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe Phe Ser Gly Pro
835 840 845

Ile Val Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr Gly Thr Tyr Ile
850 855 860

Gly Ile Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu Asn Lys Val Asp
865 870 875 880

Val Tyr Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg Cys Leu Met Val
885 890 895

Gln Val Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala Leu Val Glu Tyr
900 905 910

Asn Gln Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu Leu His Pro Tyr
915 920 925

Leu His Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu Pro Ser Pro Leu
930 935 940

Glu Ala Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser Trp Arg Thr Gln
945 950 955 960

His Ile Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Ser Lys Asn Arg Asn Ser Asn
965 970 975

Val Ile Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys His Glu Leu Glu
980 985 990

Met Ser Lys Glu Ser Glu His Asp Ser Asp Glu Ser Ser Asp Asp Asp
995 1000 1005

Ser Asp Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile
1010 1015 1020

Met Ser Tyr Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala Ala Gln Gly Pro
1025 1030 1035

Leu Lys Glu Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg

1040	1045	1050
Lys Val Lys Val Ile Val Met Leu Thr Glu Leu Lys His Gly Asp		
1055	1060	1065
Gln Glu Ile Cys Ala Gln Tyr Trp Gly Glu Gly Lys Gln Thr Tyr		
1070	1075	1080
Gly Asp Ile Glu Val Asp Leu Lys Asp Thr Asp Lys Ser Ser Thr		
1085	1090	1095
Tyr Thr Leu Arg Val Phe Glu Leu Arg His Ser Lys Arg Lys Asp		
1100	1105	1110
Ser Arg Thr Val Tyr Gln Tyr Gln Tyr Thr Asn Trp Ser Val Glu		
1115	1120	1125
Gln Leu Pro Ala Glu Pro Lys Glu Leu Ile Ser Met Ile Gln Val		
1130	1135	1140
Val Lys Gln Lys Leu Pro Gln Lys Asn Ser Ser Glu Gly Asn Lys		
1145	1150	1155
His His Lys Ser Thr Pro Leu Leu Ile His Cys Arg Asp Gly Ser		
1160	1165	1170
Gln Gln Thr Gly Ile Phe Cys Ala Leu Leu Asn Leu Leu Glu Ser		
1175	1180	1185
Ala Glu Thr Glu Glu Val Val Asp Ile Phe Gln Val Val Lys Ala		
1190	1195	1200
Leu Arg Lys Ala Arg Pro Gly Met Val Ser Thr Phe Glu Gln Tyr		
1205	1210	1215
Gln Phe Leu Tyr Asp Val Ile Ala Ser Thr Tyr Pro Ala Gln Asn		
1220	1225	1230
Gly Gln Val Lys Lys Asn Asn His Gln Glu Asp Lys Ile Glu Phe		
1235	1240	1245
Asp Asn Glu Val Asp Lys Val Lys Gln Asp Ala Asn Cys Val Asn		
1250	1255	1260
Pro Leu Gly Ala Pro Glu Lys Leu Pro Glu Ala Lys Glu Gln Ala		
1265	1270	1275

Glu Gly Ser Glu Pro Thr Ser Gly Thr Glu Gly Pro Glu His Ser
1280 1285 1290

Val Asn Gly Pro Ala Ser Pro Ala Leu Asn Gln Gly Ser
1295 1300 1305

<210>
176

<211> 552

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 176

Gln Ser Pro Thr Pro Ser Pro Thr Gly Leu Thr Thr Ala Lys Met Pro
1 5 10 15

Ser Val Pro Leu Ser Ser Asp Pro Leu Pro Thr His Thr Thr Ala Phe
20 25 30

Ser Pro Ala Ser Thr Phe Glu Arg Glu Asn Asp Phe Ser Glu Thr Thr
35 40 45

Thr Ser Leu Ser Pro Asp Asn Thr Ser Thr Gln Val Ser Pro Asp Ser
50 55 60

Leu Asp Asn Ala Ser Ala Phe Asn Thr Thr Gly Val Ser Ser Val Gln
65 70 75 80

Thr Pro His Leu Pro Thr His Ala Asp Ser Gln Thr Pro Ser Ala Gly
85 90 95

Thr Asp Thr Gln Thr Phe Ser Gly Ser Ala Ala Asn Ala Lys Leu Asn
100 105 110

Pro Thr Pro Gly Ser Asn Ala Ile Ser Asp Val Pro Gly Glu Arg Ser
115 120 125

Thr Ala Ser Thr Phe Pro Thr Asp Pro Val Ser Pro Leu Thr Thr Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Ala His His Ser Ser Ala Ala Leu Pro Ala Arg Thr Ser
145 150 155 160

Asn Thr Thr Ile Thr Ala Asn Thr Ser Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Ser
165 170 175

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

180 185 190

Thr Ile Ala Thr Thr Pro Ser Lys Pro Thr Cys Asp Glu Lys Tyr Ala

195 200 205

Asn Ile Thr Val Asp Tyr Leu Tyr Asn Lys Glu Thr Lys Leu Phe Thr

210 215 220

Ala Lys Leu Asn Val Asn Glu Asn Val Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys

225 230 235 240

Thr Asn Asn Glu Val His Asn Leu Thr Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val

245 250 255

Ser Ile Ser His Asn Ser Cys Thr Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu

260 265 270

Asp Val Pro Pro Gly Val Glu Lys Phe Gln Leu His Asp Cys Thr Gln

275 280 285

Val Glu Lys Ala Asp Thr Thr Ile Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu

290 295 300

Thr Phe Thr Cys Asp Thr Gln Asn Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly

305 310 315 320

Asn Met Ile Phe Asp Asn Lys Glu Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro

325 330 335

Glu His Glu Tyr Lys Cys Asp Ser Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys

340 345 350

Phe Thr Asn Ala Ser Lys Ile Ile Lys Thr Asp Phe Gly Ser Pro Gly

355 360 365

Glu Pro Gln Ile Ile Phe Cys Arg Ser Glu Ala Ala His Gln Gly Val

370 375 380

Ile Thr Trp Asn Pro Pro Gln Arg Ser Phe His Asn Phe Thr Leu Cys

385 390 395 400

Tyr Ile Lys Glu Thr Glu Lys Asp Cys Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu

405 410 415

Ile Lys Tyr Asp Leu Gln Asn Leu Lys Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu

420 425 430
Ser Leu His Ala Tyr Ile Ile Ala Lys Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala

435 440 445
Ala Met Cys His Phe Thr Thr Lys Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp

450 455 460
Asn Met Thr Val Ser Met Thr Ser Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys

465 470 475 480
Arg Pro Pro Arg Asp Arg Asn Gly Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu

485 490 495
Val Glu Ala Gly Asn Thr Leu Val Arg Asn Glu Ser His Lys Asn Cys

500 505 510
Asp Phe Arg Val Lys Asp Leu Gln Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys

515 520 525
Ala Tyr Phe His Asn Gly Asp Tyr Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu His

530 535 540
His Ser Thr Ser Tyr Asn Ser Lys

545 550
<210> 177

<211> 21
<212> PRT

<213> Homo sapiens
<400> 177

Thr Glu Lys Asp Cys Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu Ile Lys Tyr Asp

1 5 10 15
Leu Gln Asn Leu Lys

20
<210> 178

<211> 31
<212> PRT

<213> Homo sapiens
<400> 178

Cys Tyr Ile Lys Glu Thr Glu Lys Asp Cys Leu Asn Leu Asp Lys Asn

1 5 10 15
 Leu Ile Lys Tyr Asp Leu Gln Asn Leu Lys Pro Tyr Thr Lys Tyr
 20 25 30

<210> 179

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 179

Arg Pro Pro Arg Asp Arg Asn Gly Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu

1 5 10 15
 Val Glu Ala Gly Asn Thr Leu Val Arg Asn Glu Ser His
 20 25

<210> 180

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 180

Cys Arg Pro Pro Arg Asp Arg Asn Gly Pro His Glu Arg Tyr His Leu

1 5 10 15
 Glu Val Glu Ala Gly Asn Thr Leu Val Arg Asn Glu Ser His Lys
 20 25 30

<210> 181

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 181

Arg Asn Gly Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val Glu Ala Gly Asn

1 5 10 15
 Thr

<210> 182

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 182

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 183

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 183

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

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

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

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

 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 184

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 184

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Cys Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

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

165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 185

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 185

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Cys Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 186

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 186

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

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

130 135 140
 Val Val Val Cys Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

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

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

 <210> 187
 <211> 330
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 187

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Cys Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 188

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Ser, Glu or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Ser, Ala or Gly

<400> 188

Phe Thr Phe Xaa Xaa Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 189

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Ser, Leu or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ser or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Tyr, His or Thr

<400> 189

Tyr Ile Ser Xaa Ser Xaa Xaa Thr Ile Xaa Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 190

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Asp or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Arg or Asp

<400> 190

Ala Arg Gly Gly Gln Tyr Tyr Tyr Xaa Ser Ser Xaa Tyr Gly Glu Val

1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile

20

<210> 191

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> His or absent

<400> 191

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

1 5 10 15

<210> 192

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Leu or Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<

223> Asn or Ser

<400> 192

Xaa Gly Ser Xaa Arg Ala Ser

1 5

<210> 193

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Pro or Trp

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Phe or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Thr or Phe

<400> 193

Met Gln Arg Arg Arg Thr Pro Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 194

<211

> 1310

<212> PRT

<213> Macaca fascicularis

<400> 194

Met Thr Met Cys Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Val Phe Ala Phe

1 5 10 15

Leu Asp Thr Glu Val Phe Val Thr Gly Gln Gly Ser Thr Leu Ser Pro

20 25 30

Thr Gly Arg Arg Thr Thr Lys Met Pro Ser Val Pro Leu Ser Ser Asp

35 40 45

Pro Leu Pro Thr His Thr Thr Ala Phe Ser Pro Ala Ser Ile Ser Glu

50 55 60

Arg Glu Asn Asp Phe Ser Glu Thr Thr Pro Ser Leu Ser Ser Asp Asn

65 70 75 80

Thr Ser Thr Gln Val Ser Pro Asp Ser Leu Asp Asn Ala Ser Ala Phe

85 90 95

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

100 105 110

Ala Asp Ser Gln Thr Pro Ser Thr Gly Thr Asp Thr Gln Thr Pro Ser

115 120 125
 Gly Ser Ala Ala Asn Thr Thr Leu Ser Pro Thr Pro Arg Ser Asn Asp
 130 135 140
 Ile Ser Asp Val Pro Gly Glu Arg Ser Thr Ala Ser Thr Phe Pro Thr
 145 150 155 160
 Asp Pro Ile Ser Pro Leu Ala Thr Thr Leu Ile Pro Ala Arg Asn Ser
 165 170 175
 Ser Ala Ala Leu Pro Ala Arg Thr Ser Asn Thr Thr Ile Thr Ala Asn

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

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

 305 310 315 320
 Glu Ala Asn Thr Thr Ile Cys Leu Lys Trp Lys Ile Ile Glu Thr Phe
 325 330 335
 Ala Cys Asp Lys Ser Lys Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Lys
 340 345 350
 Thr Tyr Asn Lys Glu Gly Ile Tyr Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu Tyr
 355 360 365

Glu Tyr Lys Cys Asp Ser Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Tyr Ile

370

375

380

Asn Ile Thr Lys Leu Ile Lys Thr Asp Phe Gly Ile Pro Gly Gln Pro

385

390

395

400

Gln Asn Val Val Cys Arg His Glu Asp Ala His Gln Gly Val Ile Thr

405

410

415

Trp Asn Pro Pro Gln Arg Ser Phe His Asn Phe Thr Leu Cys Tyr Val

420

425

430

Asn Lys Pro Ala Lys Lys Cys Leu Ile Leu Asp Lys His Leu Thr Thr

435

440

445

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

450

455

460

His Ala Tyr Ile Ile Ala Lys Val Gln Arg Asn Gly Thr Ala Ala Thr

465

470

475

480

Cys Asn Phe Thr Thr Glu Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Gln Asn Met

485

490

495

Ile Val Ser Thr Ser Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys Glu Val Pro

500

505

510

Arg Asp Val Asn Gly Pro Thr Gly Leu Tyr His Leu Glu Val Glu Ala

515

520

525

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

530

535

540

Val Asn Asn Leu Gln Tyr Ser Thr Tyr Tyr Asn Leu Lys Ala Tyr Tyr

545

550

555

560

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

565

570

575

Ser Tyr Asn Ser Lys Ala Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile

580

585

590

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

595

600

605

His Lys Lys Arg Ser Cys Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu

610 615 620
 Arg Asp Asp Glu Lys Gln Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp

 625 630 635 640
 Ile Leu Leu Glu Thr Tyr Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu

 645 650 655
 Phe Leu Ala Glu Phe Gln Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro

 660 665 670
 Ile Lys Glu Ala Arg Lys Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val

 675 680 685
 Asp Ile Leu Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn

 690 695 700
 Gly Asp Ala Gly Ser Asn Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe
 705 710 715 720
 Lys Glu Pro Arg Lys Tyr Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr

 725 730 735
 Val Asp Asp Phe Trp Arg Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile

 740 745 750
 Val Met Val Thr Arg Cys Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu

 755 760 765
 Tyr Trp Pro Ser Met Glu Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Ile Val
 770 775 780
 Val Lys Ile Asn Gln His Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys
 785 790 795 800
 Leu Asn Ile Val Asn Lys Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr

 805 810 815
 His Ile Gln Phe Thr Ser Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro

 820 825 830
 His Leu Leu Leu Lys Leu Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe
 835 840 845
 Phe Ser Gly Pro Ile Val Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr

 850 855 860

Gly Thr Tyr Ile Gly Ile Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu
 865 870 875 880
 Asn Lys Val Asp Val Tyr Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg
 885 890 895
 Cys Leu Met Val Gln Val Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala
 900 905 910
 Leu Val Glu Tyr Asn Gln Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu
 915 920 925
 Leu His Pro Tyr Leu His Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu
 930 935 940
 Pro Ser Pro Leu Glu Ala Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser
 945 950 955 960
 Trp Arg Thr Gln His Ile Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Asn Lys Asn
 965 970 975
 Arg Asn Ser Asn Val Ile Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys
 980 985 990
 His Glu Leu Glu Met Ser Lys Glu Ser Asp His Asp Ser Asp Glu Ser
 995 1000 1005
 Ser Asp Asp Asp Ser Asp Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn
 1010 1015 1020
 Ala Ser Phe Ile Met Ser Tyr Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala
 1025 1030 1035
 Ala Gln Gly Pro Leu Lys Glu Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met
 1040 1045 1050
 Ile Phe Gln Arg Lys Val Lys Val Ile Val Met Leu Thr Glu Leu
 1055 1060 1065
 Lys His Gly Asp Gln Glu Ile Cys Ala Gln Tyr Trp Gly Glu Gly
 1070 1075 1080
 Lys Gln Thr Tyr Gly Asp Ile Glu Val Asp Met Lys Asp Thr Asn
 1085 1090 1095
 Lys Ser Ser Thr Tyr Thr Leu Arg Val Phe Glu Leu Arg His Ser

1100	1105	1110
Lys Arg Lys Asp Ser Arg Thr	Val Tyr Gln Tyr Gln	Tyr Thr Asn
1115	1120	1125
Trp Ser Val Glu Gln Leu Pro	Ala Glu Pro Lys Glu	Leu Val Ser
1130	1135	1140
Leu Ile Gln Val Leu Lys Glu	Lys Leu Pro Gln Lys	Asn Phe Ser
1145	1150	1155
Glu Gly Asn Lys His His Lys	Ser Thr Pro Leu Leu	Ile His Cys
1160	1165	1170
Arg Asp Gly Ser Gln Gln Thr	Gly Ile Phe Cys Ala	Leu Leu Asn
1175	1180	1185
Leu Leu Glu Ser Ala Glu Thr	Glu Glu Val Val Asp	Ile Phe Gln
1190	1195	1200
Val Val Lys Ala Leu Arg Lys	Ala Arg Pro Gly Met	Val Ser Thr
1205	1210	1215
Phe Glu Gln Tyr Gln Phe Leu	Tyr Asp Ile Ile Ala	Ser Thr Tyr
1220	1225	1230
Pro Ala Gln Asn Gly Gln Val	Lys Lys Asn Asn His	Gln Glu Asp
1235	1240	1245
Lys Ile Glu Phe Asp Asn Glu	Val Asp Lys Val Lys	Gln Asp Ala
1250	1255	1260
Asn Cys Val Asn Pro Leu Gly	Ala Thr Glu Lys Leu	Pro Glu Ala
1265	1270	1275
Lys Glu Gln Ala Thr Gly Ser	Glu Pro Thr Ser Gly	Thr Glu Gly
1280	1285	1290
Pro Glu His Ser Val Asn Gly	Pro Ala Ser Pro Ala	Leu Asn Gln
1295	1300	1305
Gly Ser		
1310		
<210> 195		
<211> 1310		

<212> PRT

<213> Macaca mulatta

<400> 195

Met Thr Met Cys Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Val Phe Ala Phe

1 5 10 15

Leu Asp Thr Glu Val Phe Val Thr Gly Gln Gly Ser Thr Leu Ser Pro

20 25 30

Thr Gly Arg Arg Thr Thr Lys Met Pro Ser Val Pro Leu Ser Ser Asp

35 40 45

Pro Leu Pro Thr His Thr Thr Ala Phe Ser Pro Ala Ser Ile Ser Glu

50 55 60

Arg Glu Asn Asp Phe Ser Glu Thr Thr Pro Ser Leu Ser Ser Asp Asn

65 70 75 80

Thr Ser Thr His Val Ser Pro Asp Ser Leu Asp Asn Ala Ser Ala Phe

85 90 95

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

100 105 110

Ala Asp Ser Gln Thr Pro Ser Thr Gly Thr Asp Thr Gln Thr Pro Ser

115 120 125

Gly Ser Ala Ala Asn Thr Thr Leu Ser Pro Thr Pro Arg Ser Asn Asp

130 135 140

Ile Ser Asp Val Pro Gly Glu Arg Ser Thr Ala Ser Thr Phe Pro Thr

145 150 155 160

Asp Pro Ile Ser Pro Leu Ala Thr Thr Leu Ile Pro Ala Arg Asn Ser

165 170 175

Ser Ala Ala Leu Pro Ala Arg Thr Ser Asn Thr Thr Ile Thr Ala Asn

180 185 190

Thr Ser Val Ser Tyr Leu Asn Ala Ser Glu Thr Thr Thr Pro Ser Pro

195 200 205

Ser Gly Ser Thr Val Ile Ser Thr Pro Thr Ile Ala Thr Thr Thr Ser

210 215 220

Lys Pro Thr Cys Ala Glu Lys Tyr Ala Thr Ile Pro Val Asp Tyr Leu
 225 230 235 240
 Tyr Asn Asn Lys Thr Lys Leu Phe Thr Ala Lys Leu Asn Val Asn Glu
 245 250 255

 Asn Val Glu Cys Thr Asn Asn Asn His Thr His Asn Ile Cys Thr Asn
 260 265 270
 Asn Glu Val Leu Asn Leu Pro Glu Cys Lys Glu Met Asn Val Phe Val
 275 280 285
 Ser His Asn Ser Cys Thr Asp Arg His Lys Glu Leu Lys Leu Asp Val
 290 295 300
 Pro Pro Glu Val Glu Lys Phe Gln Leu Asp Asp Cys Thr Pro Asp Val
 305 310 315 320

 Glu Ala Asn Thr Thr Ile Cys Leu Lys Trp Lys Ile Ile Glu Thr Phe
 325 330 335
 Ala Cys Asp Lys Ser Lys Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Lys
 340 345 350
 Thr Tyr Asn Lys Glu Gly Ile Tyr Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu Tyr
 355 360 365
 Glu Tyr Lys Cys Asp Ser Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Tyr Ile
 370 375 380

 Asn Ile Thr Lys Leu Ile Lys Thr Asp Phe Gly Ile Pro Gly Gln Pro
 385 390 395 400
 Gln Asn Val Val Cys Arg His Glu Asp Ala His Gln Gly Val Ile Thr
 405 410 415
 Trp Asn Pro Pro Gln Arg Ser Phe His Asn Phe Thr Leu Cys Tyr Val
 420 425 430
 Ser Lys Thr Ala Lys Lys Cys Leu Ser Leu Asp Lys His Leu Thr Thr
 435 440 445

 Tyr His Leu Gln Asn Leu Lys Pro Tyr Thr Asn Tyr Ser Leu Ser Leu
 450 455 460
 His Ala Tyr Ile Ile Ala Lys Val Gln Arg Asn Gly Thr Ala Ala Thr

465 470 475 480
 Cys Asn Phe Thr Thr Glu Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Gln Asn Met
 485 490 495
 Ile Val Ser Thr Ser Asp Asn Ser Met Arg Val Lys Cys Glu Ala Pro
 500 505 510

 Arg Asp Val Asn Gly Pro Thr Glu Leu Tyr Leu Leu Glu Val Glu Ala
 515 520 525
 Gly Asn Thr Leu Val Arg Asn Leu Ser Gln Ser Glu Cys Asp Phe Ser
 530 535 540
 Val Asn Asn Leu Gln Tyr Ser Thr Tyr Tyr Asn Leu Lys Ala Tyr Tyr
 545 550 555 560
 His Asn Gly Lys Tyr Ser Gly Glu Pro Val Ile Leu Arg Glu Ser Thr
 565 570 575

 Ser Tyr Asn Ser Lys Ala Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile
 580 585 590
 Val Thr Ser Ile Ala Leu Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu
 595 600 605
 His Lys Lys Arg Ser Cys Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu
 610 615 620
 Arg Asp Asp Glu Lys Gln Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp
 625 630 635 640

 Ile Leu Leu Glu Thr Tyr Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu
 645 650 655
 Phe Leu Ala Glu Phe Gln Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro
 660 665 670
 Ile Lys Glu Ala Arg Lys Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val
 675 680 685
 Asp Ile Leu Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn
 690 695 700

 Gly Asp Ala Gly Ser Asn Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe
 705 710 715 720

Lys Glu Pro Arg Lys Tyr Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr
 725 730 735
 Val Asp Asp Phe Trp Arg Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile
 740 745 750
 Val Met Val Thr Arg Cys Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu
 755 760 765

 Tyr Trp Pro Ser Met Glu Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Val Val
 770 775 780
 Val Lys Ile Asn Gln His Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys
 785 790 795 800
 Leu Asn Ile Val Asn Lys Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr
 805 810 815
 His Ile Gln Phe Thr Ser Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro
 820 825 830

 His Leu Leu Leu Lys Leu Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe
 835 840 845
 Phe Ser Gly Pro Ile Val Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr
 850 855 860
 Gly Thr Tyr Ile Gly Ile Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu
 865 870 875 880
 Asn Lys Val Asp Val Tyr Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg
 885 890 895

 Cys Leu Met Val Gln Val Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala
 900 905 910
 Leu Val Glu Tyr Asn Gln Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu
 915 920 925
 Leu His Pro Tyr Leu His Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu
 930 935 940
 Pro Ser Pro Leu Glu Ala Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser
 945 950 955 960

 Trp Arg Thr Gln His Ile Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Asn Lys Asn

965	970	975
Arg Asn Ser Asn Val Ile Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys		
980	985	990
His Glu Leu Glu Met Ser Lys Glu Ser Asp His Asp Ser Asp Glu Ser		
995	1000	1005
Ser Asp Asp Asp Ser Asp Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn		
1010	1015	1020
Ala Ser Phe Ile Met Ser Tyr Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala		
1025	1030	1035
Ala Gln Gly Pro Leu Lys Glu Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met		
1040	1045	1050
Ile Phe Gln Arg Lys Val Lys Val Ile Val Met Leu Thr Glu Leu		
1055	1060	1065
Lys His Gly Asp Gln Glu Ile Cys Ala Gln Tyr Trp Gly Glu Gly		
1070	1075	1080
Lys Gln Thr Tyr Gly Asp Ile Glu Val Asp Met Lys Asp Thr Asn		
1085	1090	1095
Lys Ser Ser Thr Tyr Thr Leu Arg Val Phe Glu Leu Arg His Ser		
1100	1105	1110
Lys Arg Lys Asp Ser Arg Thr Val Tyr Gln Tyr Gln Tyr Thr Asn		
1115	1120	1125
Trp Ser Val Glu Gln Leu Pro Ala Glu Pro Lys Glu Leu Val Ser		
1130	1135	1140
Leu Ile Gln Val Leu Lys Glu Lys Leu Pro Gln Lys Asn Ser Ser		
1145	1150	1155
Glu Gly Asn Lys His His Lys Ser Thr Pro Leu Leu Ile His Cys		
1160	1165	1170
Arg Asp Gly Ser Gln Gln Thr Gly Ile Phe Cys Ala Leu Leu Asn		
1175	1180	1185
Leu Leu Glu Ser Ala Glu Thr Glu Glu Val Val Asp Ile Phe Gln		
1190	1195	1200

Val Val Lys Ala Leu Arg Lys Ala Arg Pro Gly Met Val Ser Thr
 1205 1210 1215
 Phe Glu Gln Tyr Gln Phe Leu Tyr Asp Ile Ile Ala Ser Thr Tyr
 1220 1225 1230
 Pro Ala Gln Asn Gly Gln Val Lys Lys Asn Asn His Gln Glu Asp
 1235 1240 1245
 Lys Ile Glu Phe Asp Asn Glu Val Asp Lys Val Lys Gln Asp Ala
 1250 1255 1260

Asn Cys Val Asn Pro Leu Gly Ala Thr Glu Lys Leu Pro Glu Ala
 1265 1270 1275
 Lys Glu Gln Ala Thr Gly Ser Glu Pro Thr Ser Gly Thr Glu Gly
 1280 1285 1290
 Pro Glu His Ser Val Asn Gly Pro Ala Ser Pro Ala Leu Asn Gln
 1295 1300 1305

Gly Ser

1310

<210> 196

<211> 293

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 196

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

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

65 70 75 80
 Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe Ser

85 90 95
 His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp Ser
 100 105 110
 Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly Met
 115 120 125
 Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met Ser

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

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

 260 265 270
 Asn Lys Ile Leu Trp Asp Ser Ser Thr Leu Gly Ala Ile Leu Met Arg
 275 280 285
 Arg Thr Ile Ser Ser
 290
 <210> 197
 <211> 293
 <212> PRT
 <213> Shigella dysenteriae
 <400> 197

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

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

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

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

 210 215 220
 Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile Leu
 225 230 235 240
 Asn Cys His His His Ala Ser Arg Val Ala Arg Met Ala Ser Asp Glu

245 250 255
Phe Pro Ser Met Cys Pro Ala Asp Gly Arg Val Arg Gly Ile Thr His
260 265 270
Asn Lys Ile Leu Trp Asp Ser Ser Thr Leu Gly Ala Ile Leu Met Arg

275 280 285
Arg Thr Ile Ser Ser

290
<210> 198
<211> 297
<212> PRT
<213> Escherichia coli
<400> 198

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

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

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

Phe Val Thr Val Ile Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln Arg

165

170

175

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

180

185

190

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

195

200

205

Leu Pro Glu Tyr Arg Gly Glu Glu Gly Val Arg Ile Gly Arg Ile Ser

210

215

220

Phe Asn Ser Leu Ser Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Val Ile Leu Asn

225

230

235

240

Cys His Ser Thr Gly Ser Tyr Ser Val Arg Ser Val Ser Gln Lys Gln

245

250

255

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

260

265

270

Asn Val Leu Trp Glu Ala Asn Thr Ile Ala Ala Leu Leu Asn Arg Lys

275

280

285

Pro Gln Asp Leu Thr Glu Pro Asn Gln

290

295