



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년12월18일
 (11) 등록번호 10-2193080
 (24) 등록일자 2020년12월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *C07K 16/30* (2006.01)
 (52) CPC특허분류
C07K 16/28 (2013.01)
A61K 39/3955 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2015-7006164
 (22) 출원일자(국제) 2013년08월13일
 심사청구일자 2018년08월07일
 (85) 번역문제출일자 2015년03월10일
 (65) 공개번호 10-2015-0041656
 (43) 공개일자 2015년04월16일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2013/054664
 (87) 국제공개번호 WO 2014/028446
 국제공개일자 2014년02월20일
 (30) 우선권주장
 61/682,640 2012년08월13일 미국(US)
 61/784,332 2013년03월14일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 W02011063237 A2*
 W02008140826 A1
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
제넨테크, 인크.
 미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우
 쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
 (72) 발명자
시벨, 크리스티안 더블유.
 미국 94080 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코 디엔
 에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
우, 얀
 미국 94080 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코 디엔
 에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
 (74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 23 항

심사관 : 노은주

(54) 발명의 명칭 **항-JAGGED 항체 및 사용 방법**

(57) 요약

본 개시내용은 항-Jagged 항체 및 이의 사용 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

C07K 16/30 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/21 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/56 (2013.01)

C07K 2317/73 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

Jagged1에 결합하는 단리된 항체로서,

- (a) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 - (b) 서열 번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
 - (c) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
 - (d) 서열 번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 - (e) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - (f) 서열 번호 114의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- 을 포함하는 항체.

청구항 2

제1항에 있어서,

- (i)
 - (a) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 - (b) 서열 번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
 - (c) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
 - (d) 서열 번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 - (e) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - (f) 서열 번호 112의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;
- (ii)
 - (a) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 - (b) 서열 번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
 - (c) 서열 번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
 - (d) 서열 번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 - (e) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - (f) 서열 번호 113의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 또는
- (iii)
 - (a) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 - (b) 서열 번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
 - (c) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
 - (d) 서열 번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 - (e) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - (f) 서열 번호 112의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 항체.

청구항 3

Jagged2에 결합하는 단리된 항체로서,

- (a) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 - (b) 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
 - (c) 서열 번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
 - (d) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 - (e) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - (f) 서열 번호 122의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- 을 포함하는 항체.

청구항 4

제3항에 있어서,

- (i)
 - (a) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 - (b) 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
 - (c) 서열 번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
 - (d) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 - (e) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - (f) 서열 번호 117의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;
- (ii)
 - (a) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 - (b) 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
 - (c) 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
 - (d) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 - (e) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - (f) 서열 번호 118의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;
- (iii)
 - (a) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 - (b) 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
 - (c) 서열 번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
 - (d) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 - (e) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - (f) 서열 번호 119의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;
- (iv)
 - (a) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 - (b) 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;

- (c) 서열 번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
 - (d) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 - (e) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - (f) 서열 번호 120의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 또는
- (v)
- (a) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 - (b) 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
 - (c) 서열 번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
 - (d) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 - (e) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - (f) 서열 번호 121의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- 을 포함하는 항체.

청구항 5

Jagged1 및 Jagged2에 결합하는 단리된 항체로서,

- (a) 서열 번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 - (b) 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
 - (c) 서열 번호 99의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
 - (d) 서열 번호 123의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 - (e) 서열 번호 124의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - (f) 서열 번호 127의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- 을 포함하는 항체.

청구항 6

제5항에 있어서,

- (i)
- (a) 서열 번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 - (b) 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
 - (c) 서열 번호 97의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
 - (d) 서열 번호 123의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 - (e) 서열 번호 124의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - (f) 서열 번호 125의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 또는
- (ii)
- (a) 서열 번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 - (b) 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
 - (c) 서열 번호 98의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
 - (d) 서열 번호 123의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;

- (e) 서열 번호 124의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - (f) 서열 번호 126의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- 을 포함하는 항체.

청구항 7

Jagged1 및 Jagged2에 결합하는 단리된 항체로서,

- (a) 서열 번호 105의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 - (b) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
 - (c) 서열 번호 109의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
 - (d) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 - (e) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - (f) 서열 번호 134의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- 을 포함하는 항체.

청구항 8

제7항에 있어서,

- (i)
 - (a) 서열 번호 100의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 - (b) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
 - (c) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
 - (d) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 - (e) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - (f) 서열 번호 130의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;
- (ii)
 - (a) 서열 번호 100의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 - (b) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
 - (c) 서열 번호 108의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
 - (d) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 - (e) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - (f) 서열 번호 131의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;
- (iii)
 - (a) 서열 번호 101의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 - (b) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
 - (c) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
 - (d) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 - (e) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - (f) 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

(iv)

- (a) 서열 번호 102의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- (b) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- (c) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- (d) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- (e) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- (f) 서열 번호 133의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

(v)

- (a) 서열 번호 103의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- (b) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- (c) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- (d) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- (e) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- (f) 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 또는

(vi)

- (a) 서열 번호 104의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- (b) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- (c) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- (d) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- (e) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- (f) 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 항체.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 단클론성 항체인 항체.

청구항 10

제9항에 있어서, 인간화 또는 키메라 항체인 항체.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 단편인 항체.

청구항 12

제2항에 있어서,

제2항의 (ii)에 있어

- (a) 서열 번호 10의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열;
- (b) 서열 번호 19의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 VL 서열; 또는
- (c) (a)에서의 VH 서열 및 (b)에서의 VL 서열; 또는

제2항의 (iii)에 있어

- (a) 서열 번호 11의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열;
 - (b) 서열 번호 20의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 VL 서열; 또는
 - (c) (a)에서의 VH 서열 및 (b)에서의 VL 서열
- 을 포함하는 항체.

청구항 13

제12항에 있어서, 서열 번호 10의 VH 서열 및 서열 번호 19의 VL 서열; 또는 서열 번호 11의 VH 서열 및 서열 번호 20의 VL 서열을 포함하는 항체.

청구항 14

제4항에 있어서, 제4항의 (iv)에 있어 (a) 서열 번호 15의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열; (b) 서열 번호 24의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 VL 서열; 또는 (c) (a)에서의 VH 서열 및 (b)에서의 VL 서열을 포함하는 항체.

청구항 15

제14항에 있어서, 서열 번호 15의 VH 서열 및 서열 번호 24의 VL 서열을 포함하는 항체.

청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서, Jagged1 매개 신호전달의 길항제인 항체.

청구항 17

제3항 또는 제4항에 있어서, Jagged2 매개 신호전달의 길항제인 항체.

청구항 18

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 항체를 코딩하는 단리된 핵산.

청구항 19

제18항의 핵산을 포함하는 숙주 세포.

청구항 20

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 항체를 생성하는 방법으로서, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 항체가 생성되도록 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 항체를 코딩하는 단리된 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 21

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 항체 및 세포독성제를 포함하는 면역접합체.

청구항 22

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 항체, 또는 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 항체 및 세포독성제를 포함하는 면역접합체; 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 암을 치료하기 위한 또는 암 세포 성장을 감소시키기 위한 약제학적 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 유방암, 폐암, 뇌암, 자궁경부암, 결장암, 간암, 담도암, 췌장암, 피부암, B 세포 악성종양 및 T 세포 악성종양으로 이루어진 군으로부터 선택된 암을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 24

삭제

- 청구항 25
- 삭제
- 청구항 26
- 삭제
- 청구항 27
- 삭제
- 청구항 28
- 삭제
- 청구항 29
- 삭제
- 청구항 30
- 삭제
- 청구항 31
- 삭제
- 청구항 32
- 삭제
- 청구항 33
- 삭제
- 청구항 34
- 삭제
- 청구항 35
- 삭제
- 청구항 36
- 삭제
- 청구항 37
- 삭제
- 청구항 38
- 삭제
- 청구항 39
- 삭제
- 청구항 40
- 삭제

- 청구항 41
- 삭제
- 청구항 42
- 삭제
- 청구항 43
- 삭제
- 청구항 44
- 삭제
- 청구항 45
- 삭제
- 청구항 46
- 삭제
- 청구항 47
- 삭제
- 청구항 48
- 삭제
- 청구항 49
- 삭제
- 청구항 50
- 삭제
- 청구항 51
- 삭제
- 청구항 52
- 삭제
- 청구항 53
- 삭제
- 청구항 54
- 삭제
- 청구항 55
- 삭제
- 청구항 56
- 삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본원은 2012년 8월 13일자에 출원된 미국 가출원 제61/682640호 및 2013년 3월 14일자에 출원된 미국 가출원 제 61/784332호(이들의 내용은 그 전문이 본 명세서에 의해 참조문헌으로 포함됨)에 대해 35 U.S.C. § 119(e) 하에 우선권을 주장하는, 37 C.F.R. § 1.53(b)(1) 하에 출원된 정규 출원이다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본원은 EFS-웹을 통해 ASCII 포맷으로 제출된 서열 목록을 포함하고 그 전문이 참조문헌으로 본 명세서에 의해 포함된다. 2013년 8월 9일자로 작성된 상기 ASCII 카피는 P4959R1_WO_SeqList.txt라 칭하고 121,708바이트 크기이다.

[0005] 기술분야

[0006] 본 발명은 항-Jagged 항체 및 이를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 노치(Notch) 신호전달 경로는 다양한 다수의 세포 기능을 조절한다(Kopan et al., *Cell* 137, 216-233 (2009)). 4개의 노치 수용체, 즉, 세포의 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 도메인을 포함하는 기본적인 구조 구성요소를 공유하는 1-4 노치가 포유동물에서 확인되었다. 유사하게, 노치의 정규 리간드(canonical ligand)는 소정의 구조 유사성을 공유하지만, 다수의 노치의 비정규 리간드가 또한 확인되었다(Kopan et al., *Cell* 137, 216-233 (2009)). 포유동물에서의 5개의 정규 리간드는 델타-유사 1, 델타-유사 3, 델타-유사 4, Jagged1 및 Jagged2이다. 노치 수용체의 세포외 도메인에 대한 노치 리간드의 결합은 ADAM(디스인테그린 및 메탈로프로테아제) 패밀리의 알파 분비효소에 의한 세포외 S2 부위에서의 단백질분해 절단으로 시작하는 움직이는 신호전달 과정을 설정한다. S2에서의 절단에 이어서 세포내 S3 부위에서의 감마 분비효소에 의한 단백질분해 절단이 일어나서, 세포내 도메인의 방출 및 노치 의존적 전사 인자, 예컨대 Hes1 및 Hey를 궁극적으로 활성화하는 하류 사건을 발생시킨다.

[0008] 비정상 노치 발현 및 신호전달은 암을 포함하는 다수의 질환에 연루되므로(Koch et al., *Cell. Mol. Life Sci.* 64, 2746-2762 (2007)), 노치 신호전달의 조절물질이 이 질환의 가능한 치료제로서 조사되었다. 예를 들면, 감마 분비효소 억제제는 다양한 악성종양을 치료하는 데 있어서의 이의 유효성에 대해 임상 실험에서 시험되었다(Shih et al., *Cancer Res.* 67, 1879-1882 (2007)). 감마 분비효소 억제제는 S3에서의 절단을 방지하여 노치 수용체를 통한 신호전달을 방지한다. 그러나, 감마 분비효소 억제제는 각각의 노치 패밀리를 구별하지 못하고 따라서 한번에 다수의 수용체를 통해, 그리고 비연관 경로를 통해 신호전달을 억제한다(Beel et al., *Cell. Mol. Life Sci.* 65, 1311-1334 (2008)). 결과적으로, 감마 분비효소 억제제의 투여는 체중 감소로 나타나는 장 독성 및 장 배상세포 화생과 관련되고, 이는 장소와(intestinal crypt) 전구 세포의 증식을 유지시키고 분비 세포 운명으로의 분화를 억제함으로써 세포 운명을 결정하는 데 있어서의 노치에 대한 역할을 나타낸다(문헌[van Es et al., *Nature* 435:959-963 (2005)] 참조). 유사하게, 조건적 노치 유전자 녹아웃(Riccio et al., *EMBO Rep.* 9:377-383 (2008))를 통한 또는 길항제 항체 억제(미국 특허 출원 공개 제2010/0080808호)를 통한 노치1 및 노치2 신호전달 둘 다의 억제는 또한 장 배상세포 화생을 발생시킨다.

[0009] 다수의 노치 수용체의 억제제와 관련된 심각한 독성으로 인해, 특이적 수용체를 통한 신호전달의 표적화된 억제를 위한 당해 분야의 큰 수요가 존재한다.

발명의 내용

포함한다. 일 실시형태에서, 상기 항체는 (a) 서열 번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호 98의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호 123의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호 124의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호 126의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0014] 다른 실시형태에서, 상기 항체는 (a) 서열 번호 105의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호 109의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호 134의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 HVR을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 항체는 (a) 서열 번호 100의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호 130의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 항체는 (a) 서열 번호 100의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호 108의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호 131의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 항체는 (a) 서열 번호 101의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 항체는 (a) 서열 번호 102의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호 133의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 항체는 (a) 서열 번호 103의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 항체는 (a) 서열 번호 104의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0015] 본 발명의 소정의 실시형태에서, 임의의 상기 실시형태는 단클론성 항체이다. 소정의 실시형태에서, 임의의 상기 실시형태는 인간, 인간화 또는 키메라 항체이다. 소정의 실시형태에서, 임의의 상기 실시형태는 항체 단편이다.

[0016] 다른 양상에서, 본 발명은 서열 번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 프레임워크 FR1; 서열 번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 FR2; 서열 번호 62의 아미노산 서열을 포함하는 FR3; 및 서열 번호 135의 아미노산 서열을 포함하는 FR4를 추가로 포함하는, 상기 기재된 단리된 항체를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 항체는 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 프레임워크 FR1; 서열 번호 136의 아미노산 서열을 포함하는 FR2; 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 FR3; 및 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 FR4를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 항체는 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 프레임워크 FR1; 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 FR2; 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 FR3; 및 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 FR4를 포함한다.

[0017] 다른 양상에서, 본 발명은 (a) 서열 번호 10의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열; (b) 서열 번호 19의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 VL 서열; 또는 (c) (a)에서의 VH 서열 및 (b)에서의 VL 서열을 포함하는, Jagged1에 결합하는 단리된 항체를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 항체는 서열 번호 10의 VH 서열을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 항체는 서열 번호 19의 VL 서열을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 항체는 서열 번호 10의 VH 서열 및 서열 번호 19의 VL 서열을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 항체는 (a) 서열 번호 11의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열; (b) 서열 번호 20의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 VL 서열; 또는 (c) (a)에서의 VH 서열 및 (b)에서의 VL 서열을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 항체는 서열 번호 11의 VH 서열을 포함한다. 몇몇 실시형태에

서, 상기 항체는 서열 번호 20의 VL 서열을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 항체는 서열 번호 11의 VH 서열 및 서열 번호 20의 VL 서열을 포함한다.

[0018] 다른 양상에서, 본 발명은 (a) 서열 번호 15의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열; (b) 서열 번호 24의 아미노산 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 VL 서열; 또는 (c) (a)에서의 VH 서열 및 (b)에서의 VL 서열을 포함하는 Jagged1에 결합하는 단리된 항체를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 항체는 서열 번호 15의 VH 서열을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 항체는 서열 번호 24의 VL 서열을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 항체는 서열 번호 15의 VH 서열 및 서열 번호 24의 VL 서열을 포함한다.

[0019] 임의의 상기 실시형태는 전장 IgG1 항체일 수 있다.

[0020] 다른 양상에서, 본 발명은 Jagged1에 대한 특이적 결합에 대해 임의의 상기 실시형태와 경쟁하는 단리된 항체를 제공한다. 다른 양상에서, 본 발명은 Jagged2에 대한 특이적 결합에 대해 임의의 상기 실시형태와 경쟁하는 단리된 항체를 제공한다. 다른 양상에서, 본 발명은 상기 실시형태의 단리된 항체를 코딩하는 단리된 핵산을 제공한다. 추가의 양상에서, 본 발명은 항체를 코딩하는 단리된 핵산을 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 추가의 양상에서, 본 발명은 숙주 세포를 배양하여 항체가 생성되게 하는 단계를 포함하는 항체를 생성하는 방법을 제공한다.

[0021] 다른 양상에서, 본 발명은 임의의 상기 실시형태의 항체 및 세포독성제를 포함하는 면역접합체를 제공한다.

[0022] 다른 양상에서, 본 발명은 임의의 상기 실시형태의 항체 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 제형을 제공한다.

[0023] 다른 양상에서, 임의의 상기 실시형태의 항체는 약제로서의 용도를 위해 제공된다. 몇몇 실시형태에서, 임의의 상기 실시형태의 항체는 암을 치료하기 위한 용도를 위해 제공된다. 몇몇 실시형태에서, 임의의 상기 실시형태의 항체는 암 세포 성장을 감소시키기 위한 용도를 위해 제공된다.

[0024] 다른 양상에서, Jagged1 매개 신호전달을 억제하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, *실험실내* Jagged1 매개 신호전달을 억제하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, *생체내* Jagged1 매개 신호전달을 억제하는 방법이 제공된다.

[0025] 다른 양상에서, 유효량의 임의의 상기 실시형태의 항체를 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암을 앓는 개체를 치료하는 방법. 일 실시형태에서, 암은 유방암, 폐암, 뇌암, 자궁경부암, 결장암, 간암, 담도암, 췌장암, 피부암, B 세포 악성종양 및 T 세포 악성종양으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

도면의 간단한 설명

[0026] 도 1은 인간 및 쥐과 Jagged1 단백질의 예시적인 아미노산 서열을 나타낸다.

도 2는 인간 및 쥐과 Jagged2 단백질의 예시적인 아미노산 서열을 나타낸다.

도 3a 내지 도 3d는 파지 항체 라이브러리 스크리닝 및 선택에 사용된 펩타이드의 아미노산 서열을 나타낸다. 모든 단백질은 BEVS 세포에서 분비된 단백질로서 발현되고, 이의 서열은 N 말단에서 C 말단 방향으로 기재되어 있다. (A) 발현된 단백질 쥐과 Jagged 1-DSL-EGF1-4(Q34-D377)의 아미노산 서열. N 말단에서의 볼드체는 짧은 링커 서열(ADLGS)(서열 번호 31)을 나타낸다. C 말단에서의 볼드체는 짧은 링커 서열(EFG), 트롬빈 절단 부위(LVPRGS)(서열 번호 137), G 스페이서 및 6-His 태그(서열 번호 138)를 나타낸다. (B) 발현된 단백질 인간 Jag1-DSL-EGF1-4의 아미노산 서열. 오직 Jag1 서열이 도시되어 있지만, 항원은 또한 C 말단에서 6-His 태그(서열 번호 138) 및 TEV 프로테아제 절단 부위를 포함한다. (C) 발현된 단백질 쥐과 Jag2-DSL-EGF1-4(M27-E388)의 아미노산 서열. N 말단에서의 볼드체는 짧은 링커 서열(ADLGS)(서열 번호 31)을 나타낸다. C 말단에서의 볼드체는 짧은 링커 서열(EFG), 트롬빈 절단 부위(LVPRGS)(서열 번호 137), G 스페이서 및 6-His 태그(서열 번호 138)를 나타낸다. (D) 발현된 단백질 인간 Jag2-DSL-EGF1-4(R2-E388)의 아미노산 서열. C 말단에서의 볼드체는 짧은 링커 서열(EFG), 트롬빈 절단 부위(LVPRGS)(서열 번호 137), G 스페이서 및 6-His 태그(서열 번호 138)를 나타낸다.

도 4aa 내지 도 4bb는 항-Jagged 항체의 중쇄(도 4aa 및 도 4ab) 및 경쇄(도 4ba 및 도 4bb) 가변 도메인에 대한 아미노산 서열(실시예 1-2)의 정렬을 나타낸다. 상보성 결정 구역(CDR)의 아미노산 부분이 기재되어 있다.

도 5a 내지 도 5b는 본 발명을 실행하는 데 사용하기 위한 예시적인 억제제 인간 가변 중쇄(VH) 공통 프레임워

크 서열을 나타낸다. 서열 식별자는 하기와 같다:

- 인간 VH 하위그룹 I 공통 프레임워크 "A" - 카뱃 CDR(서열 번호 32, 33, 34, 35).
- 인간 VH 하위그룹 I 공통 프레임워크 "B", "C" 및 "D" - 연장된 초가변 구역(서열 번호 36, 37, 34, 35; 서열 번호 36, 37, 38, 35; 및 서열 번호 36, 37, 39, 35).
- 인간 VH 하위그룹 II 공통 프레임워크 "A" - 카뱃 CDR(서열 번호 40, 41, 42, 35).
- 인간 VH 하위그룹 II 공통 프레임워크 "B", "C" 및 "D" - 연장된 초가변 구역(서열 번호 43, 44, 42, 35; 서열 번호 43, 44, 45, 35; 및 서열 번호 43, 44, 46 및 35).
- 인간 VH 하위그룹 III 공통 프레임워크 "A" - 카뱃 CDR(서열 번호 47, 48, 49, 35).
- 인간 VH 하위그룹 III 공통 프레임워크 "B", "C" 및 "D" - 연장된 초가변 구역(서열 번호 50, 51, 49, 35; 서열 번호 50, 51, 52, 35; 및 서열 번호 50, 51, 53, 35).
- 인간 VH 엑셉터 프레임워크 "A" - 카뱃 CDR(서열 번호 54, 48, 55, 35).
- 인간 VH 엑셉터 프레임워크 "B" 및 "C" - 연장된 초가변 구역(서열 번호 50, 51, 55, 35; 및 서열 번호 50, 51, 56, 35).
- 인간 VH 엑셉터 2 프레임워크 "A" - 카뱃 CDR(서열 번호 54, 48, 57, 35).
- 인간 VH 엑셉터 2 프레임워크 "B", "C" 및 "D" - 연장된 초가변 구역(서열 번호 50, 51, 57, 35; 서열 번호 50, 51, 58, 35; 및 서열 번호 50, 51, 59, 35).

도 6은 본 발명을 실행하는 데 사용하기 위한 예시적인 엑셉터 인간 가변 경쇄(VL) 공통 프레임워크 서열을 나타낸다. 서열 식별자는 하기와 같다.

- 인간 VL 카파 하위그룹 I 공통 프레임워크($\kappa v1$): 서열 번호 60, 61, 62, 63
- 인간 VL 카파 하위그룹 II 공통 프레임워크($\kappa v2$): 서열 번호 64, 65, 66, 63
- 인간 VL 카파 하위그룹 III 공통 프레임워크($\kappa v3$): 서열 번호 67, 68, 69, 63
- 인간 VL 카파 하위그룹 IV 공통 프레임워크($\kappa v4$): 서열 번호 70, 71, 72, 63.

도 7a 내지 도 7f는 실시예에 기재된 항-Jagged 항체의 H1, H2 및 H3 중쇄 초가변 구역(HVR) 서열을 나타낸다. 아미노산 부분은 하기 기재된 카뱃 넘버링 시스템에 따라 넘버링된다.

도 8a 내지 도 8e는 실시예에 기재된 항-Jagged 항체의 L1, L2 및 L3 경쇄 HVR 서열을 나타낸다. 아미노산 부분은 하기 기재된 카뱃 넘버링 시스템에 따라 넘버링된다.

도 9는 실시예에 기재된 항-Jagged 항체의 경쇄 및 중쇄 프레임워크 서열을 나타낸다. 위첨자의 숫자는 카뱃에 따른 아미노산 위치를 나타낸다.

도 10a 내지 도 10b는 제1(도 10a) 및 제2(도 10b) 스크리닝 실행로부터 얻은 항체의 결합 특이성을 나타낸다. (A) 인간 Jagged1(hJag-1), 인간 Jagged2(hJag-2), 쫓과 Jagged2(mJag-2), 인간 델타 유사 1(hDLL-1), 쫓과 델타 유사 1(mDLL-1) 또는 인간 델타 유사 4(hDLL-4)에 대한 항체 D-1(왼쪽 패널) 및 C-1(오른쪽 패널)의 결합을 측정하는 ELISA 검정의 결과. 항체 농도는 x축에 표시되어 있고, OD650은 y축에 표시되어 있다. (B) 항체 A 및 B의 결합 특이성을 측정하는 ELISA 검정의 결과로서, 둘 다 항체 A에 대해 인간 Jag1-DSL-EGF1-4(도 3b) 및 항체 B에 대해 쫓과 및 인간 Jag2-DSL-EGF1-4(도 3c 및 도 3d)를 사용하는 추가의 스크리닝 동안 확인되었다. 검정색 칼럼 = 인간 Jagged1에 대한 결합; 회색 칼럼 = 인간 Jagged2에 대한 결합. C-1은 Jagged1 및 Jagged2 둘 다에 대한 결합에 대한 대조군으로서 작용한다.

도 11은 정제된 인간 Jagged1(인간 Jag1), 인간 Jagged2(인간 Jag2) 및 마우스 Jagged2(마우스 Jag2)에 대한 항체 A, A-1, A-2, B, B-1, B-2, B-3, C, C-1, D, D-1 및 D-2 결합에 대한 결합 상수를 나타낸다.

도 12는 항-Jagged 항체에 의한 노치 1의 Jagged1 유도 신호전달의 용량 의존적 억제를 나타낸다. 결과는 실시예 4에 기재된 바대로 노치1 수용체를 통한 Jagged1 유도 신호전달을 측정하는 동시배양 실험으로부터 얻었다. y축은 조절 유전자(레닐라 루시페라제(*Renilla luciferase*))의 발현을 추진시키는 구성적 활성 프로모터의 발현에 대한 노치 의존적 리포터 유전자 반딧불이 루시페라제의 발현 수준을 나타낸다. x축은 항체 D 및 C에 대한

농도(0.4-50 μ g/ml)를 나타낸다. 항체가 없는 동시배양(J1 유도 양성 대조군)은 Jagged1 유도 신호전달에 대한 양성 대조군으로서 작용한다. 동형 대조군 항체는 특이적 항체 억제에 대한 대조군으로서 작용한다. 감마 분비효소 억제제(화합물 E+)는 노치 신호전달의 억제에 대한 대조군으로서 작용한다.

도 13a 내지 도 13b는 친화도 성숙 항-Jagged 항체에 의한 노치 신호전달의 억제를 나타낸다. 동시배양 검정을 도 12 및 실시예 4에 기재된 바대로 수행하였다. (A) 파지 항체 및 이의 농도(μ g/ml)는 x축(대조군으로서 작용하는 모 항체 C 및 D)에 표시되어 있다. 표시된 농도의 감마-분비효소 억제제(GSI) 화합물 E(CmpE) 및 N-[N-(3,5-다이플루오로펜아세틸)-L-알라닐]-S-페닐글라이신 t-부틸 에스터(DAPT)는 노치 신호전달의 억제에 대한 대조군으로서 작용하고; DMSO는 GSI에 대한 비히클 대조군으로서 작용하고; 패널에서 시험된 것과 동일한 동형을 갖는 비관련 항체는 동형 대조군으로서 작용한다. (B) 표시된 농도의 파지 항체는 x축에 표시되어 있다. 표시된 농도의 DAPT는 노치 신호전달의 억제에 대한 대조군으로서 작용하고; DMSO는 비히클 대조군으로서 작용한다. 신호전달은 Jagged1(어두운 회색 칼럼) 또는 Jagged2(밝은 회색 칼럼)에 의해 유도된다. 비처리 = 리간드로 자극되지 않고 항체로 처리되지 않은 배양물; 자극 또는 3T3P 무 = 리간드로 자극되지 않은 배양; agD 또는 gD = 동형 대조군 항체; Stim/AB 무 또는 Ab 무 = 리간드로 자극되지만 항체로 처리되지 않은 배양물; 감마-분비효소 억제제 DAPT 또는 DMSO의 DAPT 비히클 대조군.

도 14a 내지 도 14b는 Jagged1 및 Jagged2의 조합 억제가 신속한 체중 감소를 발생시킨다는 것을 나타낸다. (A) 마우스에 항-Jagged1/2 항체 C-1(항-J1/2; 5-10mpk), 항-Jagged1 항체 A-2(항-J1; 5-20mpk), 항-Jagged2 항체 B-3(항-J2; 5-20mpk), 항체 A-2와 항체 B-3(항-J1 및 -2; 각각 5mpk) 또는 동형 대조군 항체(20mpk)를 주마다 2회 투약하였다. 각각의 투약의 전체 항체 농도는 필요한 경우 동형 대조군 항체로 20mpk가 되었다. 평균 체중 변화(y축)는 시간(x축)에 따른 시작 체중의 백분율로서 그래프 표시된다. (B) Balb/c 마우스(군마다 10마리, 개별적으로 감금됨)에 30mpk의 항-gD 동형 대조군 항체 또는 15mpk의 항체 A-2와 15mpk의 항체 B-3의 조합으로 8일 동안 주마다 2회 IP 주사하였다. 전달된 음식 및 각각의 우리에 남은 음식의 양을 매일 측정하여 음식 섭취를 평가하였다. 오차 막대는 표준 편차(n = 10)를 나타낸다.

도 15a 내지 도 15b는 이후의 항-Jagged 항체 처리의 정상 장 조직학을 나타낸다. (A) 실시예 6에 기재된 바대로 처리된 마우스의 장 샘플을 단리하고 헤마톡실린 및 에오신(도 15a, 도 15h 및 도 15e) 또는 알시안 블루(Alcian Blue)(도 15a, 알시안 블루)로 염색하였다. (B) 장 샘플의 절편을 라이소자임 또는 Ki-67로 1차 항체로 염색하였다(도 15b)

도 16aa 내지 도 16bb는 생체내 항-Jagged1 길항제 항체에 의한 인간 폐암 세포 성장의 억제를 나타낸다. 인간 폐암 이종이식편을 보유하는 마우스에 20mpk의 항-gD 동형 대조군 항체(동형 대조군 Ab) 또는 항-Jagged1 항체 A-2(항-Jag1)로 복강내(IP) 주마다 2회 주사하고, 평균 종양 용적(칼리퍼스로 측정됨)이 대략 180mm³에 도달한 후 주사를 시작하였다. 종양 용적(y축)을 이후 19일 동안 측정하였다. 도 16aa 및 도 16ab: 각각의 군(n=10)에 대한 평균 종양 용적은 선형 혼합 효과 모델(도 16aa)을 사용하여 시간(x축)에 따라 작도되어 있다. 각각의 군에서 각각의 마우스에 대한 종양 용적은 도 16ab에 2개의 패널로 도시되어 있다. 도 16ba 및 도 16bb: 각각의 마우스의 전체 체중은 측정되고, 각각의 군(도 16ba) 또는 각각의 군에서 각각의 마우스(도 16bb)에 대해 평균한 백분율 변화로서 그래프 표시된다.

도 17a 내지 도 17b는 생체내 항-Jagged1 및 항-Jagged2 길항제 항체에 의한 인간 유방암 세포 성장의 억제를 나타낸다. 인간 유방암 이종이식편을 갖는 C.B-17 SCID.bg 마우스에 0일, 4일, 7일, 12일, 15일, 18일, 22일, 25일, 29일, 32일, 36일, 43일, 50일 및 57일에 항-gD 동형 대조군 항체(항-gD), 항-ragweed 동형 대조군 항체(항-ragweed), 인간 IgG1 골격 내의 항-Jagged1 항체 A-2(항-Jag1 A-2(hIgG1)), 쥐과 IgG2a 골격 내의 항-Jagged1 항체 A-2(항-Jag1 A-2(mIgG2a)) 또는 인간 IgG1 골격 내의 항-Jagged2 항체 B-3(항-Jag2 B-3(hIgG1))을 주사하였다. 치료군(A) 또는 각각의 동물(B)의 종양 용적(y축)은 선형 혼합 효과 모델을 사용하여 시간(x축)에 따라 작도되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

I. 정의

본 명세서의 목적을 위한 "억셉터 인간 프레임워크"는 하기 정의된 바대로 인간 면역글로빈 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크로부터 유래된 경쇄 가변 도메인(VL) 프레임워크 또는 중쇄 가변 도메인(VH) 프레임워크의 아미노산 서열을 포함하는 프레임워크이다. 인간 면역글로빈 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크"로부터 유래된" 억셉터 인간 프레임워크는 이의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 이것은 아미노산 서열 변화를

포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 아미노산 변화의 수는 10 이하, 9 이하, 8 이하, 7 이하, 6 이하, 5 이하, 4 이하, 3 이하 또는 2 이하이다. 몇몇 실시형태에서, VL 엑셉터 인간 프레임워크는 VL 인간 면역글로빈 프레임워크 서열 또는 인간 공통 프레임워크 서열과 서열이 동일하다.

- [0029] "친화도"는 분자(예를 들어, 항체)의 단일 결합 부위와 이의 결합 파트너(예를 들어, 항원) 사이의 비공유 상호작용의 전체의 강도를 의미한다. 달리 기재되지 않은 한, 본 명세서에 사용된 "결합 친화도"는 결합 쌍의 구성원(예를 들어, 항체 및 항원) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화도를 의미한다. 분자 X의 이의 파트너 Y에 대한 친화도는 일반적으로 해리 상수(Kd)로 표시될 수 있다. 친화도는 본 명세서에 기재된 방법을 포함하는 당해 분야에 공지된 일반 방법에 의해 측정될 수 있다. 결합 친화도를 측정하기 위한 구체적인 실험의 예시적인 실시형태는 하기 기재되어 있다.
- [0030] "친화도 성숙" 항체는 변형을 보유하지 않는 부모 항체와 비교하여 하나 이상의 추가변 구역(추가변 구역: HV R)에서 하나 이상의 변형을 갖는 항체를 의미하고, 이러한 변형은 항원에 대한 항체의 친화도를 개선한다.
- [0031] 용어 "항-Jagged 항체" 및 "Jagged에 결합하는 항체"는 충분한 친화도로 Jagged1, Jagged2, 또는 Jagged1 및 2(Jagged1/2)에 결합할 수 있는 항체를 의미하고, 이에 따라 이 항체는 Jagged를 표적화하는 데 있어서 진단 및/또는 치료 물질로서 유용하다. 일 실시형태에서, 비연관, 비-Jagged 단백질에 대한 항-Jagged 항체의 결합 정도는, 예를 들어 방사면역검정(radioimmunoassay: RIA)에 의해 측정할 때 Jagged에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정한 실시형태에서, Jagged에 결합하는 항체는 해리 상수(Kd)가 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100\text{nM}$, $\leq 10\text{nM}$, $\leq 1\text{nM}$, $\leq 0.1\text{nM}$, $\leq 0.01\text{nM}$ 또는 $\leq 0.001\text{nM}$ (예를 들어, 10^{-8}M 이하, 예를 들어 10^{-8}M 내지 10^{-13}M , 예를 들어 10^{-9}M 내지 10^{-13}M)이다. 특정한 실시형태에서, 항-Jagged 항체는 상이한 종으로부터의 Jagged 중에 보존되는 Jagged의 에피토프에 결합한다.
- [0032] 본 명세서에서 용어 "항체"는 가장 광의로 사용되고, 원하는 항원-결합 활성을 나타내는 한, 단클론성 항체, 다클론성 항체, 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체) 및 항체 단편(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 다양한 항체 구조를 포함한다.
- [0033] "차단" 항체 또는 "길항제" 항체는 이것이 결합하는 항원의 생물학적 활성을 (부분적으로 또는 완전히) 상당히 억제하는 것이다.
- [0034] "항체 단편"은 온전한 항체가 결합하는 항원에 결합하는, 온전한 항체의 일부를 포함하는 온전한 항체 이외의 분자를 의미한다. 항체 단편의 예는 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; 이중항체; 선형 항체; 단쇄 항체 분자(예를 들어, scFv); 및 항체 단편들로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0035] 기준 항체로서의 "동일한 에피토프에 결합하는 항체"는 경쟁 검정에서 기준 항체의 이의 항원에 대한 결합을 50% 이상 차단하는 항체를 의미하고, 반대로, 기준 항체는 경쟁 검정에서 항체의 이의 항원에 대한 결합을 50% 이상 차단한다. 예시적인 경쟁 검정은 본 명세서에 제공된다.
- [0036] 용어 "키메라" 항체는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정한 소스 또는 종으로부터 유래하고 중쇄 및/또는 경쇄의 나머지가 상이한 소스 또는 종으로부터 유래하는 항체를 의미한다.
- [0037] 항체의 "부류"는 이의 중쇄가 보유하는 불변 도메인 또는 불변 구역의 유형을 의미한다. IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM의 5가지의 주요 부류의 항체가 존재하고, 이들 중 몇몇은 하위부류(아이소타입), 예를 들어 IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ 및 IgA₂로 추가로 분류될 수 있다. 면역글로빈의 상이한 부류에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α , δ , ϵ , γ 및 μ 라 칭한다.
- [0038] 본 명세서에 사용된 용어 "세포독성제"는 세포 기능을 저해하거나 방지하고/하거나 세포사 또는 세포 파괴를 야기하는 물질을 의미한다. 세포독성제는 방사성 동위원소(예를 들어, At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² 및 Lu의 방사성 동위원소); 화학치료제 또는 약물(예를 들어, 메토크세이트, 아드리아마이신, 빈카 알칼로이드(빈크리스틴, 빈블라스틴, 에토포사이드), 독소루비신, 멜팔란, 미토마이신 C, 클로르암부실, 다우노루비신 또는 다른 중격제(intercalating agent)); 성장 억제제; 효소 및 이의 단편, 예컨대 핵산분해 효소; 항생제; 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 소분자 독소 또는 효소 활성 독소와 같은 독소(이의 단편 및/또는 변이체를 포함); 및 하기 개시된 다양한 항종양 또는 항암 물질을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

- [0039] "이펙터 기능"은 항체 아이소타입에 따라 변하는 항체의 Fc 구역에 기인할 수 있는 생물학적 활성을 의미한다. 항체 이펙터 기능의 예는 C1q 결합 및 보체 의존 세포독성(CDC); Fc 수용체 결합; 항체-의존 세포 매개 세포독성(ADCC); 식세포작용; 세포 표면 수용체(예를 들어, B 세포 수용체)의 하향 조절; 및 B 세포 활성화를 포함한다.
- [0040] 약제학적 제형과 같은 물질의 "유효량"은 원하는 치료학적 또는 예방학적 결과를 성취하기 위해 필요한 시간 동안 및 용량에서 효과적인 양을 의미한다.
- [0041] 본 명세서에서 용어 "Fc 구역"은 불변 구역의 적어도 일부를 포함하는 면역글로빈 중쇄의 C-말단 구역을 한정하도록 사용된다. 상기 용어는 네이티브 서열 Fc 구역 및 변이체 Fc 구역을 포함한다. 일 실시형태에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 구역은 중쇄의 Cys226 또는 Pro230으로부터 카복실-말단으로 연장한다. 그러나, Fc 구역의 C-말단 라이신(Lys447)은 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 본 명세서에 달리 기재되지 않은 한, Fc 구역 또는 불변 구역 내의 아미노산 잔기의 넘버링은 문헌[Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991]에 기재된 바대로 EU 인덱스라고도 칭하는 EU 넘버링 시스템에 따른다.
- [0042] "프레임워크" 또는 "FR"은 추가변 구역(HVR) 잔기 이외의 가변 도메인 잔기를 의미한다. 가변 도메인의 FR은 일반적으로 FR1, FR2, FR3 및 FR4의 4개의 FR 도메인으로 이루어진다. 따라서, HVR 및 FR 서열은 일반적으로 VH (또는 VL)에서 하기 순서로 나타난다: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.
- [0043] 용어 "전장 항체", "온전한 항체" 및 "전체 항체"는 본 명세서에 상호교환되어 사용되어 네이티브 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조를 갖거나 본 명세서에 정의된 Fc 구역을 포함하는 중쇄를 갖는 항체를 의미한다.
- [0044] 용어 "숙주 세포", "숙주 세포주" 및 "숙주 세포 배양"은 상호교환되어 사용되고 세포의 자손을 비롯한 외인성 핵산이 도입된 세포를 의미한다. 숙주 세포는 계대 배양의 수와 상관없이 1차 형질전환 세포 및 이로부터 유래된 자손을 포함하는 "형질전환체" 및 "형질전환 세포"를 의미한다. 자손은 핵산 함량이 모 세포와 완전히 동일하지 않을 수 있고, 돌연변이를 포함할 수 있다. 원래의 형질전환 세포에서 스크리닝되거나 선택되는 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이체 자손이 본 명세서에 포함된다.
- [0045] "인간 항체"는 인간 또는 인간 세포에 의해 생성되거나 인간 항체 레퍼토리 또는 다른 인간 항체-코딩 서열을 사용하는 비인간 소스로부터 유래된 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 보유하는 것이다. 인간 항체의 이 정의는 구체적으로 비인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 배제한다.
- [0046] "인간 공통 프레임워크"는 인간 면역글로빈 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선택 시 가장 흔히 발생하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 면역글로빈 VL 또는 VH 서열의 선택은 가변 도메인 서열의 하위그룹으로부터이다. 일반적으로, 서열의 하위그룹은 문헌[Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3]에 기재된 하위그룹이다. 일 실시형태에서, VL의 경우, 하위그룹은 상기 카뱃 등의 문헌에서와 같은 하위그룹 카파 I이다. 일 실시형태에서, VH의 경우, 하위그룹은 상기 카뱃 등의 문헌에서와 같은 하위그룹 III이다.
- [0047] "인간화" 항체는 비인간 HVR로부터의 아미노산 잔기 및 인간 FR로부터의 아미노산 잔기를 포함하는 키메라 항체를 의미한다. 특정한 실시형태에서, 인간화 항체는 실질적으로 모든 적어도 1개, 통상적으로 2개의 가변 도메인을 포함하고, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 HVR(예를 들어, CDR)은 비인간 항체의 것에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR은 인간 항체의 것에 상응한다. 인간화 항체는 임의로 인간 항체로부터 유래된 항체 불변 구역의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 항체, 예를 들어 비인간 항체의 "인간화 형태"는 인간화를 겪은 항체를 의미한다.
- [0048] 본 명세서에 사용된 용어 "추가변 구역" 또는 "HVR"은 서열이 추가변("상보성 결정 구역" 또는 "CDR")이고/이거나, 구조적으로 한정된 루프("추가변 루프")를 형성하고/하거나, 항원 접촉 잔기("항원 접촉부")를 포함하는 항체 가변 도메인의 각각의 구역을 의미한다. 일반적으로, 항체는 VH에서의 3개(H1, H2, H3) 및 VL에서의 3개(L1, L2, L3)의 6개의 HVR을 포함한다. 예시적인 HVR은 본 명세서에서 하기를 포함한다:
- [0049] (a) 26-32번(L1), 50-52번(L2), 91-96번(L3), 26-32번(H1), 53-55번(H2) 및 96-101번(H3)의 아미노산 잔기에서 발생하는 추가변 루프(Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987));
- [0050] (b) 24-34번(L1), 50-56번(L2), 89-97번(L3), 31-35b번(H1), 50-65번(H2) 및 95-102번(H3)의 아미노산 잔기에서 발생하는 CDR(Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health

Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991));

- [0051] (c) 27c-36번(L1), 46-55번(L2), 89-96번(L3), 30-35b번(H1), 47-58번(H2) 및 93-101번(H3)의 아미노산 잔기에 서 발생하는 항원(MacCallum et al. *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996)); 및
- [0052] (d) 46-56번(L2), 47-56번(L2), 48-56번(L2), 49-56번(L2), 26-35번(H1), 26-35b번(H1), 49-65번(H2), 93-102번(H3) 및 94-102번(H3)의 HVR 아미노산 잔기를 포함하는 (a), (b) 및/또는 (c)의 조합.
- [0053] 달리 기재되지 않은 한, HVR 잔기 및 가변 도메인에서의 다른 잔기(예를 들어, FR 잔기)는 상기 카뎃 등(*Kabat et al., supra.*)의 문헌에 따라 본 명세서에서 넘버링된다.
- [0054] "면역접합체"는 세포독성제(이것으로 제한되지는 않음)를 포함하는 하나 이상의 비상동 분자(들)에 접합된 항체이다.
- [0055] "개체" 또는 "대상체"는 포유동물이다. 포유동물은 가축 동물(예를 들어, 소, 양, 고양이, 개 및 말), 영장류(예를 들어, 인간 및 비인간 영장류, 예컨대 원숭이), 래빗 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 특정한 실시형태에서, 개체 또는 대상체는 인간이다.
- [0056] "단리된 항체"는 천연 환경의 성분으로부터 분리된 것이다. 몇몇 실시형태에서, 항체는 예를 들어 전기영동(예를 들어, SDS-PAGE, 등전점 집중법(IEF), 모세관 전기영동) 또는 크로마토그래피(예를 들어, 이온 교환 또는 역상 HPLC)에 의해 결정될 때 95% 또는 99% 초과 순도로 정제된다. 항체 순도의 평가 방법의 검토를 위해, 예를 들어 문헌[Flatman et al., *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)]을 참조한다.
- [0057] "단리된 핵산"은 천연 환경의 성분으로부터 분리된 핵산 분자를 의미한다. 단리된 핵산은 핵산 분자를 보통 포함하는 세포에 포함된 핵산 분자를 포함하지만, 핵산 분자는 염색체의 또는 이의 천연 염색체 위치와 다른 염색체 위치에서 존재한다.
- [0058] "항-Jagged 항체를 코딩하는 단리된 핵산"은 항체 중쇄 및 경쇄(또는 이의 단편)를 코딩하는 하나 이상의 핵산 분자(단일 벡터 또는 별개의 벡터에서의 이러한 핵산 분자(들) 및 숙주 세포에서 하나 이상의 위치에 존재하는 이러한 핵산 분자(들)를 포함)를 의미한다.
- [0059] 본 명세서에 사용된 용어 "단클론성 항체"는 실질적으로 동종인 항체의 집단으로부터 얻은 항체를 의미하고, 즉 집단을 포함하는 각각의 항체는, 예를 들어 천연 발생 돌연변이를 포함하거나 단클론성 항체 제제의 제조 동안 생기는 가능한 변이체 항체를 제외하고, 동일하고/하거나 동일한 에피토프에 결합하고, 이러한 변이체는 일반적으로 소량 존재한다. 상이한 결정부위에 지향된 상이한 항체(에피토프)를 통상적으로 포함하는 다클론성 항체 제제와 반대로, 단클론성 항체 제제의 각각의 단클론성 항체는 항원에서의 단일 결정부위에 지향된다. 따라서, 수식어 "단일클론"은 실질적으로 동종인 항체의 집단으로부터 얻은 항체의 속성을 나타내고, 임의의 특정한 방법에 의한 항체의 제조를 필요로 하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 예를 들어, 하이브리도마 방법, 재조합 DNA 방법, 파지-디스플레이 방법 및 인간 면역글로빈 유전자좌의 전부 또는 일부를 포함하는 형질전환 동물을 사용하는 방법(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 다양한 기법에 의해 본 발명에 따라 사용하고자 하는 단클론성 항체를 제조할 수 있고, 이러한 방법 및 단클론성 항체를 제조하는 다른 예시적인 방법은 본 명세서에 기재되어 있다.
- [0060] "네이키드 항체"는 비상동 모이어티(예를 들어, 세포독성 모이어티) 또는 방사는 표지에 접합되지 않은 항체를 의미한다. 네이키드 항체는 약제학적 제형으로 존재할 수 있다.
- [0061] "네이티브 항체"는 다양한 구조를 갖는 천연 발생 면역글로빈 분자를 의미한다. 예를 들어, 네이티브 IgG 항체는 이황화 결합된 2개의 동일한 경쇄 및 2개의 동일한 중쇄로 이루어진 약 150,000달톤의 이종사합체 글라이코단백질이다. N-말단으로부터 C-말단으로, 각각의 중쇄는 가변 중쇄 도메인 또는 중쇄 가변 도메인이라고도 칭하는 가변 구역(VH), 이어서 3개의 불변 도메인(CH1, CH2 및 CH3)을 갖는다. 유사하게, N-말단으로부터 C-말단으로, 각각의 경쇄는 가변 경쇄 도메인 또는 경쇄 가변 도메인이라고도 칭하는 가변 구역(VL), 이어서 불변 경쇄(CL) 도메인을 갖는다. 항체의 경쇄는 이의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여 카파(κ) 및 람다(λ)라 칭하는 2개의 유형 중 1개로 배정될 수 있다.
- [0062] 용어 "패키지 인서트"는 이러한 치료학적 제품의 이용에 관한 적응증, 용법, 용량, 투여, 병용 치료, 금기사항 및/또는 경고에 대한 정보를 포함하는 치료학적 제품의 상업용 패키지에 관례상 포함된 설명서를 의미하도록 사용된다.

- [0063] 기준 폴리펩타이드 서열과 관련하여 "아미노산 서열 동일성 백분율(%)"은 서열 동일성의 부분으로서 임의의 보존적 치환을 고려하지 않고 최대 서열 동일성 백분율을 성취하기 위해, 필요한 경우, 서열을 정렬하고 갭을 도입한 후 기준 폴리펩타이드 서열에서의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에서의 아미노산 잔기의 백분율로서 정의된다. 예를 들어, 공중에 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어를 이용하는 당해 분야의 기술 내에 있는 다양한 방식으로 아미노산 서열 동일성 백분율을 결정할 목적을 위한 정렬을 성취할 수 있다. 당해 분야의 당업자는, 비교되는 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 성취하는 데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여, 서열을 정렬하기 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있다. 본 명세서의 목적을 위해, 그러나, 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 이용하여 아미노산 서열 동일성(%) 값을 생성한다. 제넨텍사(Genentech, Inc.)가 ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램에 권한을 갖고, 미국 저작권 협회(U.S. Copyright Office)(워싱턴 디.씨. 20559)에서 소스 코드는 사용자 문서로 파일 작성되었고, 이것은 미국 저작권 등록 TXU510087호 하에 등록되었다. ALIGN-2 프로그램은 제넨텍사(캘리포니아주 사우스 샌프란시스코)로부터 공중에 이용 가능하거나, 소스 코드로부터 컴파일될 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 디지털 UNIX V4.0D를 포함하는 UNIX 조작 시스템에서 사용하기 위해 컴파일되어야 한다. 모든 서열 비교 매개변수는 ALIGN-2 프로그램에 의해 설정되고 변하지 않는다.
- [0064] ALIGN-2가 아미노산 서열 비교에 이용되는 상황에서, 소정의 아미노산 서열 B에 대한, 이것과의 또는 이것에 관한 소정의 아미노산 서열 A의 아미노산 서열 동일성(%) (대안적으로 소정의 아미노산 서열 B에 대한, 이것과의 또는 이것에 관한 특정한 아미노산 서열 동일성(%)을 갖거나 포함하는 소정의 아미노산 서열 A로서 표현될 수 있음)을 하기 대로 계산한다:
- [0065] $100 \times X/Y$ 비율
- [0066] 식 중, X는 A 및 B의 이 프로그램의 정렬에서의 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의한 동일한 일치도로 점수 매긴 아미노산 잔기의 수이고, Y는 B에서의 아미노산 잔기의 전체 수이다. 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 동일하지 않은 경우, B에 대한 A의 아미노산 서열 동일성(%)은 A에 대한 B의 아미노산 서열 동일성(%)과 동일하지 않은 것으로 이해된다. 달리 구체적으로 기재되지 않은 한, ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 이용하여 바로 직전 문단에 기재된 바대로 본 명세서에 사용된 모든 아미노산 서열 동일성(%) 값을 얻는다.
- [0067] 용어 "약제학적 제형"은 이 제형 내에 포함된 효과적인 활성 성분의 생물학적 활성을 허용하는 형태이고 제형이 투여되는 대상체에 허용 가능하지 않게 독성인 추가의 성분을 포함하지 않는 제제를 의미한다.
- [0068] "약제학적으로 허용되는 담체"는 대상체에 비독성인 활성 성분 이외의 약제학적 제형 내의 성분을 의미한다. 약제학적으로 허용되는 담체는 완충제, 부형제, 안정화제 또는 보존제를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0069] 본 명세서에 사용된 용어 "Jagged" 또는 "Jag"는, 달리 표시되지 않은 한, 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)를 포함하는 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 소스 유래의 임의의 네이티브 Jagged를 의미한다. 상기 용어는 "전장"의 비처리 Jagged 및 세포에서 처리되어 생긴 임의의 형태의 Jagged를 포괄한다. 상기 용어는 또한 Jagged의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포괄한다. 예시적인 인간 및 쥐과 Jagged1 및 Jagged2의 아미노산 서열이 각각 도 1 및 도 2(서열 번호 1-4)에 도시되어 있다.
- [0070] 본 명세서에 사용된 "치료"(및 이의 문법상 변형어, 예컨대 "치료한다" 또는 "치료하는")은 치료하고자 하는 개체의 자연 과정을 변경하고자 하는 시도에서의 임상 중재를 의미하고, 예방을 위해 또는 임상 병리학의 과정 동안 수행될 수 있다. 원하는 치료 효과는 질환의 발생 또는 재발의 예방, 증상의 경감, 질환의 임의의 직접적 또는 간접적 병리학적 결과의 감소, 전이의 예방, 질환 진행의 속도의 감소, 질환 상태의 경감 또는 완화, 및 관해 또는 개선된 예후를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 항체는 질환의 발생을 지연시키거나 질환의 진행을 느리게 하도록 사용된다.
- [0071] 용어 "가변 구역" 또는 "가변 도메인"은 항체를 항원에 결합시키는 데 관여하는 항체 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 의미한다. 네이티브 항체의 중쇄 및 경쇄(각각 VH 및 VL)의 가변 도메인은 일반적으로 유사한 구조를 갖고, 각각의 도메인은 4개의 보존된 프레임워크 구역(FR) 및 3개의 초가변 구역(HVR)을 포함한다. (예를 들어, 문헌 [Kindt et al. *Kuby Immunology*, 6th ed., W.H. Freeman and Co., 91 페이지 (2007)] 참조.) 단일 VH 또는 VL 도메인은 항원-결합 특이성을 부여하기에 충분할 수 있다. 더욱이, 각각 상보적 VL 또는 VH 도메인의 라이브러리를 스크리닝하도록 항원에 결합하는 항체로부터의 VH 또는 VL 도메인을 사용하여 특정한 항원에 결합하는 항체를 단리할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Portolano et al., *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson et al.,

Nature 352:624-628 (1991)]을 참조한다.

[0072] 본 명세서에 사용된 용어 "백터"는 이것이 연결된 다른 핵산을 전파시킬 수 있는 핵산 분자를 의미한다. 상기 용어는 자가 복제 핵산 구조로서의 백터 및 이것이 도입된 숙주 세포의 계놈에 편입된 백터를 포함한다. 특정한 백터는 이것이 작동적으로 연결된 핵산의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 백터는 본 명세서에서 "발현 백터"라 칭한다.

[0073] **II. 조성물 및 방법**

[0074] 일 양상에서, 본 발명은 부분적으로 항-Jagged 항체 및 이의 단편의 확인에 기초한다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 Jagged에 결합하는 항체가 제공된다. 본 발명의 항체는 예를 들어 암을 진단하거나 치료하는 데 유용하다. 따라서, 본 발명은 항-Jagged 항체와 관련된 방법, 조성물, 키트 및 제조 물품을 제공한다.

[0075] **A. 예시적인 항-Jagged 항체**

[0076] 일 양상에서, 본 발명은 Jagged에 결합하는 단리된 항체를 제공한다. 소정의 실시형태에서, 항-Jagged 항체는 항-Jagged1 항체이다.

[0077] 일 양상에서, 본 발명은,

- [0078] (a) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- [0079] (b) 서열 번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- [0080] (c) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- [0081] (d) 서열 번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- [0082] (e) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- [0083] (f) 서열 번호 114의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

[0084] 으로부터 선택된 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-Jagged1 항체를 제공한다.

[0085] 추가의 양상에서, 항-Jagged1 항체는 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1 및 상기 (b), (c), (d), (e) 및 (f)로부터 선택된 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 HVR을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 항체는 상기 (a), (b), (c), (d), (e) 및 (f)를 포함하고, (b), (c) 및 (f)와 관련하여 임의의 하나 이상의 하기 실시형태가 고려된다: HVR-H2는 서열 번호 82-83으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; HVR-H3은 서열 번호 85-86으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; HVR-L3은 서열 번호 112-113으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0086] 다른 실시형태에서, Jagged1에 특이적으로 결합하는 항체가 제공되며, 상기 항체는,

- [0087] (a) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- [0088] (b) 서열 번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- [0089] (c) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- [0090] (d) 서열 번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- [0091] (e) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- [0092] (f) 서열 번호 112의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

[0093] 을 포함한다.

[0094] 다른 실시형태에서, Jagged1에 특이적으로 결합하는 항체가 제공되며, 상기 항체는,

- [0095] (a) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- [0096] (b) 서열 번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- [0097] (c) 서열 번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- [0098] (d) 서열 번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;

- [0099] (e) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- [0100] (f) 서열 번호 113의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- [0101] 을 포함한다.
- [0102] 다른 실시형태에서, Jagged1에 특이적으로 결합하는 항체가 제공되되, 상기 항체는,
- [0103] (a) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- [0104] (b) 서열 번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- [0105] (c) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- [0106] (d) 서열 번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- [0107] (e) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- [0108] (f) 서열 번호 112의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- [0109] 을 포함한다.
- [0110] 소정의 실시형태에서, 항-Jagged 항체는 항-Jagged2 항체이다.
- [0111] 일 양상에서, 본 발명은
- [0112] (a) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- [0113] (b) 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- [0114] (c) 서열 번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- [0115] (d) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- [0116] (e) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- [0117] (f) 서열 번호 122의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- [0118] 으로부터 선택된 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-Jagged2 항체를 제공한다.
- [0119] 추가의 양상에서, 항-Jagged2 항체는 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1 및 상기 (b), (c), (d), (e) 및 (f)로부터 선택된 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 HVR을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 항체는 상기 (a), (b), (c), (d), (e) 및 (f)를 포함하고, (c) 및 (f)와 관련하여 임의의 하나 이상의 하기 실시형태가 고려된다: HVR-H3은 서열 번호 90-93으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; HVR-L3은 서열 번호 117-121로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0120] 일 실시형태에서, Jagged2에 특이적으로 결합하는 항체가 제공되되, 상기 항체는,
- [0121] (a) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- [0122] (b) 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- [0123] (c) 서열 번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- [0124] (d) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- [0125] (e) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- [0126] (f) 서열 번호 117의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- [0127] 을 포함한다.
- [0128] 다른 실시형태에서, Jagged2에 특이적으로 결합하는 항체가 제공되되, 상기 항체는,
- [0129] (a) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- [0130] (b) 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- [0131] (c) 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;

- [0132] (d) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- [0133] (e) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- [0134] (f) 서열 번호 118의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- [0135] 을 포함한다.
- [0136] 다른 실시형태에서, Jagged2에 특이적으로 결합하는 항체가 제공되고, 상기 항체는
- [0137] (a) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- [0138] (b) 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- [0139] (c) 서열 번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- [0140] (d) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- [0141] (e) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- [0142] (f) 서열 번호 119의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- [0143] 을 포함한다.
- [0144] 다른 실시형태에서, Jagged2에 특이적으로 결합하는 항체가 제공되고, 상기 항체는
- [0145] (a) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- [0146] (b) 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- [0147] (c) 서열 번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- [0148] (d) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- [0149] (e) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- [0150] (f) 서열 번호 120의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- [0151] 을 포함한다.
- [0152] 다른 실시형태에서, Jagged2에 특이적으로 결합하는 항체가 제공되고, 상기 항체는
- [0153] (a) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- [0154] (b) 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- [0155] (c) 서열 번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- [0156] (d) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- [0157] (e) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- [0158] (f) 서열 번호 121의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- [0159] 을 포함한다.
- [0160] 소정의 실시형태에서, 항-Jagged 항체는 항-Jagged1/2 항체이다.
- [0161] 일 양상에서, 본 발명은 서열 번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호 99의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호 123의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 124의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 127의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-Jagged1/2 항체를 제공한다.
- [0162] 일 실시형태에서, Jagged1/2에 특이적으로 결합하는 항체가 제공되고, 상기 항체는
- [0163] (a) 서열 번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- [0164] (b) 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;

- [0165] (c) 서열 번호 97의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- [0166] (d) 서열 번호 123의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- [0167] (e) 서열 번호 124의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- [0168] (f) 서열 번호 125의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- [0169] 을 포함한다.
- [0170] 일 실시형태에서, Jagged1/2에 특이적으로 결합하는 항체가 제공되고, 상기 항체는
- [0171] (a) 서열 번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- [0172] (b) 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- [0173] (c) 서열 번호 98의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- [0174] (d) 서열 번호 123의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- [0175] (e) 서열 번호 124의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- [0176] (f) 서열 번호 126의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- [0177] 을 포함한다.
- [0178] 다른 양상에서, 본 발명은 서열 번호 105의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호 109의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 134의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-Jagged1/2 항체를 제공한다.
- [0179] 다른 실시형태에서, Jagged1/2에 특이적으로 결합하는 항체가 제공되고, 상기 항체는
- [0180] (a) 서열 번호 100의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- [0181] (b) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- [0182] (c) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- [0183] (d) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- [0184] (e) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- [0185] (f) 서열 번호 130의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- [0186] 을 포함한다.
- [0187] 다른 실시형태에서, Jagged1/2에 특이적으로 결합하는 항체가 제공되고, 상기 항체는
- [0188] (a) 서열 번호 100의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- [0189] (b) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- [0190] (c) 서열 번호 108의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- [0191] (d) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- [0192] (e) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- [0193] (f) 서열 번호 131의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- [0194] 을 포함한다.
- [0195] 다른 실시형태에서, Jagged1/2에 특이적으로 결합하는 항체가 제공되고, 상기 항체는
- [0196] (a) 서열 번호 101의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- [0197] (b) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;

- [0198] (c) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- [0199] (d) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- [0200] (e) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- [0201] (f) 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- [0202] 을 포함한다.
- [0203] 다른 실시형태에서, Jagged1/2에 특이적으로 결합하는 항체가 제공되고, 상기 항체는
- [0204] (a) 서열 번호 102의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- [0205] (b) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- [0206] (c) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- [0207] (d) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- [0208] (e) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- [0209] (f) 서열 번호 133의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- [0210] 을 포함한다.
- [0211] 다른 실시형태에서, Jagged1/2에 특이적으로 결합하는 항체가 제공되되, 상기 항체는,
- [0212] (a) 서열 번호 103의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- [0213] (b) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- [0214] (c) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- [0215] (d) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- [0216] (e) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- [0217] (f) 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- [0218] 을 포함한다.
- [0219] 다른 실시형태에서, Jagged1/2에 특이적으로 결합하는 항체가 제공되되, 상기 항체는,
- [0220] (a) 서열 번호 104의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- [0221] (b) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;
- [0222] (c) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;
- [0223] (d) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- [0224] (e) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- [0225] (f) 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- [0226] 을 포함한다.
- [0227] 임의의 상기 실시형태에서, 항-Jagged 항체는 인간화된다. 일 실시형태에서, 항-Jagged 항체는 임의의 상기 실시형태에서와 같은 HVR을 포함하고, 역셉터 인간 프레임워크, 예를 들어 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크를 추가로 포함한다. 다른 실시형태에서, 항-Jagged 항체는 임의의 상기 실시형태에서와 같은 HVR을 포함하고, 서열 번호 32, 36, 40, 43, 47, 50 또는 54의 아미노산 서열을 포함하는 FR1; 서열 번호 33, 37, 41, 44, 48, 51 또는 136의 아미노산 서열을 포함하는 FR2; 서열 번호 34, 38, 39, 42, 45, 46, 49, 52, 53, 55, 56, 57, 58, 59의 아미노산 서열을 포함하는 FR3; 및 서열 번호 35의 아미노산 서열의 아미노산 서열을 포함하는 FR4로부터 선택된 적어도 1개, 2개, 3개 또는 4개의 FR을 포함하는 VH를 추가로 포함한다. 다른 실시형태에서, 항-Jagged 항체는 임의의 상기 실시형태에서와 같은 HVR을 포함하고, 서열 번호 60, 64, 67 또는 70의 아미노산 서열을 포함하는 FR1; 서열 번호 61, 65, 68 또는 71의 아미노산 서열을 포함하는 FR2; 서열 번

호 62, 66, 69 또는 72의 아미노산 서열을 포함하는 FR3; 및 서열 번호 63 또는 135의 아미노산 서열을 포함하는 FR4로부터 선택된 적어도 1개, 2개, 3개 또는 4개의 FR을 포함하는 VL을 추가로 포함한다.

[0228] 다른 양상에서, 항-Jagged 항체는 서열 번호 9-17, 29-30 또는 73-76의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 갖는 VH 서열은 기준 서열에 대해 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하지만, 이 서열을 포함하는 항-Jagged 항체는 적어도 하나의 Jagged에 결합하는 능력을 보유한다. 소정의 실시형태에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 구역에서(즉, FR에서) 발생한다. 소정의 실시형태에서, 항-Jagged 항체는 서열 번호 11의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함한다. 임의로, 항-Jagged 항체는 서열 번호 11에서의 VH 서열(이 서열의 번역 후 변형 포함)을 포함한다. 특정한 실시형태에서, VH는 (a) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2 및 (c) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0229] 다른 양상에서, 항-Jagged 항체가 제공되되, 상기 항체는 서열 번호 18-28 또는 77-80의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 갖는 VL 서열은 기준 서열에 대해 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하지만, 이 서열을 포함하는 항-Jagged 항체는 Jagged에 결합하는 능력을 보유한다. 소정의 실시형태에서, 전체 1개 내지 10개의 아미노산이 서열 번호 20에서 치환되고/되거나, 삽입되고/되거나, 결실된다. 소정의 실시형태에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 구역에서(즉, FR에서) 발생한다. 임의로, 항-Jagged 항체는 서열 번호 20에서의 VL 서열(이 서열의 번역 후 변형 포함)을 포함한다. 특정한 실시형태에서, VL은 (a) 서열 번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호 112의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0230] 다른 양상에서, 항-Jagged 항체가 제공되되, 상기 항체는 상기 제공된 임의의 실시형태에서와 같은 VH 및 상기 제공된 임의의 실시형태에서와 같은 VL을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 항체는 각각 서열 번호 10 및 서열 번호 19의 VH 및 VL 서열(이 서열의 번역 후 변형 포함)을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 항체는 각각 서열 번호 11 및 서열 번호 20의 VH 및 VL 서열(이 서열의 번역 후 변형 포함)을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 항체는 각각 서열 번호 15 및 서열 번호 24의 VH 및 VL 서열(이 서열의 번역 후 변형 포함)을 포함한다.

[0231] 추가의 양상에서, 본 발명은 본 명세서에 제공된 항-Jagged 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 제공한다. 예를 들면, 소정의 실시형태에서, 서열 번호 10의 VH 서열 및 서열 번호 19의 VL 서열을 포함하는 항-Jagged1 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다. 다른 실시형태에서, 서열 번호 11의 VH 서열 및 서열 번호 20의 VL 서열을 포함하는 항-Jagged1 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다. 다른 실시형태에서, 서열 번호 15의 VH 서열 및 서열 번호 24의 VL 서열을 포함하는 항-Jagged2 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다.

[0232] 소정의 실시형태에서, 서열 번호 5의 쥐과 Jag1-DSL-EGF1-4 펩타이드 내의 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다. 소정의 실시형태에서, 서열 번호 6의 인간 Jag1-DSL-EGF1-4 펩타이드 내의 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다. 소정의 실시형태에서, 서열 번호 7의 쥐과 Jag2-DSL-EGF1-4 펩타이드 내의 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다. 소정의 실시형태에서, 서열 번호 8의 인간 Jag2-DSL-EGF1-4 펩타이드 내의 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다.

[0233] 추가의 양상에서, 본 발명은 본 명세서에 제공된 임의의 항체와 결합에 경쟁하는 항체를 제공한다.

[0234] 본 발명의 추가의 양상에서, 임의의 상기 실시형태에 따른 항-Jagged 항체는 키메라, 인간화 또는 인간 항체를 포함하는 단클론성 항체이다. 일 실시형태에서, 항-Jagged 항체는 항체 단편, 예를 들어 Fv, Fab, Fab', scFv, 이중항체 또는 F(ab')₂ 단편이다. 다른 실시형태에서, 항체는 전장 항체, 예를 들어 미접촉 인간 IgG1 항체 또는 본 명세서에 정의된 다른 항체 부류 또는 동형이다.

[0235] 추가의 양상에서, 임의의 상기 실시형태에 따른 항-Jagged 항체는 하기 1-7 부문에 기재된 바대로 임의의 특징을, 단독으로 또는 조합으로, 통합할 수 있다.

[0236] 1. 항체 친화도

[0237] 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체는 해리 상수(Kd)가 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100\text{nM}$, $\leq 10\text{nM}$, $\leq 1\text{nM}$, $\leq 0.1\text{nM}$, $\leq 0.01\text{nM}$ 또는 $\leq 0.001\text{nM}$ (예를 들어, 10^{-8}M 이하, 예를 들어 10^{-8}M 내지 10^{-13}M , 예를 들어 10^{-9}M 내지 10^{-13}M)이다.

[0238] 일 실시형태에서, 방사선 표지 항원 결합 검정(RIA)에 의해 Kd를 측정한다. 일 실시형태에서, 관심 대상의 항체의 Fab 버전 및 이의 항원에 의해 RIA를 수행한다. 예를 들면, 비표지된 항원의 역가 시리즈의 존재 하에 최소 농도의 (^{125}I)-표지된 항원과 Fab를 평형화하고, 이후 항-Fab 항체-코팅 플레이트로 결합 항원을 포획함으로써 항원에 대한 Fab의 용액 결합 친화도를 측정한다(예를 들어, 문헌[Chen et al., *J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999)] 참조). 검정에 대한 조건을 확립하기 위해, 마이크로티터(MICROTITER)(등록상표) 다중 웰 플레이트(써모 사이언티픽(Thermo Scientific))를 50mM 탄산나트륨(pH 9.6) 중의 포획 항-Fab 항체(Cappel Labs) 1ml당 5 μg 으로 밤새 코팅하고 이후 실온(대략 23°C)에서 2시간 내지 5시간 동안 PBS 중의 2%(w/v) 소 혈청 알부민으로 차단한다. 비흡착 플레이트(Nunc #269620)에서, 100pM 또는 26pM [^{125}I]-항원을 관심 대상의 Fab의 연속 희석액과 혼합한다(예를 들어, 문헌[Presta et al., *Cancer Res.* 57:4593-4599 (1997)]에서 Fab-12인 항-VEGF 항체의 평가와 일치한다). 이후, 관심 대상의 Fab를 밤새 항온처리하지만; 평형이 도달되도록 보장하도록 항온처리할 긴 시간(예를 들어, 약 65시간) 동안 계속할 수 있다. 이후, 혼합물을 실온에서 (예를 들어, 1시간 동안) 항온처리를 위해 포획 플레이트로 옮긴다. 이후, 용액을 제거하고 플레이트를 PBS 중의 0.1% 폴리소르베이트 20(트윈(TWEEN)-20(등록상표))으로 8회 세척한다. 플레이트를 건조할 때, 섬광물질(마이크로신트(MICROSCINT)-20(상표명); 팩커드(Packard)) 1웰당 150 μl 를 첨가하고 플레이트를 10분 동안 탑카운트(TOPCOUNT)(상표명) 감마 카운터(팩커드)에서 계수한다. 최대 결합의 20% 이하를 제공하는 각각의 Fab의 농도는 경쟁적 결합 검정에서 사용을 위해 선택된다.

[0239] 다른 실시형태에 따르면, 비아코어(BIACORE)(등록상표) 표면 플라즈몬 공명 검정을 이용하여 Kd를 측정한다. 예를 들면, 비아코어(등록상표) 2000 또는 비아코어(등록상표) 3000(비아코어사(BIAcore, Inc.)(뉴저지주 피스카타웨이))을 사용한 검정을 약 10 반응 단위(RU)에서 부동화 항원 CM5 칩과 함께 25°C에서 수행한다. 일 실시형태에서, 카복시메틸화 텍스트란 바이오센서 칩(CM5, 비아코어사)을 공급업자의 지시에 따라 *N*-에틸-*N'*-(3-다이메틸아미노프로필)-카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDC) 및 *N*-하이드록시숙신이미드(NHS)로 활성화한다. 커플링된 단백질의 대략 10 반응 단위(RU)를 성취하기 위해 5 μl /분의 유속으로 주사하기 전에 항원을 10mM 아세트산나트륨(pH 4.8)으로 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (약 0.2 μM)로 희석한다. 항원 주사 후, 1M 에탄올아민을 주사하여 비반응 기를 차단한다. 동역학 측정을 위해, Fab의 2배 연속 희석액(0.78nM 내지 500nM)을 대략 25 μl /분의 유속으로 25°C에서 0.05% 폴리소르베이트 20(TWEEN-20(상표명)) 계면활성제(PBST)와 PBS 중에 주사한다. 결합 및 해리 센서그램을 동시에 피팅함으로써 단순한 1대1 랭뮤어 결합 모델(비아코어(등록상표) 평가 소프트웨어 버전 3.2)을 사용하여 결합 속도(k_{on}) 및 해리 속도(k_{off})를 계산한다. k_{off}/k_{on} 비로서 평형 해리 상수(Kd)를 계산한다. 예를 들어, 문헌[Chen et al., *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999)]을 참조한다. 상기 표면 플라즈몬 공명 검정에 의해 결합 속도가 $10^6\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 을 초과하는 경우, 분광계, 예컨대 중지-흐름 장착 분광광도계(아비브 인스트루먼트(Aviva Instruments)) 또는 교반 큐벳트가 장착된 8000-시리즈 슬람-아민코(SLM-AMINCO)(상표명) 분광광도계(써모스펙트로닉(ThermoSpectronic))에서 측정할 때 증가 농도의 항원의 존재 하에 PBS(pH 7.2) 중의 20nM 항-항원 항체(Fab 형태)의 25°C에서의 형광 방출 강도(여기 = 295nm; 방출 = 340nm, 16nm 통과 대역)의 증가 또는 감소를 측정하는 형광 쉐칭 기법을 이용하여 결합속도를 결정할 수 있다.

[0240] 2. 항체 단편

[0241] 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체는 항체 단편이다. 항체 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv 및 scFv 단편 및 하기 기재된 다른 단편을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 특정한 항체 단편의 검토를 위해, 문헌[Hudson et al. *Nat. Med.* 9:129-134(2003)]을 참조한다. scFv 단편의 검토를 위해, 예를 들어 문헌[Pluckthün, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994)]을 참조하고; 또한 WO 93/16185; 및 미국 특허 제5,571,894호 및 제5,587,458호를 참조한다. 구조(salvage) 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하고 생체내 반감기가 증가한 Fab 및 F(ab')₂ 단편의 검토를 위해, 미국 특허 제5,869,046호를 참조한다.

[0242] 이중항체는 2가 또는 이중특이적일 수 있는 2개의 항원-결합 부위를 갖는 항체 단편이다. 예를 들어, EP 404,097; WO 1993/01161; 문헌[Hudson et al., *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); 및 Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)]을 참조한다. 삼중항체 및 사중항체가 또한 문헌[Hudson et al., *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)]에 기재되어 있다.

[0243] 단일 도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부 또는 경쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 특정한 실시형태에서, 단일 도메인 항체는 인간 단일 도메인 항체이다(도만티스사(Domantis, Inc.)(매사추세츠주 월섬); 예를 들어, 미국 특허 제6,248,516 B1호 참조).

[0244] 본 명세서에 기재된 바대로 온전한 항체의 단백질분해 소화 및 재조합 숙주 세포(예를 들어, 이. 콜라이 또는 파지)에 의한 제조(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 다양한 기법에 의해 항체 단편을 제조할 수 있다.

[0245] **3. 키메라 및 인간화 항체**

[0246] 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체는 키메라 항체이다. 특정한 키메라 항체는 예를 들어 미국 특허 제4,816,567호; 및 문헌[Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)]에 기재되어 있다. 일 예에서, 키메라 항체는 비인간 가변 구역(예를 들어, 마우스, 랫트, 햄스터, 래빗 또는 비인간 영장류, 예컨대 원숭이로부터 유래된 가변 구역) 및 인간 불변 구역을 포함한다. 추가의 예에서, 키메라 항체는 부류 또는 하위부류가 부모 항체로부터 변경된 "부류 전환된" 항체이다. 키메라 항체는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0247] 특정한 실시형태에서, 키메라 항체는 인간화 항체이다. 통상적으로, 비인간 항체는 부모 비인간 항체의 특이성 및 친화도를 보유하면서 인간에 대한 면역원성을 감소시키도록 인간화된다. 일반적으로, 인간화 항체는 HVR, 예를 들어 CDR(또는 이의 일부)이 비인간 항체로부터 유래하고 FR(또는 이의 일부)이 인간 항체 서열로부터 유래하는 하나 이상의 가변 도메인을 포함한다. 인간화 항체는 임의로 또한 인간 불변 구역의 적어도 일부를 포함할 것이다. 몇몇 실시형태에서, 인간화 항체 내의 몇몇 FR 잔기는 비인간 항체(예를 들어, HVR 잔기가 유래된 항체)로부터 상응하는 잔기로 치환되어, 예를 들어 항체 특이성 또는 친화도를 복구하거나 개선한다.

[0248] 인간화 항체 및 이의 제조 방법은, 예를 들어 문헌[Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)]에 검토되어 있고, 예를 들어 문헌[Riechmann et al., *Nature* 332:323-329 (1988); Queen et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)]; 미국 특허 제5,821,337호, 제7,527,791호, 제6,982,321호 및 제7,087,409호; 문헌[Kashmiri et al., *Methods* 36:25-34 (2005)](특이성 결정 구역(SDR) 그래프팅을 기술함); Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991)("재표면처리(resurfacing)"를 기술함); Dall'Acqua et al., *Methods* 36:43-60 (2005)("FR 서플링"을 기술함); 및 Osbourn et al., *Methods* 36:61-68 (2005) 및 Klimka et al., *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000)(FR 서플링에 대한 "지도된 선택" 접근법을 기술함)]에 추가로 기재되어 있다.

[0249] 인간화에 사용될 수 있는 인간 프레임워크 구역은 "베스트-핏(best-fit)" 방법(예를 들어, 문헌[Sims et al. *J. Immunol.* 151:2296 (1993)] 참조)을 이용하여 선택되는 프레임워크 구역; 경쇄 또는 중쇄 가변 구역의 특정한 하위그룹의 인간 항체의 공통 서열로부터 유래된 프레임워크 구역(예를 들어, 문헌[Carter et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); 및 Presta et al. *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)] 참조); 인간 성숙 (체세포 돌연변이된) 프레임워크 구역 또는 인간 생식선 프레임워크 구역(예를 들어, 문헌[Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)] 참조); 및 스크리닝 FR 라이브러리로부터 유래된 프레임워크 구역(예를 들어, 문헌[Baca et al., *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) 및 Rosok et al., *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)] 참조)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0250] **4. 인간 항체**

[0251] 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체는 인간 항체이다. 당해 분야에 공지된 다양한 기법을 이용하여 인간 항체를 제조할 수 있다. 인간 항체는 일반적으로 문헌[van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001) 및 Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)]에 기재되어 있다.

[0252] 항원 공격에 응답하여 온전한 인간 항체 또는 인간 가변 구역을 갖는 온전한 항체를 제조하도록 변형된 형질전환 동물에 면역원을 투여함으로써 인간 항체를 제조할 수 있다. 이러한 동물은 내인성 면역글로빈 유전자좌를 대체하거나, 염색체의 존재하거나 동물의 염색체로 무작위로 내입된 인간 면역글로빈 유전자좌의 전부 또는 일부를 통상적으로 포함한다. 이러한 형질전환 마우스에서, 내인성 면역글로빈 유전자좌는 일반적으로 불활성화된

다. 형질전환 동물로부터 인간 항체를 얻는 방법의 검토를 위해, 문헌[Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)]을 참조한다. 또한, 예를 들어 제노마우스(XENOMOUSE)(상표명) 기법을 기술하는 미국 특허 제6,075,181호 및 제6,150,584호; HuMab(등록상표) 기법을 기술하는 미국 특허 제5,770,429호; K-M 마우스(K-M Mouse)(등록상표) 기법을 기술하는 미국 특허 제7,041,870호 및 벨로시마우스(VelociMouse)(등록상표) 기법을 기술하는 미국 특허 출원 공보 제US 2007/0061900호를 참조한다. 예를 들어, 상이한 인간 불변 구역과 조합함으로써 이러한 동물에 의해 생성된 온전한 항체로부터의 인간 가변 구역을 추가로 변형시킬 수 있다.

[0253] 하이브리도마 기반 방법에 의해 인간 항체를 또한 제조할 수 있다. 인간 단클론성 항체의 제조를 위한 인간 골수종 및 마우스-인간 헤테로골수종(heteromyeloma) 세포주가 기재되어 있다. (예를 들어, 문헌[Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984); Brodeur et al., *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 및 Boerner et al., *J. Immunol.*, 147: 86 (1991)] 참조.) 인간 B 세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체는 문헌[Li et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)]에 또한 기재되어 있다. 추가의 방법은, 예를 들어 (하이브리도마 세포주로부터의 단일클론 인간 IgM 항체의 제조를 기술하는) 미국 특허 제7,189,826호 및 (인간-인간 하이브리도마를 기술하는) 문헌[Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006)]에 기재된 것을 포함한다. 인간 하이브리도마 기술(트라이오마(Trioma) 기술)은 문헌[Vollmers and Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005) 및 Vollmers and Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005)]에 또한 기재되어 있다.

[0254] 인간 유래 파지 디스플레이 라이브러리로부터 선택되는 Fv 클론 가변 도메인 서열을 단리함으로써 인간 항체를 또한 생성할 수 있다. 이후, 이러한 가변 도메인 서열을 원하는 인간 불변 도메인과 조합할 수 있다. 항체 라이브러리로부터 인간 항체를 선택하는 기법이 하기 기재되어 있다.

[0255] **5. 라이브러리 유래 항체**

[0256] 원하는 활성 또는 활성들을 갖는 항체에 대해 조합 라이브러리를 스크리닝함으로써 본 발명의 항체를 단리할 수 있다. 예를 들어, 파지 디스플레이 라이브러리를 생성하고 원하는 결합 특성을 보유하는 항체에 대해 이러한 라이브러리를 스크리닝하는 다양한 방법이 당해 분야에 공지되어 있다. 이러한 방법은 예를 들어 문헌[Hoogenboom et al. *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)]에 검토되어 있고, 문헌[McCafferty et al., *Nature* 348:552-554; Clackson et al., *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); 및 Lee et al., *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004)]에 추가로 기재되어 있다.

[0257] 특정한 파지 디스플레이 방법에서, VH 및 VL 유전자의 레퍼토리는 중합효소 사슬 반응(PCR)에 의해 분리하여 클로닝되고 파지 라이브러리에서 무작위로 재조합되고, 이후 문헌[Winter et al., *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994)]에 기재된 바대로 항원-결합 파지에 대해 스크리닝될 수 있다. 파지는 통상적으로 단쇄 Fv(scFv) 단편 또는 Fab 단편으로서 항체 단편을 디스플레이한다. 면역화 소스로부터의 라이브러리는 하이브리도마 구축의 요건 없이 면역원에 고친화도 항체를 제공한다. 대안적으로, 나이브 레퍼토리는 (예를 들어, 인간으로부터) 클로닝되어 문헌[Griffiths et al., *EMBO J*, 12: 725-734 (1993)]에 기재된 바대로 임의의 면역화 없이 광범위한 비자기 항원 및 또한 자기 항원에 항체의 단일 소스를 제공할 수 있다. 마지막으로, 문헌[Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992)]에 기재된 바대로 고가변 CDR3 구역을 코딩하고 실험실내 재배열을 성취하도록 무작위 서열을 포함하는 PCR 프라이머를 사용하여 줄기 세포로부터 비재배열된 V-유전자 분절을 클로닝하여 나이브 라이브러리를 또한 합성으로 제조할 수 있다. 인간 항체 파지 라이브러리를 기술하는 특허 공보는 예를 들어 미국 특허 제5,750,373호 및 미국 특허 공보 제2005/0079574호, 제2005/0119455호, 제2005/0266000호, 제2007/0117126호, 제2007/0160598호, 제2007/0237764호, 제2007/0292936호 및 제2009/0002360호를 포함한다.

[0258] 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체 또는 항체 단편은 본 명세서에서 인간 항체 또는 인간 항체 단편으로 생각된다.

[0259] **6. 다중특이적 항체**

[0260] 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체는 다중특이적 항체, 예를 들어 이중특이적 항체이다. 다중특이적 항체는 적어도 2개의 상이한 부위에 대한 결합 특이성을 갖는 단클론성 항체이다. 특정한 실시형태에서, 결합 특이성 중 하나는 Jagged에 대한 것이고, 다른 하나는 임의의 다른 항원에 대한 것이다. 특정한 실시형태에서, 이중특이적 항체는 Jagged의 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 이중특이적 항체는 Jagged를 발현하는 세포에 세포독성제를 편재화하도록 또한 사용될 수 있다. 이중특이적 항체는 전장 항체 또는 항체 단편으로서 제조될 수 있다.

[0261] 다중특이적 항체를 제조하는 기법은 상이한 특이성을 갖는 2개의 면역글로빈 중쇄-경쇄 쌍의 제조법 동시발현 (문헌[Milstein and Cuello, *Nature* 305: 537 (1983)], WO 93/08829 및 Traunecker et al., *EMBO J.* 10: 3655 (1991)] 참조) 및 "노브-인-홀(knob-in-hole)" 조작(예를 들어, 미국 특허 제5,731,168호 참조)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 항체 Fc-이중이합체 분자를 제조하기 위한 정전기 스티어링(electrostatic steering) 효과를 조작하는 것(WO 2009/089004A1); 2개 이상의 항체 또는 단편을 가교결합하는 것(예를 들어, 미국 특허 제4,676,980호 및 문헌[Brennan et al., *Science*, 229: 81 (1985)] 참조); 이중특이적 항체를 제조하기 위해 류신 지퍼를 사용하는 것(예를 들어, 문헌[Kostelny et al., *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992)] 참조); 이중특이적 항체 단편을 제조하기 위한 "이중항체" 기술을 이용하는 것(예를 들어, 문헌[Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)] 참조); 및 단쇄 Fv(sFv) 이합체를 사용하는 것(예를 들어, 문헌[Gruber et al., *J. Immunol.*, 152:5368 (1994)] 참조); 및 예를 들어 문헌[Tutt et al. *J. Immunol.* 147: 60 (1991)]에 기재된 바대로 삼중특이적 항체를 제조하는 것에 의해 다중특이적 항체를 또한 제조할 수 있다.

[0262] "옥토푸스(Octopus) 항체"를 포함하는 3개 이상의 기능적 항원 결합 부위를 갖는 조작된 항체가 또한 본 명세서에 포함된다(예를 들어, US 2006/0025576A1 참조).

[0263] 본 명세서에서 항체 또는 단편은 또한 Jagged에 결합하는 항원 결합 부위를 포함하는 "이중 작용 FAb" 또는 "DAF" 및 다른 상이한 항원을 포함한다(예를 들어, US 2008/0069820 참조).

[0264] **7. 항체 변이체**

[0265] 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체의 아미노산 서열 변이체가 고려된다. 예를 들어, 항체의 결합 친화도 및/또는 다른 생물학적 특성을 개선하는 것이 바람직할 수 있다. 항체를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열로 적절한 변형을 도입함으로써 또는 펩타이드 합성에 의해 항체의 아미노산 서열 변이체를 제조할 수 있다. 이러한 변형은 예를 들어 항체의 아미노산 서열 내의 잔기로부터의 결실 및/또는 잔기로의 삽입 및/또는 잔기의 치환을 포함한다. 최종 작제물에 도달하도록 결실, 삽입 및 치환의 임의의 조합이 만들어질 수 있되, 최종 작제물은 원하는 특징, 예를 들어 항원-결합을 보유한다.

[0266] **a) 치환, 삽입 및 결실 변이체**

[0267] 특정한 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 항체 변이체가 제공된다. 치환 돌연변이유발을 위한 관심 대상의 부위는 HVR 및 FR을 포함한다. 보존적 치환은 "바람직한 치환"의 표제 하에 표 1에 기재되어 있다. 더 실질적인 변화가 아미노산 측쇄 부류와 관련하여 추가로 하기 기재된 바대로 "예시적인 치환"의 표제 하에 표 1에 제공된다. 아미노산 치환은 관심 대상의 항체로 도입될 수 있고, 생성물은 원하는 활성, 예를 들어 항원 결합 보유/개선, 면역원성 감소 또는 ADCC 또는 CDC 개선에 대해 스크리닝될 수 있다.

표 1

원래의 잔기	예시적인 치환	바람직한 치환
Ala(A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg(R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn(N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp(D)	Glu; Asn	Glu
Cys(C)	Ser; Ala	Ser
Gln(Q)	Asn; Glu	Asn
Glu(E)	Asp; Gln	Asp
Gly(G)	Ala	Ala
His(H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile(I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 노르류신	Leu
Leu(L)	노르류신; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys(K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met(M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe(F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro(P)	Ala	Ala
Ser(S)	Thr	Thr
Thr(T)	Val; Ser	Ser
Trp(W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr(Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val(V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노르류신	Leu

[0268]

[0269] 아미노산은 일반 측쇄 특성에 따라 그룹화될 수 있다:

[0270] (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0271] (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0272] (3) 산성: Asp, Glu;

[0273] (4) 염기성: His, Lys, Arg;

[0274] (5) 사슬 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro;

[0275] (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0276] 비보존적 치환은 이들 부류 중 하나의 구성원을 다른 부류로 교환하는 것을 수반한다.

[0277] 치환 변이체 중 일 유형은 부모 항체(예를 들어, 인간화 또는 인간 항체)의 하나 이상의 초가변 구역 잔기를 치환하는 것을 포함한다. 일반적으로, 추가의 연구를 위해 선택되는 생성된 변이체(들)는 부모 항체에 대해 특정한 생물학적 특성(예를 들어, 친화도 증가, 면역원성 감소)의 변형(예를 들어, 개선)을 갖고/갖거나 부모 항체의 실질적으로 보유된 특정한 생물학적 특성을 갖는다. 예시적인 치환 변이체는, 예를 들어 파지 디스플레이 기반 친화도 성숙 기법, 예컨대 본 명세서에 기재된 것을 이용하여 편리하게 생성될 수 있는 친화도 성숙 항체이다. 간단히 말하면, 하나 이상의 HVR 잔기는 돌연변이되고, 변이체 항체는 파지에 디스플레이되고 특정한 생물학적 활성(예를 들어, 결합 친화도)에 대해 스크리닝된다.

[0278] 예를 들어, 항체 친화도를 개선하기 위해 HVR에서 변경(예를 들어, 치환)이 이루어질 수 있다. HVR "핫스팟(hotspot)", 즉 체세포 성숙 과정 동안 고빈도로 돌연변이를 겪은 코돈에 의해 코딩된 잔기(예를 들어, 문헌 [Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)] 참조) 및/또는 항원과 접촉하는 잔기에서 이러한 변경이 이루어질 수 있고, 생성된 변이체 VH 또는 VL은 결합 친화도에 대해 시험된다. 2차 라이브러리로부터의 작제 및 재선택에 의한 친화도 성숙은 예를 들어 문헌[Hoogenboom et al. *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001))]에 기재되어 있다. 친화도 성숙의 몇몇 실시형태에서, 임의의 다양한 방법(예를 들어, 실수 유발 PCR, 사슬 셔플링 또는 올리고뉴클레오타이드 지시 돌연변이 유발)에 의해 성숙에 선택되는 가변 유전자로 다양성이 도입된다. 2차 라이브러리가 이후 생성된다. 원하는 친화도를 갖는 임의의 항체 변이체를 확인하기 위해 이후 라이브러리가 스크리닝된다. 다양성을 도입하기 위

한 다른 방법은 HVR 지시 접근법을 포함하고, 여기서 몇몇 HVR 잔기(예를 들어, 한번에 4-6개의 잔기)가 무작위화된다. 예를 들어, 알려진 스캐닝 돌연변이유발 또는 모델링을 이용하여 항원 결합에 포함된 HVR 잔기가 특이적으로 확인될 수 있다. CDR-H3 및 CDR-L3은 특히 대개 표적화된다.

- [0279] 특정한 실시형태에서, 이러한 변경이 항원에 결합하는 항체의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는 한, 치환, 삽입 또는 결실이 하나 이상의 HVR 내에 일어날 수 있다. 예를 들어, 결합 친화도를 실질적으로 감소시키지 않는 보존적 변경(예를 들어, 본 명세서에 제공된 보존적 치환)이 HVR에서 이루어질 수 있다. 이러한 변경은, 예를 들면, HVR에서 항원 접촉 잔기 외부에 있을 수 있다. 상기 제공된 변이체 VH 및 VL 서열의 특정한 실시형태에서, 각각의 HVR은 비변경되거나 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0280] 돌연변이유발에 표적화될 수 있는 항체의 잔기 또는 구역의 확인을 위한 유용한 방법은 문헌[Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085]에 기재된 바대로 "알라닌 스캐닝 돌연변이유발"라 불린다. 이 방법에서, 표적 잔기(예를 들어, 하전 잔기, 예컨대 arg, asp, his, lys 및 glu)의 기 또는 잔기가 확인되고, 항체와 항원과의 상호작용이 영향을 받는지를 결정하기 위해 중성 또는 음으로 하전된 아미노산(예를 들어, 알라닌 또는 폴리알라닌)에 의해 대체된다. 추가의 치환이 아미노산 위치에서 도입될 수 있고, 이는 초기 치환에 대한 작용기 민감성을 나타낸다. 대안적으로 또는 추가로, 항체와 항원 사이의 접촉 지점을 확인하기 위해 항원-항체 복합체의 결정 구조를 사용한다. 이러한 접촉 잔기 및 이웃 잔기는 치환에 대한 후보로서 표적화되거나 제거될 수 있다. 변이체가 원하는 특성을 포함하는지를 결정하기 위해 이를 스크리닝할 수 있다.
- [0281] 아미노산 서열 삽입은 1개의 잔기 내지 100개 이상의 잔기를 포함하는 폴리펩타이드의 길이의 범위의 아미노 및/또는 카복실 말단 융합, 및 단일의 또는 다수의 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 (예를 들어, ADEPT의 경우) 효소에 대한 항체의 N- 또는 C-말단에 대한 융합 또는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 폴리펩타이드를 포함한다.
- [0282] **b) 글라이코실화 변이체**
- [0283] 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체는 항체가 글라이코실화 정도를 증가시키거나 감소시키도록 변경된다. 하나 이상의 글라이코실화 부위가 생성되거나 제거되도록 아미노산 서열을 변경함으로써 항체에 대한 글라이코실화 부위의 부가 또는 결실을 편리하게 성취할 수 있다.
- [0284] 항체가 Fc 구역을 포함하는 경우, 이에 부착된 탄수화물은 변경될 수 있다. 포유동물 세포에 의해 생성된 네이티브 항체는 Fc 구역의 CH2 도메인의 Asn297에 대한 N-결합에 의해 일반적으로 부착된 분지된, 바이안테나(biantennary) 올리고사카라이드를 통상적으로 포함한다. 예를 들어, 문헌[Wright et al. *TIBTECH* 15:26-32 (1997)]을 참조한다. 올리고사카라이드는 다양한 탄수화물, 예를 들어 만노스, N-아세틸 글루코사민(GlcNAc), 갈락토스 및 시알산, 및 바이안테나 올리고사카라이드 구조의 "줄기"에서 GlcNAc에 부착된 푸코스를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 특정한 개선된 특성을 갖는 항체 변이체를 생성하기 위해 본 발명의 항체 내의 올리고사카라이드의 변형이 이루어질 수 있다.
- [0285] 일 실시형태에서, Fc 구역에 (직접적으로 또는 간접적으로) 부착된 푸코스가 결여된 탄수화물 구조를 갖는 항체 변이체가 제공된다. 예를 들어, 이러한 항체 내의 푸코스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%일 수 있다. 예를 들어, WO 2008/077546에 기재된 것처럼 MALDI-TOF 질량 분광법에 의해 측정된 바대로, Asn 297에 부착된 모든 글라이코구조(예를 들어, 복합체, 하이브리드 및 고 만노스 구조)의 합에 대한 Asn297에서의 당 사슬 내의 푸코스의 평균 양을 계산함으로써 푸코스의 양을 결정할 수 있다. Asn297은 Fc 구역 내의 약 297번 위치(Fc 구역 잔기의 Eu 넘버링)에 위치한 아스파라긴 잔기를 의미하지만; Asn297은 또한 항체 내의 소수의 서열 변이로 인해 297번 위치의 상류 또는 하류의 약 ±3개의 아미노산, 즉 294번 위치와 300번 위치에 위치할 수 있다. 이러한 푸코실화 변이체는 ADCC 기능이 개선될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 공보 US 제2003/0157108호(Presta, L.); US 제2004/0093621호(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)를 참조한다. "탈푸코실화" 또는 "푸코스 결핍" 항체 변이체와 관련된 공보의 예는 US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; 문헌[Okazaki et al. *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)]을 포함한다. 탈푸코실화 항체를 생성할 수 있는 세포주의 예는 단백질 푸코실화에서 결핍된 Lec13 CHO 세포(Ripka et al. *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)); US 특허 출원 US 제 2003/0157108 A1호(Presta, L); 및 아담스(Adams) 등의 WO 제2004/056312 A1호, 특히 실시예 11) 및 *빅아웃* 세

포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실트랜스퍼라제 유전자, *FUT8*, *넉아웃* CHO 세포(예를 들어, 문헌[Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006)]; 및 WO 제2003/085107호 참조)를 포함한다.

[0286] 항체 변이체는 예를 들어 이등분된 올리고사카라이드가 추가로 제공되고, 여기서 항체의 Fc 구역에 부착된 바이안테나 올리고사카라이드가 GlcNAc에 의해 이등분된다. 이러한 항체 변이체는 푸코실화가 감소하고/하거나 ADCC 기능이 개선될 수 있다. 이러한 항체 변이체의 예는 예를 들어 WO 제2003/011878호(장-메레(Jean-Mairet) 등); 미국 특허 제6,602,684호(우마나(Umana) 등); 및 US 2005/0123546(우마나 등)에 기재되어 있다. Fc 구역에 부착된 올리고사카라이드 내의 적어도 1개의 갈락토스 잔기를 갖는 항체 변이체가 또한 제공된다. 이러한 항체 변이체는 CDC 기능이 개선될 수 있다. 이러한 항체 변이체는 예를 들어 WO 제1997/30087호(파텔(Patel) 등); WO 제1998/58964호(라주, 에스. (Raju, S.)); 및 WO 제1999/22764호(라주, 에스.)에 기재되어 있다.

[0287] **c) Fc 구역 변이체**

[0288] 특정한 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 본 명세서에 제공된 항체의 Fc 구역으로 도입되어, Fc 구역 변이체를 생성할 수 있다. Fc 구역 변이체는 하나 이상의 아미노산 위치에서 아미노산 변형(예를 들어, 치환)을 포함하는 인간 Fc 구역 서열(예를 들어, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 구역)을 포함할 수 있다.

[0289] 특정한 실시형태에서, 본 발명은 전부가 아닌 약간의 이펙터 기능을 보유하여, 항체의 반감기가 *생체내* 중요하지만 특정한 이펙터 기능(예컨대, 보체 및 ADCC)이 불필요하거나 해로운 분야에 바람직한 후보가 되게 하는 항체 변이체를 고려한다. CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확인하기 위해 *실험실내* 및/또는 *생체내* 세포독성 검정을 수행할 수 있다. 예를 들어, 항체가 Fc γ R 결합을 결여하지만(그러므로 마찬가지로 ADCC 활성을 결여), FcRn 결합 능력을 보유하도록 보장하기 위해 Fc 수용체(FcR) 결합 검정을 수행할 수 있다. NK 세포인 ADCC를 매개하는 1차 세포는 Fc γ RIII만을 발현하는 반면, 단핵구는 Fc γ RI, Fc γ RRI 및 Fc γ RIII를 발현한다. 조혈 세포에서의 FcR 발현은 문헌[Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)]의 464페이지의 표 3에 요약되어 있다. 관심 대상의 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위한 *실험실내* 검정의 비제한적인 예는 미국 특허 제 5,500,362호(예를 들어, 문헌[Hellstrom, I. et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)] 참조) 및 문헌[Hellstrom, I et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)]; 제5,821,337호(문헌[Bruggemann, M. et al., *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)] 참조)에 기재되어 있다. 대안적으로, 비방사성 검정 방법을 이용할 수 있다(예를 들어, 유세포 분석법을 위한 ACTI(상표명) 비방사성 세포독성 검정(셀테크놀로지사(CellTechnology, Inc.)(캘리포니아주 마운틴 뷰)); 및 사이톡스(CytoTox) 96(등록상표) 비방사성 세포독성 검정(프로메가, 위스콘신주 매디슨) 참조). 이러한 검정에 유용한 이펙터 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 및 자연 살해(NK) 세포를 포함한다. 대안적으로 또는 추가로, 예컨대 문헌[Clynes et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)]에 개시된 바와 같이, 예를 들어 동물 모델에서 *생체내* 관심 대상의 분자의 ADCC 활성을 평가할 수 있다. 항체가 C1q에 결합할 수 없고 따라서 CDC 활성이 결여되는지를 확인하기 위해 C1q 결합 검정을 또한 수행할 수 있다. 예를 들어, WO 2006/029879 및 WO 2005/100402에서 C1q 및 C3c 결합 ELISA를 참조한다. 보체 활성화를 평가하기 위해, CDC 검정을 수행할 수 있다(예를 들어, 문헌[Gazzano-Santoro et al., *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M.S. et al., *Blood* 101:1045-1052 (2003); 및 Cragg, M.S. and M.J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004)] 참조). 당해 분야에 공지된 방법을 이용하여 FcRn 결합 및 *생체내* 청소율/반감기 결정을 또한 수행할 수 있다(예를 들어, 문헌[Petkova, S.B. et al., *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)] 참조).

[0290] 이펙터 기능이 감소한 항체는 238번, 265번, 269번, 270번, 297번, 327번 및 329번 Fc 구역 잔기 중 하나 이상의 치환을 갖는 것을 포함한다(미국 특허 제6,737,056호). 이러한 Fc 돌연변이체는, 알라닌으로의 265번 및 297번 잔기의 치환을 갖는 소위 "DANA" Fc 돌연변이체를 포함하여, 265번, 269번, 270번, 297번 및 327번 아미노산 위치 중 2개 이상에서 치환을 갖는 Fc 돌연변이체를 포함한다(미국 특허 제7,332,581호).

[0291] FcR에 대한 결합이 개선되거나 감소한 특정한 항체 변이체가 기재되어 있다(예를 들어, 미국 특허 제6,737,056호; WO 2004/056312 및 문헌[Shields et al., *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)] 참조).

[0292] 특정한 실시형태에서, 항체 변이체는 ADCC를 개선하는 하나 이상의 아미노산 치환, 예를 들어 Fc 구역의 298번, 333번 및/또는 334번 위치에서의 치환(잔기의 EU 넘버링)을 갖는 Fc 구역을 포함한다.

[0293] 몇몇 실시형태에서, 예를 들어 미국 특허 제6,194,551호, WO 99/51642 및 문헌[Idusogie et al. *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)]에 기재된 바대로 변경된(즉, 개선된 또는 감소된) C1q 결합 및/또는 보체 의존적 세포

독성(CDC)을 발생시키는 Fc 구역에서 변경이 이루어질 수 있다.

[0294] 태아로의 모체 IgG의 전달을 담당하는, 반감기가 증가하고 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대한 결합이 개선된 항체 (Guyer et al., *J. Immunol.* 117:587 (1976) 및 Kim et al., *J. Immunol.* 24:249 (1994))는 US2005/0014934A1(힌톤(Hinton) 등)에 기재되어 있다. 이 항체는 FcRn에 대한 Fc의 결합을 개선하는 내부에 하나 이상의 치환을 갖는 Fc 구역을 포함한다. 이러한 Fc 변이체는 238번, 256번, 265번, 272번, 286번, 303번, 305번, 307번, 311번, 312번, 317번, 340번, 356번, 360번, 362번, 376번, 378번, 380번, 382번, 413번, 424번 또는 434번의 Fc 구역 잔기 중 1개 이상의 치환, 예를 들어 434번 Fc 구역 잔기의 치환(미국 특허 제7,371,826호)을 갖는 것을 포함한다.

[0295] Fc 구역 변이체의 다른 예와 관련하여 또한 문헌[Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)]; 미국 특허 제 5,648,260호; 미국 특허 제5,624,821호; 및 WO 94/29351을 참조한다.

[0296] **d) 시스템인 조작된 항체 변이체**

[0297] 특정한 실시형태에서, 항체의 하나 이상의 잔기가 시스템인 잔기로 치환된 시스템인 조작된 항체, 예를 들어 "티오Mab"를 생성하는 것이 바람직할 수 있다. 특정한 실시형태에서, 항체의 접근 가능한 부위에서 치환된 잔기가 발생한다. 이 잔기를 시스템인으로 치환함으로써, 반응성 티올기는 이로써 항체의 접근 가능한 부위에 배치되고, 항체를 다른 모이어티, 예컨대 약물 모이어티 또는 링커-약물 모이어티에 접합하여 추가로 본 명세서에 기재된 바와 같은 면역접합체를 생성하도록 사용될 수 있다. 특정한 실시형태에서, 하기 잔기 중 임의의 하나 이상은 시스템인으로 치환될 수 있다: 경쇄의 V205(카바트 넘버링); 중쇄의 A118(EU 넘버링); 및 중쇄 Fc 구역의 S400(EU 넘버링). 시스템인 조작된 항체는 예를 들어 미국 특허 제7,521,541호에 기재된 바대로 생성될 수 있다.

[0298] **e) 항체 유도체**

[0299] 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 항체는 당해 분야에 공지되고 용이하게 이용 가능한 추가의 비단백질성 모이어티를 포함하도록 추가로 변형될 수 있다. 항체의 유도체화에 적합한 모이어티는 수용성 중합체를 포함하지만, 이것으로 제한되지는 않는다. 수용성 중합체의 비제한적인 예는 폴리에틸렌 글라이콜(PEG), 에틸렌 글라이콜/프로필렌 글라이콜의 공중합체, 카복시메틸셀룰로스, 텍스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1,3-다이옥솔란, 폴리-1,3,6-트라이옥산, 에틸렌/말레산 무수물 공중합체, 폴리아미노산(단독중합체 또는 무작위 공중합체) 및 텍스트란 또는 폴리(n-비닐 피롤리돈)폴리에틸렌 글라이콜, 폴리프로필렌 글라이콜 단독중합체, 폴리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리옥시에틸화 폴리올(예를 들어, 글라이세롤), 폴리비닐 알코올 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 폴리에틸렌 글라이콜 프로피온알데하이드는 물 중의 이의 안정성으로 인해 제조 시 이점을 가질 수 있다. 중합체는 임의의 분자량을 가질 수 있고, 분지 또는 비분지될 수 있다. 항체에 부착된 중합체의 수는 변할 수 있고, 하나 초과와 중합체가 부착된 경우, 이들은 동일하거나 상이한 분자일 수 있다. 일반적으로, 유도체화에 사용된 중합체의 수 및/또는 유형은 개선하고자 하는 항체의 특정한 특성 또는 기능, 항체 유도체가 한정 조건 하에 치료에서 사용되는지의 여부 등(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 고려사항에 기초하여 결정될 수 있다.

[0300] 다른 실시형태에서, 방사선에 대한 노출에 의해 선택적으로 가열될 수 있는 항체 및 비단백질성 모이어티의 접합체가 제공된다. 일 실시형태에서, 비단백질성 모이어티는 탄소 나노튜브이다(Kam et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005)). 방사선은 임의의 파장을 가질 수 있고, 보통의 세포에 해롭지 않지만, 항체-비단백질성 모이어티에 인접한 세포가 살해되는 온도로 비단백질성 모이어티를 가열시키는 파장(이것으로 제한되지는 않음)을 포함한다.

[0301] **B. 재조합 방법 및 조성물**

[0302] 항체는 예를 들어 미국 특허 제4,816,567호에 기재된 바대로 재조합 방법 및 조성물을 사용하여 제조될 수 있다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-Jagged 항체를 코딩하는 단리된 핵산이 제공된다. 이러한 핵산은 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 VH를 포함하는 아미노산 서열(예를 들어, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)을 코딩할 수 있다. 추가의 실시형태에서, 이러한 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터(예를 들어, 발현 벡터)가 제공된다. 추가의 실시형태에서, 이러한 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 이러한 일 실시형태에서, 숙주 세포는 (1) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 포함하는 벡터 또는 (2) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 포함하는 제2 벡터를 포함한다(예를 들어, 이

들로 형질전환된다). 일 실시형태에서, 숙주 세포는 진핵세포, 예를 들어 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 림프구성 세포(예를 들어, Y0, NS0, Sp20 세포)이다. 일 실시형태에서, 항체의 발현에 적합한 조건 하에 상기 제공된 항체를 코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계 및 임의로 숙주 세포(또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 항체를 회수하는 단계를 포함하는 항-Jagged 항체를 제조하는 방법이 제공된다.

[0303] 항-Jagged 항체의 재조합 제조를 위해, 예를 들어 상기 기재된 바대로 항체를 코딩하는 핵산은 숙주 세포에서의 추가의 클로닝 및/또는 발현을 위해 단리되고 하나 이상의 벡터로 삽입된다. 이러한 핵산은 (예를 들어, 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용함으로써) 종래의 절차를 이용하여 용이하게 단리되고 서열분석될 수 있다.

[0304] 항체-코딩 벡터의 클로닝 또는 발현에 적합한 숙주 세포는 본 명세서에 기재된 원핵생물 또는 진핵생물 세포를 포함한다. 특히 글라이코실화 및 Fc 이펙터 기능이 필요하지 않을 때, 예를 들어 항체가 박테리아에서 생성될 수 있다. 박테리아에서의 항체 단편 및 폴리펩타이드의 발현에 대해, 예를 들어 미국 특허 제5,648,237호, 제5,789,199호 및 제5,840,523호를 참조한다. (또한 이. 콜라이에서의 항체 단편의 발현을 기술하는 문헌 [Charlton, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254]을 참조한다.) 발현 후, 항체를 가용성 분획 중의 박테리아 세포 페이스트로부터 단리하고 추가로 정제할 수 있다.

[0305] 원핵생물 이외에, 진핵생물 미생물, 예컨대 사상균 또는 효모는 글라이코실화 경로가 "인간화"되어, 부분 또는 완전 인간 글라이코실화 패턴을 갖는 항체를 제조시키는, 진균 및 효모 균주를 포함하는, 항체-코딩 벡터에 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 문헌[Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004) 및 Li et al., *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)]을 참조한다.

[0306] 글라이코실화된 항체의 발현에 적합한 숙주 세포는 또한 다세포 유기체(무척추동물 및 척추동물)로부터 유래된다. 무척추동물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다. 특히 스포도테라 프루지페르다(*Spodoptera frugiperda*) 세포의 형질감염을 위해 곤충 세포와 조합되어 사용될 수 있는 다양한 바콜로바이러스 균주가 확인되었다.

[0307] 식물 세포 배양물을 숙주로서 또한 사용할 수 있다. 예를 들어, (형질전환 식물에서 항체를 제조하기 위한 플란티바디스(PLANTIBODIES)(상표명) 기술을 기재한) 미국 특허 제5,959,177호, 제6,040,498호, 제6,420,548호, 제7,125,978호 및 제6,417,429호를 참조한다.

[0308] 척추동물 세포를 숙주로서 또한 사용할 수 있다. 예를 들어, 현탁액 중에 성장하도록 적합한 포유동물 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 SV40(COS-7)에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주; 인간 배아 신장 세포주(예를 들어, 문헌[Graham et al., *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)]에 기재된 293 또는 293 세포); 베이비 햄스터 신장 세포(BHK); 예를 들어, 문헌[Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)]에 기재된 마우스 세르틀리 세포(TM4 세포); 원숭이 신장 세포(CV1); 아프리카 그린 원숭이 신장 세포(VERO-76); 인간 자궁경부 암종 세포(HELA); 개과 신장 세포(MDCK; 버팔로 랫트 간 세포(BRL 3A); 인간 폐 세포(W138); 인간 간 세포(Hep G2); 마우스 유방 종양(MMT 060562); 예를 들어, 문헌[Mather et al., *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)]에 기재된 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 제조에 적합한 특정한 포유동물 숙주 세포주의 검토를 위해, 예를 들어 문헌[Yazaki and Wu, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)]을 참조한다.

[0309] **C. 검정**

[0310] 본 명세서에 제공된 항-Jagged 항체는 당해 분야에 공지된 다양한 검정에 의해 이의 물리적/화학적 특성 및/또는 생물학적 활성에 대해 확인되거나, 스크리닝되거나, 규명될 수 있다.

[0311] **1. 결합 검정 및 다른 검정**

[0312] 일 양상에서, 본 발명의 항체는 예를 들어 공지된 방법, 예컨대 ELISA, 웨스턴 블롯 등에 의해 이의 항원 결합 활성에 대해 시험된다.

[0313] 다른 양상에서, 인간 또는 쥐과 Jagged1에 대한 결합에 대해 A, A-1, A-2, C, C-1, D, D-1, D-2, D-3, D-4 및 D-5 항체와 경쟁하는 항체를 확인하도록 경쟁 검정을 이용할 수 있다. 인간 또는 쥐과 Jagged2에 대한 결합에

대해 B, B-1, B-2, B-3, C, C-1, D, D-1, D-2, D-3, D-4 및 D-5 항체와 경쟁하는 항체를 확인하도록 경쟁 검정을 이용할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 이러한 경쟁 항체는 A, A-1, A-2, B, B-1, B-2, B-3, C, C-1, D, D-1, D-2, D-3, D-4 또는 D-5에 의해 결합된 동일한 에피토프(예를 들어, 선형 또는 입체형태 에피토프)에 결합한다.

[0314] 항체가 결합하는 에피토프를 맵핑하는 자세한 예시적인 방법은 문헌[Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ)]에 제공된다.

[0315] 예시적인 경쟁 검정에서, Jagged1 또는 Jagged2에 결합하는 제1의 표지된 항체(예를 들어, A, A-1, A-2, B, B-1, B-2, B-3, C, C-1, D, D-1, D-2, D-3, D-4 또는 D-5) 및 Jagged1 또는 Jagged2에 대한 결합에 대해 제1 항체와 경쟁하는 이의 능력에 대해 시험되는 제2의 비표지된 항체를 포함하는 용액 중에 부동화 Jagged1 또는 Jagged2를 항온처리한다. 제2 항체는 하이브리도마 상정액 중에 존재할 수 있다. 대조군으로서, 제2의 비표지된 항체가 아닌 제1의 표지된 항체를 포함하는 용액 중에 부동화 Jagged1 또는 Jagged2를 항온처리한다. Jagged1 또는 Jagged2에 대한 제1 항체의 결합을 허용하는 조건 하에 항온처리한 후, 과량의 비결합 항체를 제거하고 부동화 Jagged1 또는 Jagged2와 관련된 표지의 양을 측정한다. 부동화 Jagged1 또는 Jagged2와 관련된 표지의 양이 대조군 샘플과 비교하여 시험 샘플에서 실질적으로 감소한 경우, 이것은 제2 항체가 Jagged1 또는 Jagged2에 대한 결합에 대해 제1 항체와 경쟁한다는 것을 나타낸다. 문헌[Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)]을 참조한다.

[0316] **2. 활성 검정**

[0317] 일 양상에서, 검정은 생물학적 활성을 갖는 이의 항-Jagged 항체를 확인하기 위해 제공된다. 생물학적 활성은 예를 들어 노치 수용체를 통한 Jagged1 또는 Jagged2 유도 세포 신호전달의 억제, 예컨대 노치1을 통한 Jagged1 유도 신호전달의 억제를 포함할 수 있다. 예시적인 검정은 실시예에 제공된다. 다른 소정의 실시형태에서, 본 발명의 항체는 Jagged1 유도 노치 신호전달에 반응하는 리포터 유전자의 발현을 억제하는 이의 능력에 대해 시험된다. 예시적인 검정은 실시예에 제공된다. 소정의 실시형태에서, 본 발명의 항체는 이러한 생물학적 활성에 대해 시험된다. 생체내 및/또는 실험실내 이러한 생물학적 활성을 갖는 항체가 또한 제공된다.

[0318] **D. 면역접합체**

[0319] 본 발명은 또한 하나 이상의 세포독성제, 예컨대 화학치료제 또는 약물, 성장 억제제, 독소(예를 들어, 단백질 독소, 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소 활성 독소, 또는 이들의 단편) 또는 방사성 동위원소(즉, 방사성접합체)에 접합된 본 명세서의 항-Jagged 항체를 포함하는 면역접합체를 제공한다.

[0320] 일 실시형태에서, 면역접합체는 메이탄시노이드(미국 특허 제5,208,020호, 제5,416,064호 및 유럽 특허 EP 제0 425 235호 B1 참조); 아우리스타틴, 예컨대 모노메틸아우리스타틴 약물 모이어티 DE 및 DF(MMAE 및 MMAF)(미국 특허 제5,635,483호 및 제5,780,588호 및 제7,498,298호 참조); 둘라스타틴; 칼리키아마이신 또는 이들의 유도체(미국 특허 제5,712,374호, 제5,714,586호, 제5,739,116호, 제5,767,285호, 제5,770,701호, 제5,770,710호, 제5,773,001호 및 제5,877,296호; Hinman et al., *Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993); 및 Lode et al., *Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998) 참조); 안트라사이클린, 예컨대 다우노마이신 또는 독소루비신(Kratz et al., *Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006); Jeffrey et al., *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16:358-362 (2006); Torgov et al., *Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005); Nagy et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834 (2000); Dubowchik et al., *Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002); King et al., *J. Med. Chem.* 45:4336-4343 (2002); 및 미국 특허 제6,630,579호 참조); 메토티렉세이트; 빈테신; 탁산, 예컨대 도세탁셀, 파클리탁셀, 라로탁셀, 데세탁셀 및 오르타탁셀; 트리코테센; 및 CC1065(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 하나 이상의 약물에 항체가 접합된 항체-약물 접합체(ADC)이다.

[0321] 다른 실시형태에서, 면역접합체는 효소 활성 독소 또는 이의 단편(디프테리아 A 사슬을 포함하지만, 이것으로 제한되지는 않음), 디프테리아 독소, 외독소 A 사슬(슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 유래), 라이신 A 사슬, 아브린 A 사슬, 모데신 A 사슬, 알파-사르신, 알레우리테스 포르디(*Aleurites fordii*) 단백질, 디안틴(dianthin) 단백질, 피톨라카 아메리카나(*Phytolaca americana*) 단백질(PAPI, PAPII 및 PAP-S), 모모르디카 카란티아(*Momordica charantia*) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스(*sapaonaria officinalis*) 억제제, 겔로닌, 미토겔린, 레스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신 및 트리코테센의 비결합 활성 단편에 접합된 본 명세서에 기재된 항체를 포함한다.

[0322] 다른 실시형태에서, 면역접합체는 방사성접합체(radioconjugate)를 형성하도록 방사성 원자에 접합된 본 명세서에

기재된 항체를 포함한다. 다양한 방사성 동위원소는 방사접합체의 제조를 위해 이용 가능하다. 예는 At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² 및 Lu의 방사성 동위원소를 포함한다. 검출에 방사접합체가 사용될 때, 이것은 신티그래프 연구(scintigraphic study)를 위한 방사성 원자, 예를 들면 tc99m 또는 I123, 또는 핵 자기 공명(NMR) 영상화(또한 자기 공명 영상화(mri)로 공지됨)를 위한 스핀 라벨, 예컨대 요오드-123, 요오드-131, 인듐-111, 불소-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망간 또는 철을 포함할 수 있다.

[0323] 항체 및 세포독성제의 접합체는 다양한 이작용성 단백질 커플링제, 예컨대 N-숙신이미딜-3-(2-피리디다티오)프로피오네이트(SPDP), 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸) 사이클로헥산-1-카복실레이트(SMCC), 이미노티올란(IT), 이미도에스터의 이작용성 유도체(예컨대, 다이메틸 아디피미데이트 HC1), 활성 에스터(예컨대, 다이숙신이미딜 수버레이트), 알데하이드(예컨대, 글루타르알데하이드), 비스-아지도 화합물(예컨대, 비스(p-아지도벤조일) 헥산다이아민), 비스-다이아조늄 유도체(예컨대, 비스-(p-다이아조늄벤조일)-에틸렌다이아민), 다이아이스사이아네이트(예컨대, 툴루엔 2,6-다이아이스사이아네이트) 및 비스-활성 불소 화합물(예컨대, 1,5-다이플루오로-2,4-다이나이트로벤젠)을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들면, 리신 면역독소는 문헌[Vitetta et al., *Science* 238:1098 (1987)]에 기재된 바대로 제조될 수 있다. 탄소-14-표지된 1-아이소티오사이아네이트벤질-3-메틸다이에틸렌 트리아민펜타아세트산(MX-DTPA)은 항체에 대한 방사선헤중의 접합을 위한 예시적인 킬레이트화제이다. WO 94/11026을 참조한다. 링커는 세포에서 세포독성 약물의 방출을 수월하게 하는 "절단 가능한 링커"일 수 있다. 예를 들면, 살 불안정 링커, 펩티다제 민감성 링커, 광 불안정(photolabile) 링커, 다이메틸 링커 또는 다이설파이드 함유 링커(Chari et al., *Cancer Res.* 52:127-131(1992); 미국 특허 제5,208,020호)를 사용할 수 있다.

[0324] 본 명세서의 면역접합체 또는 ADC는, BMPs, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, 설폰-EMCS, 설폰-GMBS, 설폰-KMUS, 설폰-MBS, 설폰-SIAB, 설폰-SMCC 및 설폰-SMPB, 및 SVSB(숙신이미딜-(4-비닐설폰)벤조에이트)(이들로 제한되지는 않음)(상업적으로 구입 가능(예를 들어, 피어스 바이오테크놀로지사(Pierce Biotechnology, Inc.)(미국 일리노이주 록포드)로부터))를 포함하는, 가교결합 시약에 의해 제조된 이러한 접합체를 명확히 고려하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0325] **E. 진단 및 검출을 위한 방법 및 조성물**

[0326] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 임의의 항-Jagged1 항체는 생물학적 샘플에서 Jagged1의 존재를 검출하는 데 유용하다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 임의의 항-Jagged2 항체는 생물학적 샘플에서 Jagged2의 존재를 검출하는 데 유용하다. 본 명세서에 사용되는 용어 "검출하는"은 정량적 또는 정성적 검출을 포괄한다. 소정의 실시형태에서, 생물학적 샘플은 세포 또는 조직, 예컨대 암 조직을 포함한다.

[0327] 일 실시형태에서, 진단 또는 검출의 방법에 사용하기 위한 항-Jagged 항체가 제공된다. 추가의 양상에서, 생물학적 샘플 내에 Jagged1의 존재를 검출하는 방법에 제공된다. 추가의 양상에서, 생물학적 샘플 내에 Jagged2의 존재를 검출하는 방법에 제공된다. 소정의 실시형태에서, 상기 방법은 각각 Jagged1 및 Jagged2에 대한 항-Jagged1 항체 또는 항-Jagged2 항체의 결합을 허용하는 조건 하에 생물학적 샘플을 본 명세서에 기재된 항-Jagged1 항체 또는 항-Jagged2 항체와 접촉시키는 단계 및 항-Jagged1항체와 Jagged1 또는 항-Jagged2 항체와 Jagged2 사이에 복합체가 형성되는지를 검출하는 단계를 포함한다. 이러한 방법은 실험실내 또는 생체내 방법일 수 있다. 일 실시형태에서, 항-Jagged1 항체는 항-Jagged1 항체(여기서, 예를 들어 Jagged1은 환자의 선택을 위한 바이오마커임)에 의한 치료에 적절한 대상체를 선택하도록 사용된다. 일 실시형태에서, 항-Jagged2 항체는 항-Jagged2 항체(여기서, 예를 들어 Jagged2는 환자의 선택을 위한 바이오마커임)에 의한 치료에 적절한 대상체를 선택하도록 사용된다.

[0328] 본 발명의 항체를 사용하여 진단될 수 있는 예시적인 장애는 암, 예를 들어 유방암, 폐암, 뇌암, 자궁경부암, 결장암, 간암, 담도암, 췌장암, 피부암, B 세포 악성종양 및 T 세포 악성종양을 포함한다.

[0329] 소정의 실시형태에서, 표지된 항-Jagged 항체가 제공된다. 표지는 직접적으로 검출되는 표지 또는 모이어티(예컨대, 형광, 발색단, 고전자밀도, 화학발광 및 방사성 표지), 및 예를 들어 효소 반응 또는 분자 상호작용을 통해 간접적으로 검출되는 효소 또는 리간드와 같은 모이어티를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예시적인 표지는 방사성 동위원소 ³²P, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³H 및 ¹³¹I, 형광체, 예컨대 회토류 킬레이트 또는 플루오레세인 및 이들의 유도체, 로다민 및 이의 유도체, 단질, 움벨리페론, 루세리페라제, 예를 들어 반딧불이 루시페라제 및 박테리아 루시페라제(미국 특허 제4,737,456호), 루시페린, 2,3-다이아이드로프탈라진다이온, 서양고추냉이 과산화효소(HRP), 알칼리 포스파타제, β-락토시다제, 글루코아밀라제, 라이소자임, 사카라이드 산화효소, 예를 들어

글루코스 산화효소, 갈락토스 산화효소 및 글루코스-6-포스페이트 탈수소효소, 복소환식 산화효소, 예컨대 유리카제 및 잔틴 산화효소(염료 전구체를 산화시키도록 과산화수소를 사용하는 효소, 예컨대 HRP, 락토펙시다제 또는 마이크로과산화효소와 커플링됨), 바이오틴/아비딘, 스핀 표지, 박테리오파지 표지, 안정한 자유 라디칼 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0330] F. 약제학적 제형

[0331] 본 명세서에 기재된 항-Jagged 항체의 약제학적 제형은 원하는 정도의 순도를 갖는 이러한 항체를 동결건조 제제 또는 수성 용액의 형태로 하나 이상의 임의의 약제학적으로 허용되는 담체(*Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980))와 혼합함으로써 제조된다. 약제학적으로 허용되는 담체는 일반적으로 사용되는 용량 및 농도에서 수혜자에게 비독성이고, 완충제, 예컨대 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제(예컨대, 옥타데실다이메틸벤질 암모늄 클로라이드; 핵사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드; 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 뷰틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레소르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레솔); 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩타이드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로빈; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글라이신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 라이신; 글루코스, 만노스 또는 텍스트린을 포함하는 단탄당, 이탄당 및 다른 탄수화물; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA; 당, 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염 형성 반대 이온, 예컨대 나트륨; 금속 착체(예를 들어, Zn-단백질 착체); 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 폴리에틸렌 글라이콜(PEG)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 명세서의 예시적인 약제학적으로 허용되는 담체는 간질성 약물 분산제, 예컨대 가용성 중성-활성 히알루로니다제 글라이코단백질(sHASEGP), 예를 들어 인간 가용성 PH-20 히알루로니다제 글라이코단백질, 예컨대 rHuPH20(하일레넥스(HYLENEX)(등록상표), 박스터 인터내셔널사(Baxter International, Inc.))를 추가로 포함한다. rHuPH20을 포함하는 특정한 예시적인 sHASEGP 및 사용 방법은 미국 특허 공보 제 2005/0260186호 및 제2006/0104968호에 기재되어 있다. 일 양상에서, sHASEGP는 하나 이상의 추가의 글라이코사미노글라이카나제, 예컨대 콘드로이티나제와 조합된다.

[0332] 예시적인 동결건조 항체 제제는 미국 특허 제6,267,958호에 기재되어 있다. 수성 항체 제제는 미국 특허 제 6,171,586호 및 제W02006/044908호에 기재된 것을 포함하고, 후자의 제제는 히스티딘-아세테이트 완충제를 포함한다.

[0333] 본 명세서의 제제는 또한 치료하고자 하는 특정한 적응증에 필요한 하나 초과활성 성분, 바람직하게는 서로 부정적으로 영향을 미치지 않는 상보적 활성을 갖는 것을 포함할 수 있다. 예를 들면, 세포독성제, 예를 들어 화학치료제를 추가로 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 활성 성분은 의도되는 목적에 효과적인 양으로 조합되어 적절히 존재한다.

[0334] 활성 성분은 예를 들어 코아세르베이션 기법 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어 각각 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메트아실레이트) 마이크로캡슐, 콜로이드성 약물 전달 시스템(예를 들어, 리포솜, 알부민 마이크로구, 마이크로에멀션, 나노입자 및 나노캡슐) 또는 마크로에멀션에서 포획될 수 있다. 이러한 기법은 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 개시되어 있다.

[0335] 서방 방출 제제를 제조할 수 있다. 서방 방출 제제의 적합한 예는 항체를 포함하는 고체 소수성 중합체의, 필름 또는 마이크로캡슐과 같은 성형품 형태인, 반투과성 매트릭스를 포함한다.

[0336] 생체내 투여에 사용하기 위한 제제는 일반적으로 무균이다. 예를 들어, 무균 여과 막을 통해 여과시킴으로써 무균성을 용이하게 성취할 수 있다.

[0337] G. 치료학적 방법 및 조성물

[0338] 본 명세서에 제공된 임의의 항-Jagged 항체는 치료학적 방법에서 사용될 수 있다.

[0339] 일 양상에서, 약제로서 사용하기 위한 항-Jagged 항체가 제공된다. 추가의 양상에서, 비정상 노치 신호전달과 관련된 질환 또는 장애, 예를 들어 암을 치료하는 데 사용하기 위한 항-Jagged1 항체가 제공된다. 소정의 실시 형태에서, 치료 방법에서 사용하기 위한 항-Jagged1 항체가 제공된다. 소정의 실시 형태에서, 본 발명은 유효량의 항-Jagged1 항체를 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항-Jagged1 항체를 제공한다. 이러한 일 실시 형태에서, 상기 방법은 유효량의 적어도 하나의 추가의 치료제, 예를 들어 상기 기재된 치료제를 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 추가의 양상에서, 암을 치료하는 데 사용

하기 위한 항-Jagged2 항체가 제공된다. 소정의 실시형태에서, 치료 방법에서 사용하기 위한 항-Jagged2 항체가 제공된다. 소정의 실시형태에서, 본 발명은 유효량의 항-Jagged2 항체를 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암을 앓는 개체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항-Jagged2 항체를 제공한다. 이러한 일 실시형태에서, 상기 방법은 유효량의 적어도 하나의 추가의 치료제, 예를 들어 상기 기재된 치료제를 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0340] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 폐암 성장을 억제하는 데 사용하기 위한 항-Jagged 항체를 제공한다. 소정의 실시형태에서, 본 발명은 유효량의 항-Jagged1 항체를 개체에 투여하여 폐암 성장을 감소시키는 단계를 포함하는 개체에서 폐암 성장을 감소시키는 방법에서 사용하기 위한 항-Jagged1 항체를 제공한다. 소정의 실시형태에서, 본 발명은 유효량의 항-Jagged2 항체를 개체에 투여하여 폐암 성장을 감소시키는 단계를 포함하는 개체에서 폐암 성장을 감소시키는 방법에서 사용하기 위한 항-Jagged2 항체를 제공한다. 소정의 실시형태에서, 본 발명은 유효량의 항-Jagged1 항체를 개체에 투여하여 유방암 성장을 감소시키는 단계를 포함하는 개체에서 유방암 성장을 감소시키는 방법에서 사용하기 위한 항-Jagged1 항체를 제공한다. 소정의 실시형태에서, 본 발명은 유효량의 항-Jagged2 항체를 개체에 투여하여 유방암 성장을 감소시키는 단계를 포함하는 개체에서 유방암 성장을 감소시키는 방법에서 사용하기 위한 항-Jagged2 항체를 제공한다. 임의의 상기 실시형태에 따른 "개체"는 바람직하게는 인간이다.

[0341] 추가의 양상에서, 본 발명은 약제의 제조 또는 제법에서의 항-Jagged 항체의 용도를 제공한다. 일 실시형태에서, 약제는 비정상 노치 신호전달과 관련된 질환 또는 장애의 치료를 위한 것이다. 일 실시형태에서, 약제는 암의 치료를 위한 것이다. 추가의 실시형태에서, 약제는 유효량의 약제를 암을 앓는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이다. 이러한 일 실시형태에서, 상기 방법은 유효량의 적어도 하나의 추가의 치료제, 하기 기재된 치료제를 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 임의의 상기 실시형태에 따른 "개체"는 인간일 수 있다.

[0342] 추가의 양상에서, 본 발명은 비정상 노치 신호전달과 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 유효량의 항-Jagged 항체를 이러한 질환 또는 장애를 앓는 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 유효량의 항-Jagged1 항체를 암을 앓는 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 일 실시형태에서, 상기 방법은 유효량의 적어도 하나의 추가의 치료제, 하기 기재된 치료제를 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 유효량의 항-Jagged2 항체를 암을 앓는 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 일 실시형태에서, 상기 방법은 유효량의 적어도 하나의 추가의 치료제, 하기 기재된 치료제를 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 임의의 상기 실시형태에 따른 "개체"는 인간일 수 있다.

[0343] 추가의 양상에서, 본 발명은 개체에서 암 세포 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 유효량의 항-Jagged1 항체 또는 항-Jagged2 항체를 개체에 투여하여 암 세포 성장을 억제하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, "개체"는 인간이다.

[0344] 추가의 양상에서, 본 발명은 예를 들어 임의의 상기 치료학적 방법에서 사용하기 위한, 본 명세서에 제공된 임의의 항-Jagged 항체를 포함하는 억제학적 제형을 제공한다. 일 실시형태에서, 억제학적 제형은 본 명세서에 제공된 임의의 항-Jagged 항체 및 억제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 다른 실시형태에서, 억제학적 제형은 본 명세서에 제공된 임의의 항-Jagged 항체 및 예를 들어 하기 기재된 적어도 하나의 추가의 치료제를 포함한다.

[0345] 본 발명의 항체는 치료에서 단독으로 또는 다른 물질과 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항체는 적어도 하나의 추가의 치료제와 동시투여될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 세포독성제이다. 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 항체이다.

[0346] 상기 기재된 이러한 병용 치료는 병용 투여(이 경우, 2종 이상의 치료제가 동일한 또는 별개의 제제 중에 포함됨) 및 별개 투여(이 경우, 본 발명의 항체의 투여는 추가의 치료제 및/또는 치료제들의 투여 전에, 동시에 및/또는 후에 발생할 수 있음)를 포함한다. 일 실시형태에서, 항-Jagged 항체의 투여 및 추가의 치료제의 투여는 서로 약 1달 내에 또는 약 1주, 2주, 또는 3주 내에 또는 약 1일, 2일, 3일, 4일, 5일 또는 6일 내에 발생한다. 본 발명의 항체는 또한 방사선 치료와 함께 사용될 수 있다.

[0347] 본 발명의 항체(및 임의의 추가의 치료제)는 비경구, 폐내 및 비강내 및, 국소 치료가 바람직한 경우, 병변내 투여를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 점적 주사는 근육내, 정맥내, 동맥내, 복

강내 또는 피하 투여를 포함한다. 부분적으로 투여가 일시적인지 만성인지에 따라 투약은 임의의 적합한 경로, 예를 들어 정맥내 또는 피하 주사와 같은 주사에 의할 수 있다. 다양한 시점에 걸친 일회 또는 다회 투여, 볼루스 투여 및 펄스 점적 주사(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 다양한 투약 스케줄이 본 명세서에 고려된다.

[0348] 본 발명의 항체는 우수 의학 실행에 일치하는 방식으로 제제화되고 투약되고 투여될 것이다. 이 문맥에서 고려하기 위한 인자는 치료하고자 하는 특정 장애, 치료하고자 하는 특정 포유동물, 개체 환자의 임상 병증, 장애의 원인, 물질의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄 및 수련의에게 공지된 다른 인자를 포함한다. 항체는 해당 장애를 예방하거나 치료하기 위해 동시에 하나 이상의 물질과 임의로 제제화되지만, 반드시 그럴 필요는 없다. 유효량의 이러한 다른 물질은 제제 중에 존재하는 항체의 양, 장애 또는 치료의 유형 및 상기 기재된 다른 인자에 따라 달라진다. 이는 일반적으로 동일한 용량으로 본 명세서에 기재된 투여 경로에 의해 또는 본 명세서에 기재된 용량의 약 1 내지 99% 또는 적절한 것으로 경험적으로/임상적으로 결정된 임의의 용량으로 임의의 경로에 의해 사용된다.

[0349] 질환의 예방 또는 치료를 위해, (단독으로 또는 하나 이상의 다른 추가의 치료제와 조합되어 사용될 때) 본 발명의 항체의 적절한 용량은 치료하고자 하는 질환의 유형, 항체의 유형, 질환의 중증도 및 과정, 항체가 예방학적 또는 치료학적 목적을 위해 투여되는지의 여부, 이전의 치료, 환자의 임상 병력 및 항체에 대한 반응 및 주치의의 결정에 따라 달라질 것이다. 항체는 1회 또는 일련의 치료에 걸쳐 환자에 적합하게 투여된다. 질환의 유형 및 중증도에 따라, 약 1 μ g/kg 내지 15mg/kg(예를 들어, 0.1mg/kg 내지 10mg/kg)의 항체는 예를 들어 하나 이상의 별개 투여 또는 연속 점적 주사에 의해 환자에 대한 투여를 위한 초기 후보 용량일 수 있다. 하나의 통상적인 1일 용량은 상기 언급된 인자에 따라 약 1 μ g/kg 내지 100mg/kg 이상 범위일 수 있다. 몇일 또는 더 긴 기간 동안의 반복 투여의 경우, 병증에 따라, 질환 증상의 원하는 억제가 발생할 때까지 치료는 일반적으로 지속될 것이다. 항체의 하나의 예시적인 용량은 약 0.05mg/kg 내지 약 10mg/kg 범위일 것이다. 따라서, 약 0.5mg/kg, 2.0mg/kg, 4.0mg/kg 또는 10mg/kg의 하나 이상의 용량(또는 임의의 이들의 조합)은 환자에게 투여될 수 있다. 이러한 용량은 간헐적으로, 예를 들어 매주 또는 3주마다 (예를 들어, 환자가 약 2 내지 약 20 또는 예를 들어 약 6 용량의 항체를 받도록) 투여될 수 있다. 초기 더 높은 로딩 용량, 이어서 하나 이상의 더 낮은 용량이 투여될 수 있다. 예시적인 투약 섭생은 약 4mg/kg의 초기 로딩 용량, 이어서 주마다의 약 2mg/kg의 항체의 유지 용량을 투여하는 것을 포함한다. 그러나, 다른 용량 섭생이 유용할 수 있다. 종래의 기법 및 검정에 의해 이 치료 과정은 용이하게 모니터링된다.

[0350] 항-Jagged 항체 대신에 또는 이것 이외에 본 발명의 면역접합체를 사용하여 임의의 상기 제제 또는 치료학적 방법을 수행할 수 있는 것으로 이해된다.

[0351] **H. 제조 물품**

[0352] 본 발명의 다른 양상에서, 상기 기재된 장애의 치료, 예방 및/또는 진단에 유용한 물질을 포함하는 제조 물품이 제공된다. 제조 물품은 용기 및 용기 위의 또는 이와 관련된 표지 또는 패키지 인서트를 포함한다. 적합한 용기는 예를 들어 병, 바이알, 주사기, IV 용액 백 등을 포함한다. 용기는 다양한 물질, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다. 용기는 그 자체의 조성물, 또는 병증의 치료, 예방 및/또는 진단에 효과적인 다른 조성물과 조합된 조성물을 보유하고, 무균 접근 포트를 가질 수 있다(예를 들어, 용기는 피하 주사침이 관통할 수 있는 마개를 갖는 바이알 또는 정맥내 용액 백일 수 있음). 조성물 내의 적어도 하나의 활성제는 본 발명의 항체이다. 표지 또는 패키지 인서트는 조성물이 선택 병증의 치료를 위해 사용된다는 것을 나타낸다. 게다가, 제조 물품은 (a) 본 발명의 항체를 포함하는 조성물이 내부에 포함된 제1 용기; 및 (b) 추가의 세포독성 또는 그 외 치료제를 포함하는 조성물이 내부에 포함된 제2 용기를 포함할 수 있다. 본 발명의 이 실시형태의 제조 물품은 조성물이 특정한 병증을 치료하기 위해 사용될 수 있다는 것을 나타내는 패키지 인서트를 추가로 포함할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 제조 물품은 약제학적으로 허용되는 완충제, 예컨대 정균 주사용수(BWFI), 인산염 완충 식염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제2(또는 제3) 용기를 추가로 포함할 수 있다. 이것은 다른 완충제, 희석제, 필터, 침 및 주사기를 포함하는 상업용 및 사용자 견지로부터 바람직한 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0353] 임의의 상기 제조 물품은 항-Jagged 항체 대신에 또는 이것 이외에 본 발명의 면역접합체를 포함할 수 있는 것으로 이해된다.

[0354] **III. 실시예**

[0355] 하기는 본 발명의 방법 및 조성물의 예이다. 상기 제공된 일반 설명을 고려하여, 다양한 다른 실시형태를 실행

할 수 있는 것으로 이해된다.

[0356] 실시예 1. 항-Jagged 항체의 생성.

[0357] a. 항-Jagged1/2 항체를 확인하기 위한 라이브러리 분류 및 스크리닝

[0358] 인간 IgG 레퍼토리의 천연 다양성을 모방하는 선택된 상보성 결정 구역에서의 합성 다양성을 갖는 인간 파지 항체 라이브러리는 M13 박테리오파지 입자의 표면에 디스플레이된 Fab 단편을 패닝하도록 사용되었다. 인간 Jag1-DSL-EGF1-4(서열 번호 6) 또는 인간 Jag2-DSL-EGF1-4(서열 번호 8)는 라이브러리 분류를 위한 항원으로서 사용되었다. Nunc 96웰 맥시소프(Maxisorp) 면역플레이트를 표적 항원(10 μ g/ml)으로 4 $^{\circ}$ C에서 밤새 코팅하고, 파지 차단 완충제 PBST(인산염 완충 식염수(PBS) 및 1%(w/v)의 소 혈청 알부민(BSA) 및 0.05%(v/v)의 트윈(tween)-20)로 실온에서 1시간 동안 차단하였다. 항체 파지 라이브러리 VH(예를 들어, 문헌[Lee et al., J. Immunol. Meth. 284:119-132 (2004)] 참조) 및 VH/VL(예를 들어, 문헌[Liang et al., JMB. 366: 815-829 (2007)] 참조)을 항원 플레이트에 별도로 첨가하고, 실온에서 밤새 항온처리하였다. 다음날, 항원 코팅된 플레이트를 PBT(PBS와 함께 0.05%의 트윈-20)로 10회 세척하고, 결합 파지를 30분 동안 50mM HCl 및 500mM NaCl로 용출시키고, 동일 용적의 1M 트리스(Tris) 염기(pH 7.5)로 중화시켰다. 회수된 파지를 이. 콜라이 XL-1 블루 세포(Blue cel 1)에서 증폭시켰다. 후속 선택 실험 동안, 항체 파지와 항원 코팅된 플레이트와의 항온처리는 2-3시간으로 감소하였고, 플레이트 세척의 가혹정도(stringency)는 점차 증가하였다.

[0359] 4회 패닝 후에, 상당한 농축이 관찰되었다. 96개의 클론이 인간 Jagged1 또는 Jagged2에 특이적으로 결합하는지를 결정하기 위해 이들을 각각 VH 및 VH/VL 라이브러리 분류로부터 선별하였다. 이 클론의 가변 구역은 독특한 서열 클론을 확인하도록 PCR 서열분석되었다. 스팟 경쟁 ELISA를 이용하여 파지 항체의 친화도를 순위 매겼다. 경쟁적 파지 결합 ELISA를 이용하여 파지 항체 IC50 값을 추가로 결정하였다. 인간 Jagged1(그리고 Jagged2에는 그렇지 않음), Jagged2(그리고 Jagged1에는 그렇지 않음) 또는 Jagged1 및 Jagged2 둘 다에 특이적으로 결합하는 독특한 파지 항체를 실험실내 세포 검정에서 평가하기 위해 선택하고 전장 IgG로 재포맷하였다.

[0360] 각각 인간 카파 불변 도메인을 포함하는 pRK 포유동물 세포 발현 벡터(pRK.LPG3.인간카파) 및 전장 인간 IgG1 불변 도메인을 코딩하는 발현 벡터(pRK.LPG4.인간HC)로 각각의 클론의 V_L 및 V_H 구역을 클로닝함으로써 관심 있는 클론을 IgG로 재포맷하였다(Shields et al., J Biol Chem 2000; 276: 6591-6604). 이후, 항체는 포유동물 CHO 세포에서 일시적으로 발현되고 단백질 A 칼럼에서 정제되었다.

[0361] b. V_H 또는 V_HV_L 라이브러리로부터 유래된 친화도 개선을 위한 라이브러리의 작제

[0362] 파지미드 pV0350-2b(Lee et al., J. Mol. Biol 340, 1073-1093 (2004), 모든 CDR-L3 위치에서 중지 코돈(TAA)을 포함하고 M13 박테리오파지의 표면에 1가 Fab를 디스플레이함)로부터 유래된 파지미드 pW0703은 친화도 성숙을 위해 V_H 라이브러리로부터 관심 있는 클론의 중쇄 가변 도메인(V_H)을 그래프팅하기 위한 라이브러리 주형으로서 작용하였다. 친화도 성숙에 하드 및 소프트 무작위화 전략 둘 다를 이용하였다. 하드 무작위화의 경우, 천연 인간 항체를 모방하도록 선택된 아미노산을 사용하여 3개의 경쇄 CDR의 선택된 부분을 갖는 하나의 경쇄 라이브러리를 무작위화하고, 설계된 DNA 축퇴성은 문헌[Lee et al. (J. Mol. Biol 340, 1073-1093 (2004))]에 기재되어 있다. 선택된 위치에서 대략 50%의 돌연변이율을 도입한 소프트 무작위화 조건을 성취하기 위해, 야생형 뉴클레오타이드를 선호하는 염기의 70-10-10-10 혼합물로 돌연변이유발 DNA를 합성하였다(Gallop et al., Journal of Medicinal Chemistry 37:1233-1251 (1994)). 소프트 무작위화의 경우, CDR-L3의 91-96번, CDR-H1의 30-33번, 35번, CDR-H2의 50번, 52번, 53-54번 및 56번, CDR-H3의 95-98번 위치의 잔기를 표적화하고; H1/L3, H2/L3 및 H3/L3의 CDR 루프의 3개의 상이한 조합이 무작위에 선택되었다.

[0363] V_HV_L 라이브러리로부터 생긴 클론의 경우, 각각의 CDR 내에 4개의 중지 코돈(TAA)을 포함하고 M13 박테리오파지의 표면에 1가 Fab를 디스플레이하는 파지미드는 개별적으로 생성되고, 친화도 성숙 라이브러리의 작제를 위한 쿤켈(kunkel) 돌연변이유발의 주형으로서 작용한다. CDR-L3의 다양성이 나이트 라이브러리에 이루어지면서, V_HV_L 라이브러리로부터 유래된 클론에 오직 소프트 무작위화 전략을 이용하였다. 소프트 무작위화 조건을 성취하기 위해, CDR-L1의 28-31번, CDR-L2의 50번, 53-55번, CDR-L3의 91-96번, CDR-H1의 30-35번, CDR-H2의 50-56번, CDR-H3의 95-100번 위치의 잔기를 표적화하고; H1/L3*, H2/L3* 및 H3/L3* 및 L1/L2/L3*(여기서, *는 주형에서 중지 코돈의 위치를 나타냄)의 CDR 루프의 4개의 상이한 조합이 무작위에 선택되었다.

[0364] c. 친화도 개선을 생성하기 위한 파지 분류 전략

[0365] 친화도 개선 선택을 위해, 제한 시약 조건 하에 Jag1 또는 Jag2 항원을 처음에 바이오티닐화하였다. 파지 라이브러리를 엄격도를 증가시키면서 1회의 플레이트 분류 및 5회의 용액 분류로 처리하였다. 제1회의 플레이트 분류의 경우, 10 μ g/ml의 항원을 처음에 맥시소프 플레이트에 코팅하고 차단 완충제(PBS 중의 1%의 BSA 및 0.05%의 트윈 20)로 예비 차단하였다. 파지 유입의 차단 완충제 중의 3 O.D./ml를 항원 플레이트에 3시간 동안 항온처리하였다. 웰을 PBS-0.05%의 트윈 20으로 10회 세척하였다. 결합 파지를 30분 동안 150 μ l/웰의 50mM HCl, 500mM KCl로 용출시키고, 이후 50 μ l/웰의 1M 트리스(pH 8)로 중화시키고 적정하고 다음 실행을 위해 증식시켰다. 후속 실행의 경우, 파지 라이브러리의 패닝을 용액상 중에 수행하고, 여기서 파지 라이브러리를 1% 슈퍼블록(Pierce Biotechnology) 및 0.05%의 트윈 20을 포함하는 100 μ l의 완충제 중에 100nM 바이오티닐화 표적 단백질(농도는 모 클론 파지 IC50 값에 기초함)과 실온에서 2시간 동안 항온처리하였다. 혼합물을 1% 슈퍼블록으로 10배 추가로 희석하고, 100 μ l/웰을 온화하게 진탕시키면서 뉴트라비딘 코팅 웰(10 μ g/ml)에 실온에서 30분 동안 적용하였다. 배경 결합을 결정하기 위해, 파지를 포함하는 대조군 웰을 뉴트라비딘 코팅 플레이트에 포획하였다. 이후, 결합 파지를 세척하고 용출시키고 제1 회차에 기재된 바대로 증식시켰다. 선택 엄격도를 증가시키면서 함께 5회 초과 회차의 용액 분류를 수행하였다. 실온에서 더 약한 결합제와 경쟁하기 위해, 처음의 몇 회차는 바이오티닐화 표적 단백질 농도를 100nM으로부터 0.1nM으로 감소시킴으로써 결합 속도 선택을 위한 것이고, 마지막 2회차는 초과량의 비바이오티닐화 표적 단백질(300 내지 1000배 초과)을 첨가함으로써 분해 속도 선택을 위한 것이다.

[0366] d. 고속 친화도 스크리닝 ELISA(단일 스팟 경쟁)

[0367] 6회차 스크리닝으로부터 콜로니를 선별하였다. 96웰 플레이트(팔콘(Falcon))에서 콜로니를 50 μ g/ml의 카르베니실린 및 1x10¹⁰/ml의 M13K07을 갖는 150 μ l/웰의 2YT 배지에서 37 $^{\circ}$ C에서 밤새 성장시켰다. 동일한 플레이트로부터, 대조군으로서 XL-1 감염된 모 파지의 콜로니를 선별하였다. 96웰 Nunc 맥시소프 플레이트를 4 $^{\circ}$ C에서 밤새 PBS 중의 100 μ l/웰의 Jag1 또는 Jag2(0.5 μ g/ml)로 코팅하였다. 플레이트를 PBS 20 중의 150 μ l의 1%의 BSA 및 0.05%의 트윈 20으로 1시간 동안 차단하였다.

[0368] 35 μ l의 파지 상청액을 ELISA(효소 연결 면역흡착 검정)에서 5nM의 Jag1 또는 Jag2와 같이 또는 이것 없이 75 μ l의 완충제(0.5%의 BSA, 0.05%의 트윈 20을 갖는 PBS)로 희석하고, F 플레이트(NUNC)에서 실온에서 1시간 동안 항온처리하였다. 95 μ l의 혼합물을 항원 코팅된 플레이트에 나란히 옮겼다. 플레이트를 15분 동안 온화하게 진탕시키고 PBS-0.05%의 트윈 20으로 10회 세척하였다. ELISA 완충제(1:2500) 중에 겨자무과산화효소(HRP) 접합된 항-M13 항체를 첨가함으로써 결합을 정량화하고 실온에서 30분 동안 항온처리하였다. 플레이트를 PBS-0.05%의 트윈 20으로 10회 세척하였다. 다음에, 100 μ l/웰의 과산화효소 기질을 웰에 첨가하고 실온에서 5분 동안 항온처리하였다. 100 μ l의 0.1M 인산(H₃PO₄)을 각각의 웰에 첨가함으로써 반응을 중지시키고, 실온에서 5분 동안 항온처리되게 하였다. 450nm에서 표준 ELISA 플레이트 판독기를 사용하여 각각의 웰에서의 황색 색상의 O.D.(광학 밀도)를 결정하였다. 모 파지의 웰의 OD_{450nm} 감소율(%)(100%)과 비교하여, 서열 분석에 50%보다 낮은 OD_{450nm} 감소율(%)을 갖는 클론을 선별하였다. 각각의 모 클론에 대해 비교하여 Jag1 또는 Jag2에 대해 결합 친화도(파지 IC50)를 결정하기 위해 파지 제조에 독특한 클론을 선택하였다. 이후, 항체 제조 및 추가로 비아코어 결합 동역학 분석 및 다른 실험실내 또는 생체내 검정을 위해 대부분의 친화도 개선된 항체를 인간 IgG1로 재포맷하였다.

[0369] 실시예 2. Jagged1 또는 Jagged2 항원에 대해 생성된 항체의 특이적 결합.

[0370] 표준 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA)을 이용하여 재조합 정제된 노치 리간드 인간 Jagged1(hJag-1), 인간 Jagged2(hJag-2), 쥐과 Jagged2(mJag-2), 인간 델타 유사 1(hDLL1), 쥐과 델타 유사 1(mDLL1) 및 인간 델타 유사 4(hDLL4)에 대한 결합에 대해 항체 D-1(도 10a, 왼쪽 패널) 및 C-1(도 10a, 오른쪽 패널)을 시험하였다. 인간 Jagged1, 인간 및 쥐과 Jagged2, 인간 및 쥐과 델타 유사 1(DLL-1)을 포함하는, PBS(pH 7.4) 중의 1 μ g/ml의 노치 리간드 단백질을 40 $^{\circ}$ C에서 밤새 ELISA 플레이트(Nunc 맥시소프)에 코팅하였다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 PBS(피어스) 중의 카세인(Casein) 차단제로 차단하였다. PBST 완충제(0.5%(w/v)의 BSA를 갖는 PBT 완충제(PBS + 0.05%(v/v)의 트윈 20)) 중의 항-Jagged1/2 IgG의 연속 3배 희석액을 플레이트에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 항온처리하였다. 이후, 플레이트를 PBST로 세척하고, 결합 항체를 과산화효소 접합된 염소 항-인간 Fab 특이적 IgG(Sigma)로 검출하였다. TMB 기질(3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘)을 사용하고, 표준 ELISA 플레이트 판독기를 사용하여 650nm에서의 흡광도를 판독하였다. 칼레이다그래프(KaleidaGraph)(시너지 소프트웨어(Synergy Software))를 사용하여 IgG의 농도에 대해 흡광도를 작도하였다. 도 10a는 결과(y축의 OD₄₅₀은 결합의 정도를 나타냄)를 나타낸다. 실시예 1에 기재된 1회차의 항체 스크리닝에서 얻은 항체는 오직 Jagged1 또는 오

직 Jagged2를 선택적으로 인식하지 않았다. D-1은 인간 및 마우스 Jagged1 및 인간 및 쥐과 Jagged2에 결합하였다(도 10a, 왼쪽 패널 및 데이터 비도시). C-1은 인간 및 쥐과 Jagged1, 인간 및 쥐과 Jagged2 및 인간 및 쥐과 델타 유사 1에 결합하였다(도 10a, 오른쪽 패널 및 데이터 비도시). 항체는 인간 델타 유사 4에 결합하지 않았다.

[0371] 추가의 스크리닝 실험은 ELISA에 의해 결정된 바대로 Jagged 패밀리 구성원 중 오직 하나에 특이적인 항체를 확인하였다. 항체 A는 Jagged2가 아닌 인간 및 쥐과 Jagged1에 결합하였다(도 10b). 반대로, 항체 B는 Jagged1이 아닌 인간 및 쥐과 Jagged2에 결합하였다(도 10b). C-1은 Jagged1 및 Jagged2 둘 다에 결합하기 위한 대조군으로서 작용하였다.

[0372] 실시예 3. 항체 결합 친화도 및 에피토프 맵핑

[0373] 비아코어(상표명) 3000 기기를 사용하여 표면 플라즈몬 공명(SRP)에 의해 항-Jagged1/2 과지 항체의 결합 친화도를 측정하였다. CM5 센서 칩에 코팅된 마우스 항-인간 IgG에 항-Jagged1/2 과지 인간 IgG를 포획하여 대략 150 반응 단위(RU)를 성취하였다. 동역학 측정을 위해, 인간 또는 마우스 Jag1/2 DSL_EGF1-4의 2배 연속 희석액(1.95nM 내지 250nM)을 30ml/분의 유속으로 25°C에서 PBT 완충제(0.05%의 트윈 20을 갖는 PBS) 중에 주사하였다. 단순한 일대일 랑뮤어 결합 모델(Langmuir binding model)(BIAcore Evaluation Software version 3.2)을 이용하여 결합 속도(k_{on}) 및 분해 속도(k_{off})를 계산하였다. k_{off}/k_{on} 비로서 평형 분해 상수(K_d)를 계산하였다.

[0374] 도 11은 정제된 인간 Jagged1, 인간 Jagged2 및 마우스 Jagged2에 대한 항체 A, A-1, A-2, B, B-1, B-2, B-3, B-4, C, C-1, D, D-1 및 D-2 결합에 대한 결합 상수를 요약한 것이다. 모 항체 A는 인간 및 쥐과 Jagged1에 특이적으로 결합하였다(도 11 및 데이터 비도시). 친화도 성숙 항체 A-1 및 A-2는 고친화도로 인간 및 쥐과 Jagged1 둘 다에 결합하였다(도 11). 항체 A, A-1 및 A-2는 인간 또는 쥐과 Jagged2에 결합하지 않았다(도 11). 반대로, 항체 B, B-1, B-2, B-3 또는 B-4는 인간 또는 쥐과 Jagged1에 결합하지 않았다. 친화도 성숙 항체 B-1, B-2, B-3 또는 B-4는 인간 및 마우스 Jagged2에 특이적으로 결합하였다(도 11 및 데이터 비도시). 항체 C, C-1, D, D-1, D-2, D-3, D-4 및 D-5는 인간 및 쥐과 Jagged1 및 Jagged2 둘 다에 결합하였다(도 11). Jagged1과 관련하여, ELISA 교차 차단 실험을 이용하여 항체 C, C-1, D, D-1, D-2, D-3, D-4 및 D-5의 결합을 Jagged1의 DSL-EGF1-4 단편에 맵핑하였다.

[0375] 실시예 4. 항-Jagged 길항제 항체는 실험실내 Jagged1 유도 신호전달을 억제한다.

[0376] 항-Jagged 항체가 Jagged 유도 노치 신호전달의 길항제로서 작용할 수 있는지를 결정하기 위해, 문헌[Wu et al., *Nature* 464, 1052-1057 (2010년 4월 15일)]에 기재된 바대로 동시배양 실험을 수행하였다. Jagged1을 발현하도록 조작된 NIH-3T3 세포를, 노치 리간드로서, 노치1을 안정하게 발현하고 노치 반응성 TP-1(12X CSL) 반딧불이 루시퍼라제 리포터 및 구성적으로 발현된 레닐라 루시퍼라제 리포터(pRL-CMV, Promega)를 발현하도록 일시적으로 형질감염된 NIH 3T3 세포와 동시배양하였다. 강한 노치 리포터 신호(반딧불이 루시퍼라제)가 동시배양물에서 관찰되었다(도 12, J1 유도 양성 대조군). γ -분비효소 억제제가 동시배양물에 첨가될 때 리포터 발현은 배경 수준으로 감소하였고(도 12, 화합물 E+), 이는 리포터 작제물의 노치 의존적 발현을 나타낸다.

[0377] 증가하는 양(0.4-50 μ g/ml)의 항-Jagged 항체 C 또는 D의 첨가는 리포터 발현의 용량 의존적 억제를 발생시켰다(도 12, C 및 D를 J1 유도 양성 대조군에 비교한다). 반대로, Jagged 또는 노치를 인식하지 않는 동형 대조군 항체는 리포터 유전자 발현을 상당히 감소시키지 않았다(도 12, Ab 동형 대조군). 종합하면, 이 결과는 항체 C 및 D가 길항제로서 작용한다는, 즉 용량 의존적 방식으로 노치 수용체 노치1을 통해 Jagged1 매개 신호전달을 억제한다는 것을 나타낸다.

[0378] Jagged1 매개 노치 신호전달을 억제하는 이의 능력에 대해 상기 기재된 동시배양 검정에서 시험된 친화도 성숙 항체로 유사한 결과를 얻었다. 각각의 모 항체 C 및 D로서, 친화도 성숙 항체 C-1, D-1, D-2, D-3, D-4 및 D-5는 용량 의존적 방식으로 Jagged1 매개 Notch 신호전달을 억제하는 반면, 동형 대조군에 억제가 관찰되지 않았다(도 13a).

[0379] 실시예 5. 항-Jagged 길항제 항체는 실험실내 Jagged1 유도 신호전달을 억제한다

[0380] 항체 C 및 D 및 이의 각각의 친화도 성숙 후손은 인간 및 쥐과 Jagged1 및 인간 및 쥐과 Jagged2 둘 다에 결합하였다(예를 들어, 도 10a). 오직 Jagged1 또는 오직 Jagged2에 특이적인 항체가 각각 Jagged1 및/또는 2-유도 노치 신호전달을 선택적으로 억제할 수 있는지를 결정하기 위해, 실시예 4에 기재된 동시배양 실험을 Jagged1 특이적 항체 A-2 또는 Jagged2 특이적 항체 B-3으로 반복하였다. 신호전달을 Jagged1(도 13b, 어두운 회색

칼럼) 또는 Jagged2(도 13b, 밝은 회색 칼럼)로 유도하고, 0.016-50 μ g/ml의 농도의 항체를 사용하여 실시예 4에 기재된 바대로 억제율을 결정하였다. 대조군은 리간드로 자극되지 않고 항체로 처리되지 않은 배양물(도 1b3, 비처리), 리간드로 자극되지 않은 배양물(도 13b, 자극 또는 3T3P 무), 5-10 μ g/ml의 동형 대조군 항체로 처리된 배양물(도 13b, agD 또는 gD), 리간드로 자극되지만 항체로 처리되지 않은 배양물(Stim/AB 무 또는 Ab 무), 5 μ M의 감마-분비효소 억제제 DAPT로 처리된 배양물 또는 DMSO의 DAPT 비히클 대조군을 포함하였다.

[0381] 항체 A-2는 용량 의존적 방식으로 Jagged1 유도 신호전달을 억제하지만, Jagged2 유도 신호전달을 억제하지 않았다(도 13b, 상부 왼쪽 패널). A-2에 대한 IC₅₀은 Jagged1 억제의 경우 2 내지 10 μ g/ml인 반면, 심지어 50 μ g/ml의 최고 농도에서도 Jagged2 억제가 거의 또는 아예 관찰되지 않았다. 결과는 항체 A-2가 Jagged1 선택적 길항제라는, 즉 항체 A-2가 Jagged1 매개 신호전달을 억제하지만, Jagged2 매개 신호전달을 억제하지 않는다는 것을 나타낸다. 반대로, 항체 B-3은 시험된 최저 농도에서 Jagged2 유도 신호전달을 강력히 억제하지만, 시험된 최고 농도에서 Jagged1 유도 신호전달을 억제하지 않아서, Jagged1 선택적 길항제로서 B-3을 확립하였다(하부 왼쪽 패널). 항체 C-1은 용량 의존적 방식으로 Jagged1 및 Jagged2 유발 신호전달 둘 다를 억제하였다(상부 오른쪽 패널). 종합하면, 결과는 A-2 및 B-3이 각각 Jagged1 및 Jagged2 선택적 억제제로서 작용하는 반면, C-1이 Jagged1 및 Jagged2 둘 다의 억제제로서 작용한다는 것을 나타낸다.

[0382] 실시예 6. 체중에 대한 항-Jagged 항체 처리의 효과

[0383] 상기 기재된 바대로, 감마-분비효소 억제제 및 다수의 노치 수용체의 다른 억제제는 임상 투여에 바람직하지 않은 체중 감소 및 장 배상세포 화생을 발생시킨다. 본 명세서에 기재된 항체가 체중 및 장 건강에 어떻게 영향을 미치는지를 결정하기 위해, 마우스에 1주 2회 항-Jagged1/2 항체 C-1(마우스 체중 1kg당 5-10mg(mpk)의 항체), 항-Jagged1 항체 A-2(5-20mpk), 항-Jagged2 항체 B-3(5-20mpk), 항체 A-2와 B-3(각각 5mpk) 또는 동형 대조군 항-gD 항체(20mpk)를 투약하였다. 동형 대조군 항체를 또한 사용하여 각각의 투약의 전체 항체 농도가 20mpk가 되게 하였다. 각각의 마우스의 전체 체중을 제1 항체 투여 전에 결정하고 연구 12일까지 모니터링하였다. 평균 체중 변화가 도 14에 도시되어 있고, 이 도면은 시작 체중의 백분율로서 그래프 표시되어 있다. 항-Jagged1/2 항체 C-1, 또는 Jagged1 특이적 항체 A-2와 Jagged2 특이적 항체 B-3의 조합을 사용하는 Jagged1 및 Jagged2의 이중 억제는 신속하고 실질적인 체중 감소를 발생시켰다(도 14a). 4일째에, 항-Jagged1/2 항체 C-1을 받은 몇몇 마우스는 체중이 5% 넘게 감소하였고, 7일째에 거의 8-10%의 체중 감소로 진행되었다(도 14a). A-2 및 B-3 둘 다를 받은 마우스는 또한 11일째에 몇몇 경우에는 17%까지 신속히 체중이 감소하였다(도 14a). 반대로, Jagged1 특이적 또는 Jagged2 특이적 항체 단독의 것은 5 또는 20mpk에서 연구 과정에 걸쳐 체중이 감소하였다(도 14a). 항-Jagged1 항체와 항-Jagged2 항체의 조합에 의한 치료는 음식 섭취가 감소하였고(도 14b)(관찰된 체중 감소(도 14a)와 상관됨), 음식 섭취 감소가 부분적으로 또는 전적으로 상관된 체중 감소의 원인일 수 있다는 것을 제시한다.

[0384] 실시예 7. 항-Jagged 항체 처리 이후의 장 조직학.

[0385] 예를 들어 감마-분비효소 억제제에 의한 판-노치 억제, 및 노치1과 노치2 또는 D111과 D114의 조합 억제(문헌 [Wu et al., Nature 2010; Pellegrinet et al., Gastroenterology, 2011] 참조)는 마우스에서 배상세포 화생을 발생시키고, 이 화생은 관찰된 체중 감소의 원인이 되는 것으로 가정되었다.

[0386] 실시예 6에서 관찰된 Jagged1 및 Jagged2의 조합 억제 후 신속한 체중 감소가 배상세포 화생과 유사하게 연관되는지를 결정하기 위해, 실시예 6에 기재된 바대로 처리된 마우스의 장 샘플을 단리하고 조사하였다. 장을 헤마톡실린 및 에오신(도 15a, 도 15b 및 도 15c) 또는 분비 배상세포의 마커인 점액질의 경우 알시안 블루(도 15a, 알시안 블루)로 염색하였다. 파네스(Paneth) 세포의 마커인 라이소자임의 발현에 대해 또는 증식 마커 Ki-67에 대해 면역조직화학에 의해 몇몇 샘플을 분석하였다(도 15b). 대조군 항체 또는 항-Jagged1/2 항체 C-1로 처리된 마우스의 장 절편에서 조직학 또는 마커 발현 사이의 명확한 차이가 관찰되지 않았다. 이 결과는 Jagged1 및 2 둘 다의 억제 후 관찰된 체중 감소가 배상세포 화생의 원인일 수 없다는 것을 제시한다. 더구나, 이 결과는 노치 억제제에 의한 처리 후 체중 감소에 대한 신규한 기전을 밝히고, 이는 배상세포 화생이 판-노치 억제제에 의한 처리 후 체중 감소를 설명하기에 충분하지 않을 수 있다는 것을 나타낸다.

[0387] 실시예 8. 항-Jagged1 길항제 항체는 생체내 인간 폐암 세포 성장을 억제한다. 할란(Harlan) 무흉선 누드 마우스에 인간 비소세포 폐암주인 Calu-6 세포로 피하로 접종하였다. 종양 용적이 대략 200 평방 mm에 도달한 후, 마우스에 1주 2회(0일, 4일, 7일, 11일, 14일 및 18일) 20mpk의 항-gD 동형 대조군 항체(n=10) 또는 항-Jagged1 항체 A-2(n=10)로 복강내(IP) 주사하였다. 각각의 마우스에서의 종양 용적을 다른 19일 동안 칼리퍼스

로 측정하였다. 연구 기간 동안 각각의 마우스의 전체 체중을 모니터링하였다.

- [0388] 항-Jagged1로 처리된 마우스에서의 종양은 대조군에서의 종양에 비해 상당한 종양 용적 감소를 나타냈다(도 16a). 항-Jagged1 항체 처리의 효과는 치료 후 빨리 7일에 검출될 수 있었다(도 16a). 18일에, 항-Jagged1 항체를 받은 마우스에서의 평균 종양 용적은 대략 500mm³에 도달하는 반면, 대조군 동물에서의 평균 종양 용적은 18일에 대략 750mm³에 도달하였다. 치료군과 대조군 사이에 상당한 체중 변화가 관찰될 수 없었다(도 16b).
- [0389] 실시예 9. 항-Jagged1 및 항-Jagged2 항체는 생체내 인간 유방암 세포 성장을 억제한다.
- [0390] C.B-17 SCID.bg 마우스에 유방 지방체에서 인간 기저 유방암주인 MDA-MD-468 세포로 접종하였다. 종양 용적이 대략 200 평방 mm에 도달한 후, 마우스에 0일, 4일, 7일, 12일, 15일, 18일, 22일, 25일, 29일, 32일, 36일, 43일, 50일 및 57일에 30mpk의 항-gD 동형 대조군 항체(인간 IgG1 동형), 항-ragweed 동형 대조군 항체(젓과 IgG2a 동형), 인간 IgG1 골격에서의 항-Jagged1 항체 A-2, 젓과 IgG2a 골격에서의 항-Jagged1 항체 A-2 또는 인간 IgG1 골격에서의 항-Jagged2 항체 B-3을 IP 투약하였다. 제1 주사 후 60일 동안 종양 용적(y축)을 칼리퍼스로 측정하였다. 선형 혼합 효과 모델을 이용하여 각각의 군(군마다 n=9)에 대한 종양 용적을 작도하였다(도 17a). 각각의 군에서의 각각의 마우스에 대한 종양 용적이 도 17b에 도시되어 있다.
- [0391] 모든 3개의 항-Jagged 항체가 종양 성장을 상당히 억제하였다. 항-Jagged1 항체 둘 다 유사한 정도로 종양 성장을 억제하였고, 이는 관찰된 항종양 성장 특성이 일관되고 항체 골격에 독립적이라는 것을 나타낸다.
- [0392] 상기 발명이 이해의 명확성의 목적을 위해 예시 및 실시예에 의해 일부 상세히 기재되어 있지만, 설명 및 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 구성되지 않는다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 과학 문헌의 개시 내용은 참조문헌으로 그 전문이 명확히 포함된다.

도면

도면1

인간 Jag1 (서열 번호 1)

MRSRPRTRGRSGRPLSLLLALLCALRAKVCASGQFELEILSMQNVNDELQNGNCCGGARN
 PGDRKCTRDECDTYFKVCLKEYQSRVTAGGPCSFSGSTPVIIGNTFNLKASRGNDRNRI
 VLPFSFAWPRSYYTLLVEAWDSSNDTVQPDSIIIEKASHSGMINPSRQWQTLKQNTGVAHFE
 YQIRVTCDDYYYGFGCNKFCRPRDDFFGHYACDQNGNKTCEGWMGPECNRAICRQGCSP
 KHGSCKLPGDCRCQYGWQGLYCDKCIHPGCVHVICNEPWQCLCETNWGGQLCDKDLNYC
 GTHQPCLNGGTCSENTGPKDYQCSCPEGYSGPNCEIAEHACLSDPCHNRGSKETSLSGFEC
 ECSPGWTGPTCSTNIDDCSPNNCSHGTCQDLVNGFKVCVPPQWTGKTCQLDANECEAKP
 CVNAKSCKNLIASYYCDCLPGWGMQNCININDCLGQCQNDASCRDLVNGYRCICPPGYA
 GDHCERDIDECASNPCNLGGHCQNEINRFQCLCPTGFSGNLCQLDIDYCEPNPCQNGAQC
 YNRASDYFCPCPEDYEGKNCSHLKDHCRTTPCEVIDSCTVAMASNDTPEGVRYISSNVCG
 PHGKCKSQSGGKFTCDCNKGFTGTYPHENINDCESNPCRNGGTCIDGVNSYKICSDGWE
 GAYCETNINDCSQNPCHNGGTCRDLVNDYFCDCKNWKGKTCHSRDSQCDEATCNNGGTC
 YDEGDAFKMCPGGWEGTTCNIARNSSCLPNPCHNGGTCVVNGESFTVCVCKEGWEGPICA
 QNTNDCSPHPCYNSGTCVDGDNWYRCECAPGFAGPDCRININECQSSPCAFGATCVDEIN
 GYRCVCPGHSAGAKQEVSGRPCITMGSVIPDGAkWDDDCNTCQCLNGRIACSKVWCGPR
 PCLLHKHGHSECPGQSCIPILDDQCFVHPCTGVGECRSSLQPVKTKCTSDSYQDNCAN
 ITFTFNKEMMSPGLTTEHICSELRNLNLIKNVSAEYSIYIACEPSPSANNEIHVAISAED
 IRDDGNPIKEITDKIIDLVSKRDGNSSLIAAAVEVRVQRRPLKNRTDFLVPLLSSVLTVA
 WICCLVTAFYWCLRKRKPGSHTHSASEDNTTNNVREQLNQIKNP IEKHGANTVPIKDYE
 NKNSKMSKIRTHNSEVEEDMDKHKQKARFAKQPAYTLVDREKPPNGTPTKHPNWTNKQ
 DNRDLESAQSLNRMEYIV

첫과 Jag1 (서열 번호 2)

MRSRPRTRGRPRPLSLLLALLCALRAKVCASGQFELEILSMQNVNDELQNGNCCGGVRN
 PGDRKCTRDECDTYFKVCLKEYQSRVTAGGPCSFSGSTPVIIGNTFNLKASRGNDRNRI
 VLPFSFAWPRSYYTLLVEAWDSSNDTVQPDSIIIEKASHSGMINPSRQWQTLKQNTGIAHFE
 YQIRVTCDDHYYGFGCNKFCRPRDDFFGHYACDQNGNKTCEGWMGPDCKAICRQGCSP
 KHGSCKLPGDCRCQYGWQGLYCDKCIHPGCVHVICNEPWQCLCETNWGGQLCDKDLNYC
 GTHQPCLNRGTCSENTGPKDYQCSCPEGYSGPNCEIAEHACLSDPCHNRGSKETSLSGFEC
 ECSPGWTGPTCSTNIDDCSPNNCSHGTCQDLVNGFKVCVPPQWTGKTCQLDANECEAKP
 CVNARSCKKNLIASYYCDCLPGWGMQNCININDCLGQCQNDASCRDLVNGYRCICPPGYA
 GDHCERDIDECASNPCNLGGHCQNEINRFQCLCPTGFSGNLCQLDIDYCEPNPCQNGAQC
 YNRASDYFCPCPEDYEGKNCSHLKDHCRTTTTCEVIDSCTVAMASNDTPEGVRYISSNVCG
 PHGKCKSQSGGKFTCDCNKGFTGTYPHENINDCESNPKNGGTCIDGVNSYKICSDGWE
 GAHCENNINDCSQNPCHYGGTCRDLVNDYFCDCKNWKGKTCHSRDSQCDEATCNNGGTC
 YDEVDTFKMCPGGWEGTTCNIARNSSCLPNPCHNGGTCVVNGESFTVCVCKEGWEGPICT
 QNTNDCSPHPCYNSGTCVDGDNWYRCECAPGFAGPDCRININECQSSPCAFGATCVDEIN
 GYQCI CPPGHSAGAKCHEVSGRSCITMGRVILDGAKWDDDCNTCQCLNGRVACSKVWCGPR
 PCRLHKSHNECPGQSCIPVLDDQCFVVRPCTGVGECRSSLQPVKTKCTSDSYQDNCAN
 ITFTFNKEMMSPGLTTEHICSELRNLNLIKNVSAEYSIYIACEPSPSANNEIHVAISAED
 IRDDGNPVKEITDKIIDLVSKRDGNSSLIAAAVEVRVQRRPLKNRTDFLVPLLSSVLTVA
 WVCCLVTAFYWCVRKRKPPSSHTHSAPEDNTTNNVREQLNQIKNP IEKHGANTVPIKDYE
 NKNSKMSKIRTHNSEVEEDMDKHKQKVRFAKQPVYTLVDREKAPSGTPTKHPNWTNKQ
 DNRDLESAQSLNRMEYIV

도면2

인간 Jag2 (서열 번호 3)

MRAQGRGRLPRRLLLLLLALWVQAARPMGYFELQLSALRNVNGELLSGACCDGDGRTRAG
 GCGHDECPTYVVRVCLKEYQAKVTPTGPCSYPHGATPVLGGNSFYLPAGAAGDRARARAR
 AGGDQDPGLVVIPFQFAWPRSFTLIVEAWDWDNDTTPNEELLIERVSHAGMINPEDRWKS
 LHFSGHVAHLELQIRVRCDENYYSATCNKFCRPRNDFFGHYTCDOYGNKACMDGWMGKEC
 KEAVCKQGCNLLHGGCTVPGECRCSEYQWQGRFCDECVYPYPCVHGSCVEPWQCNCETNWX
 GLLCDKDLNYCGSHHPCTNNGGTCINAEPDQYRCTCPDGYSGRNCEKAEHACTSNPCANGG
 SCHEVPSGFECPCPSGWSGPTCALDIDECASNPCAAGGTCVDQVDGFECICPEQWVGATC
 QLDANECEGKPCLNAPFSCKNLIGGYCDCIPGWKGINCHINVNDRCRQCQHGCTCKDLVN
 GYQCVCPRGFGRRHCELEERDECASSPCHSGGLCEDLADGFHCHCPQGFSGPLCEVDVCLC
 EPSPCRNAGRCYNLEGDYYCACPDDFGGKNCVSPREPCPGGACRVIDGCGSDAGPMPGT
 AASGVCSPHGRCVSQPGGNFSCICDSGFTGTCHENIDDCLGQPCRNGGTCIDEVDAFR
 FCPGWEGELCDTNPNDCLPDPCHSRGRCYDLVNDFYCACDDGWKGTCHSREFQCDAYT
 CSNGGTCYDSGDTFRACPPGWKGSTCAVAKNSSCLPNPCVNGGTCVGSASFSCICRDG
 WEGRTCTHNTNDCNPLPCYNGGICVDGVNWFRCCEAPGFAGPDCRINIDECQSSPCAYGA
 TCVDEINGYRCSCPPGRAGPRCQEVIGFGRSCWSRGTFFPHGSSWVEDCNSCRCLDGRRD
 CSKVVCGWKPCILLAGQPEALSAQCPLGQRCLKAPGQCLRPPCEAWGECGAEPPSTPCL
 PRSGHLDNNCARLTLHFNRDHVPQGTTVGAICSGIRSLPATRAVARDRLLVLLCDRASSG
 ASAVEVAVSFSPARDLPDSSLIQGAHAIVAAITQRGNSLLAVTEVKVETVVTGGSSST
 GLLVPLVLCGAFSVLWLVACVVLVWVTRKRRKERERSRLEESANNQWAPLNPINRPIER
 PGGHKDVLYQCKNFTPPPRRADEALPGPAGHAAVREDEEDEDLGRGEEDSLEAEKFLSHK
 FTKDPGRSPGRPAHWASGPKVDNRAVRSINEARYAGKE

랫과 Jag2 (서열 번호 4)

MRARGWGRRLPRRLLLLLLVLCVQATRPMGYFELQLSALRNVNGELLSGACCDGDGRTRAG
 GCGRDECPTYVVRVCLKEYQAKVTPTGPCSYPGYGATPVLGGNSFYLPAGAAGDRARARSR
 TGGHQDPGLVVIPFQFAWPRSFTLIVEAWDWDNDTTPDEELLIERVSHAGMINPEDRWKS
 LHFSGHVAHLELQIRVRCDENYYSATCNKFCRPRNDFFGHYTCDOYGNKACMDGWMGKEC
 KEAVCKQGCNLLHGGCTVPGECRCSEYQWQKFCDECVYPYPCVHGSCVEPWHCDCETNWX
 GLLCDKDLNYCGSHHPCVNNGGTCINAEPDQYLCACPDGYLGKNCERAHACASNPCANGG
 SCHEVPSGFECPCPSGWSGPTCALDIDECASNPCAAGGTCVDQVDGFECICPEQWVGATC
 QLDANECEGKPCLNAPFSCKNLIGGYCDCPLPGWKGINCQININDCHGQCQHGCTCKDLVN
 GYQCVCPRGFGRRHCELEEDKCASSPCRRGGICEDLVDFRCHCPRGLSGLHCEVDMDL
 EPSPCLNAGRCYNLEGDYYCACPEDFVGKNCVSPRDTCPGGACRVIDGCGFEAGSRARGV
 APSGICGPHGHCVSLPGGNFSCICDSGFTGTCHENIDDCMGQPCRNGGTCIDEVDSFR
 FCPGWEGELCDINPNDCLPDPCHSRGRCYDLVNDFYCACDDGWKGTCHSREFQCDAYT
 CSNGGTCYDSGDTFRACPPGWKGSTCTIAKNSSCVNPNPCVNGGTCVGSDFSFCICRDG
 WEGRTCTHNTNDCNPLPCYNGGICVDGVNWFRCCEAPGFAGPDCRINIDECQSSPCAYGA
 TCVDEINGYRCSCPPGRSGPRCQEVVIFTRPCWSRGMSPFHGSSWMEDECNSCRCLDGH
 CSKVVCGWKPCLLSGQPSDPSAQCPPGQCCQEKAVGQCLOPPCENWGECTAEPLPSTP
 CQPRSSHLDNNCARLTLRFNRDQVPOGTTVGAICSGIRALPATRAAAHDRLLLLLDRAS
 SGASAVEVAVSFSPARDLPDSSLIQSTAHAIIVAAITQRGNSLLAVTEVKVETVVMGGS
 STGLLVPLVLCVSVLWLVACVVLVWVTRKRRKERERSRLEPRDESTNNQWAPLNPINRPI
 ERPGGSLGTGGHKDILYQCKNFTPPPRRAGEALPGPAGHGAGGEDEEDELRSRGDGDSP
 EAEKFLSHKFTKDPSCSLGRPACWAPGPKVDNRAVRSITKDVRRAGRE

도면3a

발현된 단백질 랫과 Jag1-DSL-EGF1-4(마우스 Jag1 항원)의 서열

ADLGSQFELEILSMQNVNDELQNGNCCGGVRNPGDRKCTRDECPTYFKVCLKEYQSRVTAGGPC
 SFGSGSTPVIIGNTFNLKASRGNDRNRIVLPFSAWPRSFTLIVEAWDSSNDTIQPDSEIEKAS
 HSGMINPSRQWQTLKQNTGIAHFYQIRVTCDDHYGFGCNKFCRPRNDFFGHYACDQNGNKTC
 MEGWMPDCNKAI CRQCSPKHGSKLPGDCRCQYGWQGLYCDKCIHPHPCVHGTCNEPWQCLC
 ETNWWGQLCDKDLNYCGTHQPCLNRGTCSTNTGPKYQCSCEPYSYSGPNCEIAEHACLSDPCHNR
 GSCKETSSGFECPCSPGWTGPTCSTNIDDEFGLVPRGSGHHHHHH (서열 번호 5)

도면3b

발현된 단백질 인간 **Jag1-DSL-EGF1-4** (인간 Jag1 항원)의 서열

QFELEILSMQNVNGELQNGNCCGGARNPGDRKCTRDECDTYFKVCLKEYQSRVTAGGPCSFGSG
 STPVIGGNTFFNLKASRGNDRNRIVLPFSFAWPRS YTLLEAWDSSNDTVQPSIIEKASHSGMI
 NPSRQWQTLKQNTGVAHFYQIRVTCDDYYGFGCNKFCRPRDDFFGHYACDQNGNKTCEGWM
 GPECNRAICRQGCSPKHGSKLGDRCQYGWQGLYCDKCI PHPGCVHGICNEPWQCLCETNWGG
 QLCDKDLNYCGTHQPCLNGGTCSNTGPKYQCSCPEGYSGPNCEIAEHACLSDPCHNRGSKET
 SLGFECESPGWTGPTCSTNIDD (서열 번호 6)

도면3c

발현된 단백질 쥐과 **Jag2-DSL-EGF1-4**(마우스 Jag2 항원)의 서열

ADLGSMGYFELQLSALRNVNGELLSGACCDGDGRTRTRAGGCGRDECDTYVRVCLKEYQAKVTPT
 GPCSYGYGATPVLGGNSFYLPAGAAGDRARARSRTGGHQDPGLVVI PFQFAWPRSFTLIVEAW
 DWDNDTTPDEELLI ERVSHAGMINPEDRWKSLHFSGHVAHLELQIRVRCDENYYSATCNKFCRP
 RNDFFGHYTCDOYGNKACMDGWMGKECKEAVCKQGCNLLHGGCTVPGECRCSYGWQKFCDECV
 PYPGCVHGSCVEPWHCDCETNWGGLLCDKDLNYCGSHHPCVNGGTCINAEPDQYLCACPDGYLG
 KNCERAEHACASNPCANGGSCHEVPSGFECCHCPSGWNGPTCALDIDEEFGLVPRGSGHHHHHH
 (서열 번호 7)

도면3d

발현된 단백질 인간 **Jag2-DSL-EGF1-4** (인간 Jag2 항원)의 서열

ARPMGYFELQLSALRNVNGELLSGACCDGDGRTRTRAGGCGHDECDTYVRVCLKEYQAKVTPTGP
 CSYGHGATPVLGGNSFYLPAGAAGDRARARARAGGDQDPGLVVI PFQFAWPRSFTLIVEAWDW
 DNDTTPNEELLI ERVSHAGMINPEDRWKSLHFSGHVAHLELQIRVRCDENYYSATCNKFCRPRN
 DFFGHYTCDOYGNKACMDGWMGKECKEAVCKQGCNLLHGGCTVPGECRCSYGWQGRFCDECVPY
 PGCVHGSCVEPWQCNCETNWGGLLCDKDLNYCGSHHPCVNGGTCINAEPDQYRCTCPDGYSGRN
 CEKAEHACTSNPCANGGSCHEVPSGFECCHCPSGWSGPTCALDIDEEFGLVPRGSGHHHHHH
 (서열 번호 8)

도면4ab

카뎀 번호 79 80 81 82 A B C 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H K 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113

카뎀 - CDR H3
초타아 - CDR H3
질축 - CDR H3

C	Y I I Q M N S I R A E D T T A V V Y Y C A A R S S Y M M N S P G S G - - - - F D D Y W G Q G G T E I L V T V S S S	서열 번호 16
C-1	Y I I Q M N S I R A E D T T A V V Y Y C A A R S S Y M S S S P G S A - - - - F D D Y W G Q G G T E I L V T V S S S	서열 번호 17
D	Y I I Q M N S I R A E D T T A V V Y Y C A A R S S S P W S G E G F G - - - - M D D V W G Q G G T E I L V T V S S S	서열 번호 29
D-1	Y I I Q M N S I R A E D T T A V V Y Y C A A R D S S P W P S K G I F G - - - - M D D V W G Q G G T E I L V T V S S S	서열 번호 30
A	Y I I Q M N S I R A E D T T A V V Y Y C A A R A G S S L - - - - F A Y W G Q G G T E I L V T V S S S	서열 번호 9
A-1	Y I I Q M N S I R A E D T T A V V Y Y C A A R A G S S L - - - - F A A Y W G Q G G T E I L V T V S S S	서열 번호 10
A-2	Y I I Q M N S I R A E D T T A V V Y Y C A A R A G S S W - - - - F A Y W G Q G G T E I L V T V S S S	서열 번호 11
B	Y I I Q M N S I R A E D T T A V V Y Y C A A R N D Y D V R T V G S G - - - - M D D Y W G Q G G T E I L V T V S S S	서열 번호 12
B-1	Y I I Q M N S I R A E D T T A V V Y Y C A A R N D Y D V R T V G S G - - - - M D D Y W G Q G G T E I L V T V S S S	서열 번호 13
B-2	Y I I Q M N S I R A E D T T A V V Y Y C A A R N D Y D V R R S V G S G - - - - M D D Y W G Q G G T E I L V T V S S S	서열 번호 14
B-3	Y I I Q M N S I R A E D T T A V V Y Y C A A R N D Y D V R R F V G S G - - - - M D D Y W G Q G G T E I L V T V S S S	서열 번호 15
D-2	Y I I Q M N S I R A E D T T A V V Y Y C A A R S S S P W S G E G F G - - - - M D D V W G Q G G T E I L V T V S S S	서열 번호 73
D-3	Y I I Q M N S I R A E D T T A V V Y Y C A A R S S S P W S G E G F G - - - - M D D V W G Q G G T E I L V T V S S S	서열 번호 74
D-4	Y I I Q M N S I R A E D T T A V V Y Y C A A R S S S P W S G E G F G - - - - M D D V W G Q G G T E I L V T V S S S	서열 번호 75
D-5	Y I I Q M N S I R A E D T T A V V Y Y C A A R S S S P W S G E G F G - - - - M D D V W G Q G G T E I L V T V S S S	서열 번호 76

도면5b

	FR3		FR4	FR1, FR2, FR3, FR4 의 서열 번호
I				
A	ITADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR	-H3-	WGQGTLLVTVSS	서열 번호 32, 33, 34, 35
B	ITADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR	-H3-	WGQGTLLVTVSS	서열 번호 36, 37, 34, 35
C	ITADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCA	-H3-	WGQGTLLVTVSS	서열 번호 36, 37, 38, 35
D	ITADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYC	-H3-	WGQGTLLVTVSS	서열 번호 36, 37, 39, 35
II				
A	ISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAR	-H3-	WGQGTLLVTVSS	서열 번호 40, 41, 42, 35
B	ISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAR	-H3-	WGQGTLLVTVSS	서열 번호 43, 44, 42, 35
C	ISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCA	-H3-	WGQGTLLVTVSS	서열 번호 43, 44, 45, 35
D	ISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYC	-H3-	WGQGTLLVTVSS	서열 번호 43, 44, 46, 35
III				
A	ISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAR	-H3-	WGQGTLLVTVSS	서열 번호 47, 48, 49, 35
B	ISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAR	-H3-	WGQGTLLVTVSS	서열 번호 50, 51, 49, 35
C	ISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCA	-H3-	WGQGTLLVTVSS	서열 번호 50, 51, 52, 35
D	ISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC	-H3-	WGQGTLLVTVSS	서열 번호 50, 51, 53, 35
익셉터 - 1				
A	ISADT SKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCSR	-H3-	WGQGTLLVTVSS	서열 번호 54, 48, 55, 35
B	ISADT SKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCSR	-H3-	WGQGTLLVTVSS	서열 번호 50, 51, 55, 35
C	ISADT SKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCS	-H3-	WGQGTLLVTVSS	서열 번호 50, 51, 56, 35
익셉터 - 2				
A	ISADT SKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCAR	-H3-	WGQGTLLVTVSS	서열 번호 54, 48, 57, 35
B	ISADT SKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCAR	-H3-	WGQGTLLVTVSS	서열 번호 50, 51, 57, 35
C	ISADT SKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCA	-H3-	WGQGTLLVTVSS	서열 번호 50, 51, 58, 35
D	ISADT SKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYC	-H3-	WGQGTLLVTVSS	서열 번호 50, 51, 59, 35

도면6

	FR1		FR2		FR3
kv1	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITC	-L1-	WYQQKPKGAPKLLIY	-L2-	GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQP
kv2	DIVMTQSPSLPVPVTPGEPASISC	-L1-	WYLQKPGQSPQLLIY	-L2-	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA
kv3	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC	-L1-	WYQQKPGQAPRLIY	-L2-	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP
kv4	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	-L1-	WYQQKPGQPPLLIY	-L2-	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQA

	FR4	FR1, FR2, FR3, FR4 의 서열 번호
	EDFATYYC -L3- FGQGTKVEIK	서열 번호 60, 61, 62, 63
	EDVGVYYC -L3- FGQGTKVEIK	서열 번호 64, 65, 66, 63
	EDFAVYYC -L3- FGQGTKVEIK	서열 번호 67, 68, 69, 63
	EDVAVYYC -L3- FGQGTKVEIK	서열 번호 70, 71, 72, 63

도면7a

HVR-H1 서열 - 항체 A 및 항체 A로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

항체 번호	서열 번호	카뎃 번호									
		26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
A, A-1, A-2	81	G	F	T	F	S	N	Y	G	I	H

HVR-H2 서열 - 항체 A 및 항체 A로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

항체 번호	서열 번호	카뎃 번호																
		50	51	52	52A	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65
A, A-1	82	W	I	T	P	D	G	G	Y	T	D	Y	A	D	S	V	K	G
A-2	83	W	I	T	G	N	G	G	Y	S	D	Y	A	D	S	V	K	G
공통	84	W	I	T	P/G	D/N	G	G	Y	T/S	D	Y	A	D	S	V	K	G

도면7b

HVR-H2 서열 - 항체 B 및 항체 B로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

항체 번호	서열 번호	카밧 번호						
		95	96	97	98	100k	101	102
A, A-2	85	A	G	S	W	F	A	Y
A-1	86	A	G	S	L	F	A	Y
공통	87	A	G	S	W/L	F	A	Y

HVR-H1 서열 - 항체 B 및 항체 B로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

항체 번호	서열 번호	카밧 번호									
		26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
B, B-1, B-2, B-3, B-4	88	G	F	T	F	T	S	Y	D	I	H

도면7c

HVR-H3 서열 - 항체 B 및 항체 B로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

항체 번호	서열 번호	카밧 번호																
		50	51	52	52A	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65
B, B-1, B-2, B-3, B-4	89	G	I	S	P	A	D	G	D	T	D	Y	A	N	S	V	K	G

HVR-H3 서열 - 항체 B 및 항체 B로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

항체 번호	서열 번호	카밧 번호														
		95	96	97	98	99	100	100A	100B	100C	100D	100E	100K	101	102	
B, B2	90	N	D	Y	D	V	R	S	V	G	S	G	M	D	Y	
B-1	91	N	D	Y	D	V	R	T	V	G	S	G	M	D	Y	
B-3	92	N	D	Y	D	V	R	F	V	G	S	G	M	D	Y	
B-4	93	N	D	Y	D	V	R	Y	F	G	S	G	M	D	Y	
공통	94	N	D	Y	D	V	R	S/T/ F/Y	V/F	G	S	G	M	D	Y	

도면7d

HVR-H1 시열 - 항체 C 및 항체 C로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

		카밧 번호									
항체 번호	시열 번호	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
C, C-1	95	G	F	T	F	T	N	S	D	I	H

HVR-H2 시열 - 항체 C 및 항체 C로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

		카밧 번호																
항체 번호	시열 번호	50	51	52	52A	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65
C, C-1	96	G	F	T	F	A	D	G	Y	T	D	Y	A	D	S	V	K	G

HVR-H3 시열 - 항체 C 및 항체 C로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

		카밧 번호													
항체 번호	시열 번호	95	96	97	98	99	100	100A	100B	100C	100D	100K	101	102	
C	97	S	Y	W	N	N	S	P	G	S	G	F	D	Y	
C-1	98	S	Y	W	S	S	S	P	G	S	A	F	D	Y	
공통	99	S	Y	W	N/S	N/S	S	P	G	S	G/A	F	D	Y	

도면7e

HVR-H1 시열 - 항체 D 및 항체 D로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

		카밧 번호										
항체 번호	시열 번호	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
D, D-1	100	G	F	T	F	T	S	N	Y	M	S	
D-2	101	G	F	S	V	K	P	M	Y	M	T	
D-3	102	G	F	T	F	I	S	N	Y	V	S	
D-4	103	G	F	T	V	T	P	L	Y	M	S	
D-5	104	G	F	T	V	T	P	M	Y	M	S	
공통	105	G	F	T/S	F/V	T/K I/T	S/P	N/M/ L	Y	M/V	S/T	

HVR-H2 시열 - 항체 D 및 항체 D로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

		카밧 번호																
항체 번호	시열 번호	50	51	52	52A	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65
D, D-1, D-2, D-3, D-4, D-5	106	T	I	W	Y	Q	S	G	T	T	D	Y	A	D	S	V	K	G

도면7f

HVR-H3 서열 - 항체 D 및 항체 D로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

항체 번호	서열 번호	카뎨 번호												
		95	96	97	98	99	100	100A	100B	100C	100D	100K	101	102
D, D-2, D-3, D-4, D-5	107	S	S	P	W	S	G	E	G	F	G	M	D	V
D-1	108	D	S	P	W	P	S	K	G	F	G	M	D	V
공통	109	S/D	S	P	W	S/P	G/S	E/K	G	F	G	M	D	V

도면8a

HVR-L1 서열 - 항체 A 및 항체 A로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

항체 번호	서열 번호	카뎨 번호											
		24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	
A, A-1, A-2	110	R	A	S	Q	D	V	S	T	A	V	A	

HVR-L2 서열 - 항체 A 및 항체 A로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

항체 번호	서열 번호	카뎨 번호							
		50	51	52	53	54	55	56	
A, A-1, A-2	111	S	A	S	F	L	Y	S	

HVR-L3 서열 - 항체 A 및 항체 A로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

클론 번호	서열 번호	카뎨 번호									
		89	90	91	92	93	94	95	96	97	
A, A-2	112	Q	Q	S	Y	T	T	P	P	T	
A-1	113	Q	Q	Y	Y	T	T	A	T	T	
공통	114	Q	Q	S/Y	Y	T	T	P/A	P/T	T	

도면8b

HVR-L1 서열 - 항체 B 및 항체 B로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

		카밧 번호										
항체 번호	서열 번호	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
B, B-1, B-2 B-3, B-4	115	R	A	S	Q	D	V	S	T	A	V	A

HVR-L2 서열 - 항체 B 및 항체 B로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

		카밧 번호							
항체 번호	서열 번호	50	51	52	53	54	55	56	
B, B-1, B-2 B-3, B-4	116	S	A	S	F	L	Y	S	

도면8c

HVR-L3 서열 - 항체 B 및 항체 B로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

		카밧 번호									
클론 번호	서열 번호	89	90	91	92	93	94	95	96	97	
B	117	Q	Q	S	Y	T	T	P	P	T	
B-1	118	Q	Q	S	Y	T	S	A	P	T	
B-2	119	Q	Q	S	W	T	A	P	P	T	
B-3	120	Q	Q	S	F	T	A	P	P	T	
B-4	121	Q	Q	S	Y	I	S	P	P	T	
공통	122	Q	Q	S	Y/W/ F	T/I	T/S/ A	P/A	P	T	

HVR-L1 서열 - 항체 C 및 항체 C로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

		카밧 번호											
항체 번호	서열 번호	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	
C, C-1	123	R	A	S	Q	D	V	S	T	A	V	A	

도면8d

HVR-L2 서열 - 항체 C 및 항체 C로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

항체 번호	서열 번호	카뎨 번호						
		50	51	52	53	54	55	56
C, C-1	124	S	A	S	F	L	Y	S

HVR-L3 서열 - 항체 C 및 항체 C로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

클론 번호	서열 번호	카뎨 번호								
		89	90	91	92	93	94	95	96	97
C	125	Q	Q	S	Y	T	T	P	P	T
C-1	126	Q	Q	S	Y	I	S	P	S	T
공통	127	Q	Q	S	Y	T/I	T/S	P	P/S	T

HVR-L1 서열 - 항체 D 및 항체 D로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

항체 번호	서열 번호	카뎨 번호										
		24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
D, D-1, D-2, D-3, D-4, D-5	128	R	A	S	Q	S	I	S	S	Y	L	A

도면8e

HVR-L2 서열 - 항체 D 및 항체 D로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

항체 번호	서열 번호	카뎨 번호						
		50	51	52	53	54	55	56
D, D-1, D-2, D-3, D-4, D-5	129	G	A	S	S	R	A	S

HVR-L3 서열 - 항체 D 및 항체 D로부터 유래된 친화도 돌연변이된 항체

클론 번호	서열 번호	카뎨 번호								
		89	90	91	92	93	94	95	96	97
D	130	Q	Q	Y	Y	S	S	P	L	T
D-1	131	Q	Q	Y	L	S	S	P	I	T
D-2, D-4, D-5	132	Q	Q	Y	S	S	S	P	L	T
D-3	133	Q	Q	Y	H	S	S	P	L	T
공통	134	Q	Q	Y	Y/L/ S/H	S	S	P	L/I	T

항제 A, A-1, A-2, B, B-1, B-2, B-3, C, C-1, D, D-1, D-2, D-3, D-4 및 D-5 경쇄 가변 도메인의 프레임워크 서열

LC-FR1 ¹Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys²³ (서열 번호 60)

LC-FR2 ³⁵Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Tyr⁴⁹ (서열 번호 61)

LC-FR3 ⁵⁷Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys⁸⁸ (서열 번호 62)

LC-FR4 ⁹⁸Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg¹⁰⁸ (서열 번호 135)

항제 A, A-1, A-2, B, B-1, B-2, B-3, C 및 C-1 중쇄 가변 도메인의 프레임워크 서열

HC-FR1 ¹Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser²⁵ (서열 번호 50)

HC-FR2 ³⁶Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly⁴⁹ (서열 번호 136)

HC-FR3 ⁶⁶Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg⁹⁴ (서열 번호 57)

HC-FR4 ¹⁰³Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser¹¹³ (서열 번호 35)

항제 D, D-1, D-2, D-3, D-4 및 D-5 중쇄 가변 도메인의 프레임워크 서열

HC-FR1 ¹Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser²⁵ (서열 번호 50)

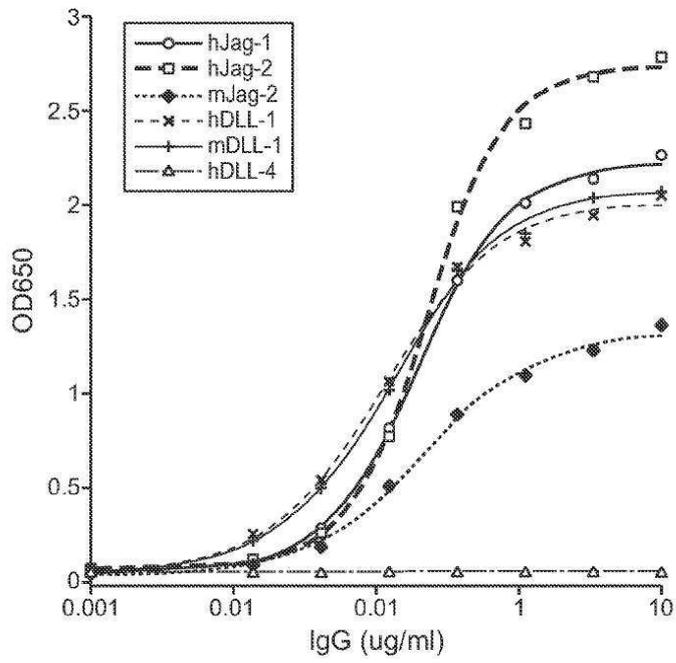
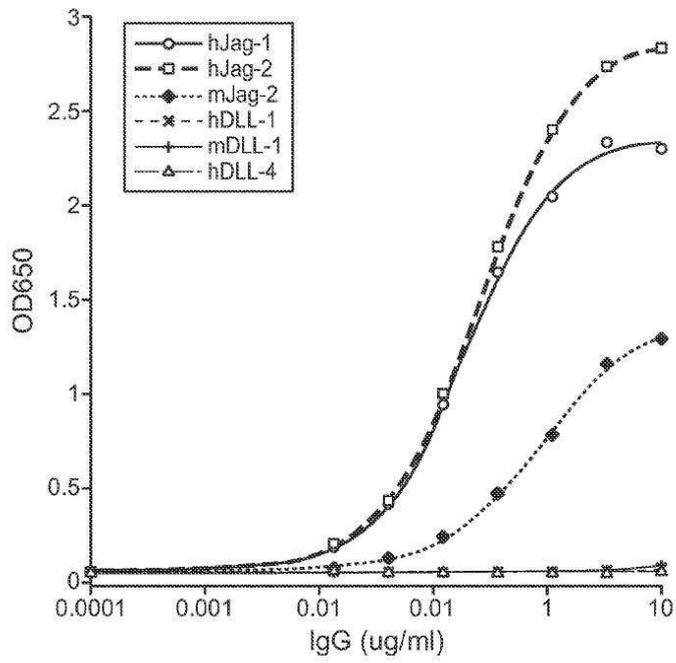
HC-FR2 ³⁶Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser⁴⁹ (서열 번호 48)

HC-FR3 ⁶⁶Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg⁹⁴ (서열 번호 57)

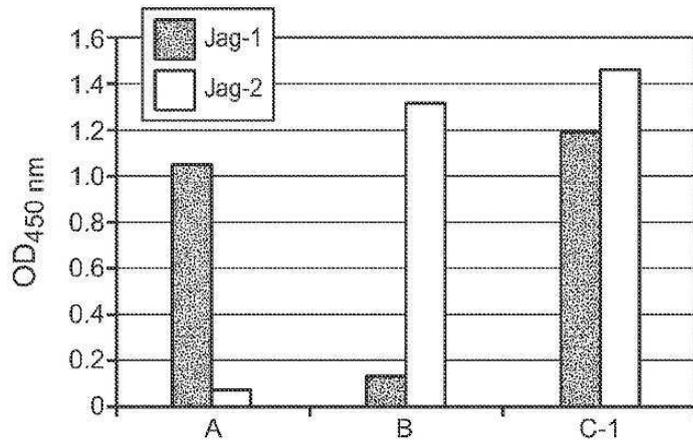
HC-FR4 ¹⁰³Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser¹¹³ (서열 번호 35)

도면9

도면10a



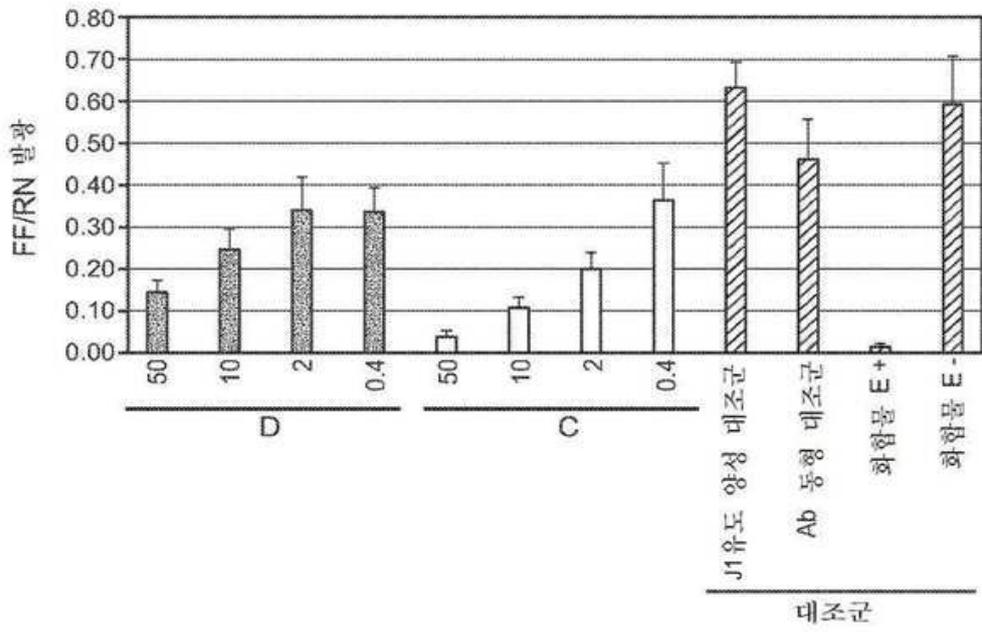
도면10b



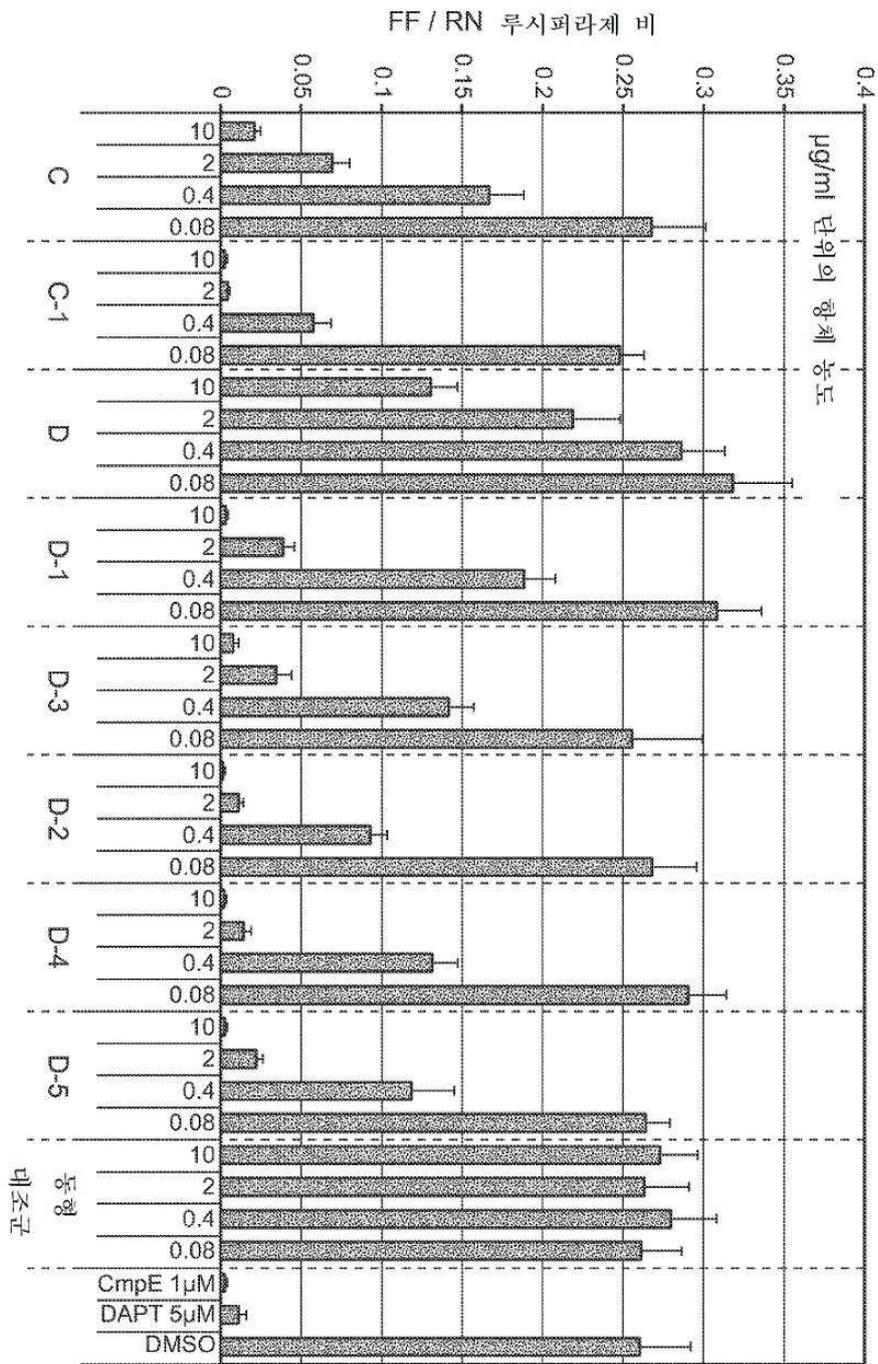
도면11

클론 (hlgG1)	kon/(1/Ms)	인간 Jag1				인간 Jag2				마우스 Jag2			
		koff/(1/s)	Kd(M)	kon/(1/Ms)	koff/(1/s)	Kd(M)	kon/(1/Ms)	koff/(1/s)	Kd(M)	kon/(1/Ms)	koff/(1/s)	Kd(M)	
C	2.7E+05	6.2E-04	2.3E-09	검출안됨	검출안됨	검출안됨	검출안됨	검출안됨	검출안됨	검출안됨	검출안됨	검출안됨	
C-1	2.9E+05	9.0E-05	3.1E-10	8.9E+05	1.1E+04	1.2E-10	7.4E+05	5.40E-04	7.3E-10				
D	1.8E+05	2.3E-03	1.3E-08	검출안됨	검출안됨	검출안됨	검출안됨	검출안됨	검출안됨	검출안됨	검출안됨	검출안됨	
D-2	1.2E+05	1.3E-04	1.1E-09	검출안됨	검출안됨	검출안됨	검출안됨	검출안됨	검출안됨	검출안됨	검출안됨	검출안됨	
D-1	8.1E+04	4.2E-05	5.2E-10	5.7E+04	2.7E+04	4.6E-09	6.2E+04	8.50E-04	1.4E-08				
A	2.3E+04	2.1E-03	9.4E-08	0.5 μM 까지 결합 없음									
A-1	8.3E+04	5.9E-05	7.1E-10										
A-2	2.3E+05	7.1E-05	3.0E-10										
B	0.5 μM 까지 결합 없음			2.5E+06	2.6E-03	1.0E-09	2.5E+06	2.6E-03	1.0E-09				
B-1							8.5E+05	1.61E-03	1.1E-09				
B-2							1.3E+06	3.23E-06	2.5E-12				
B-4							6.6E+05	3.25E-04	4.9E-10				
B-3							5.8E+05	1.75E-04	3.0E-10				

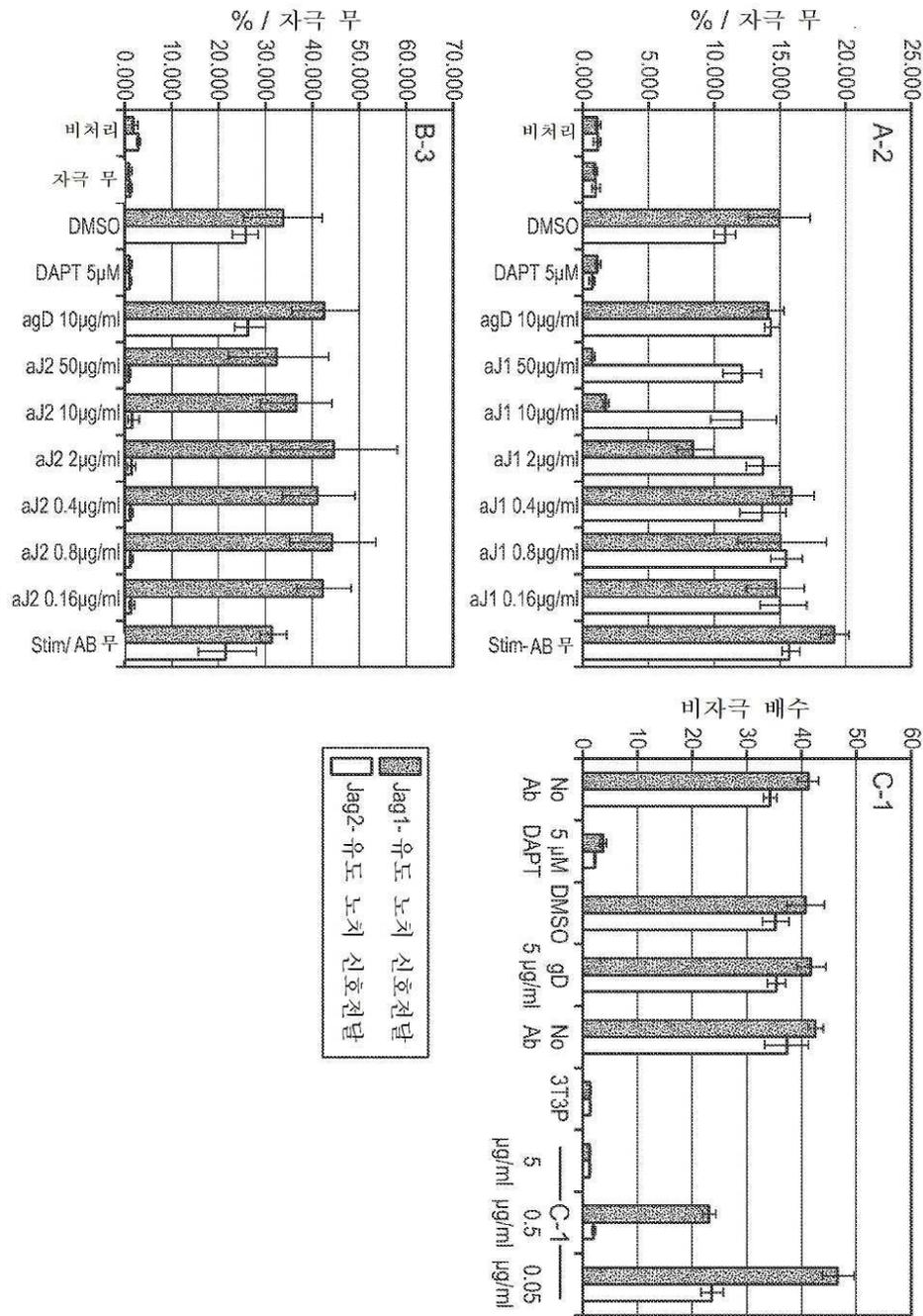
도면12



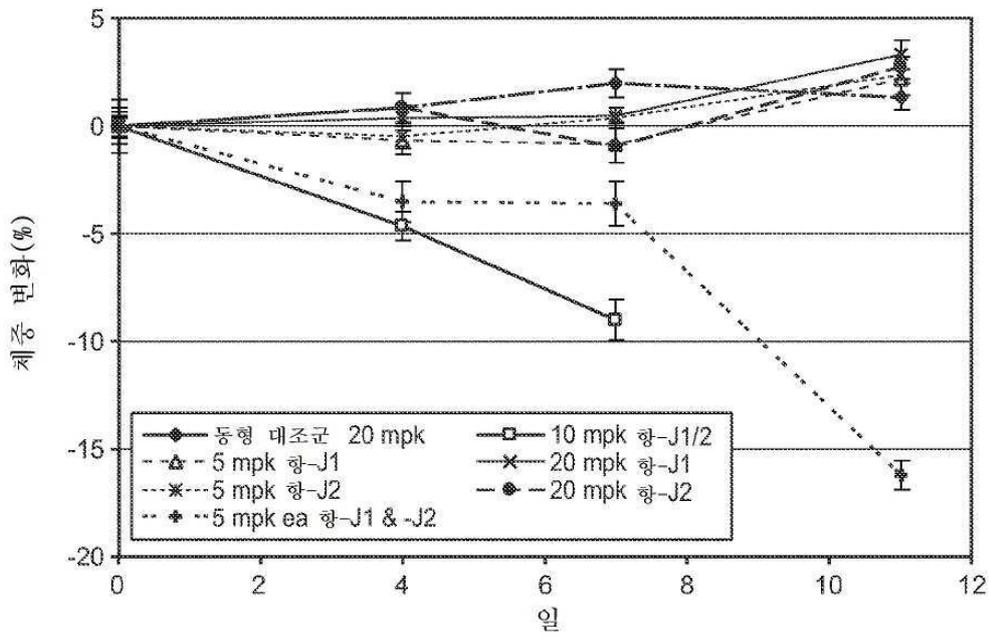
도면13a



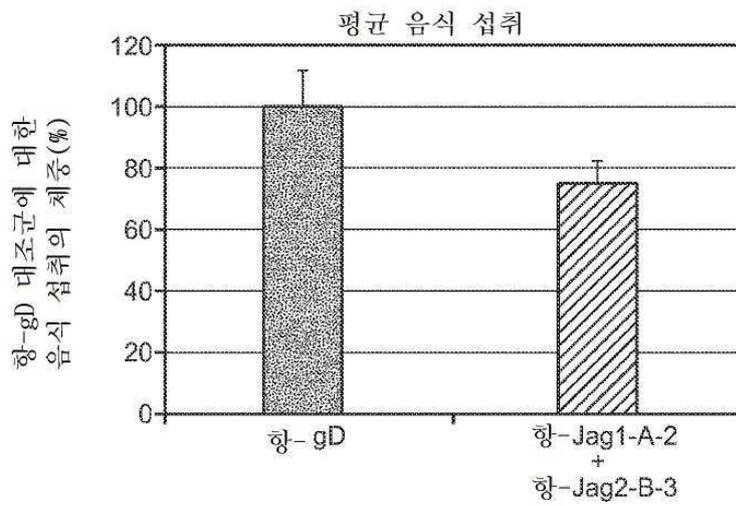
도면13b



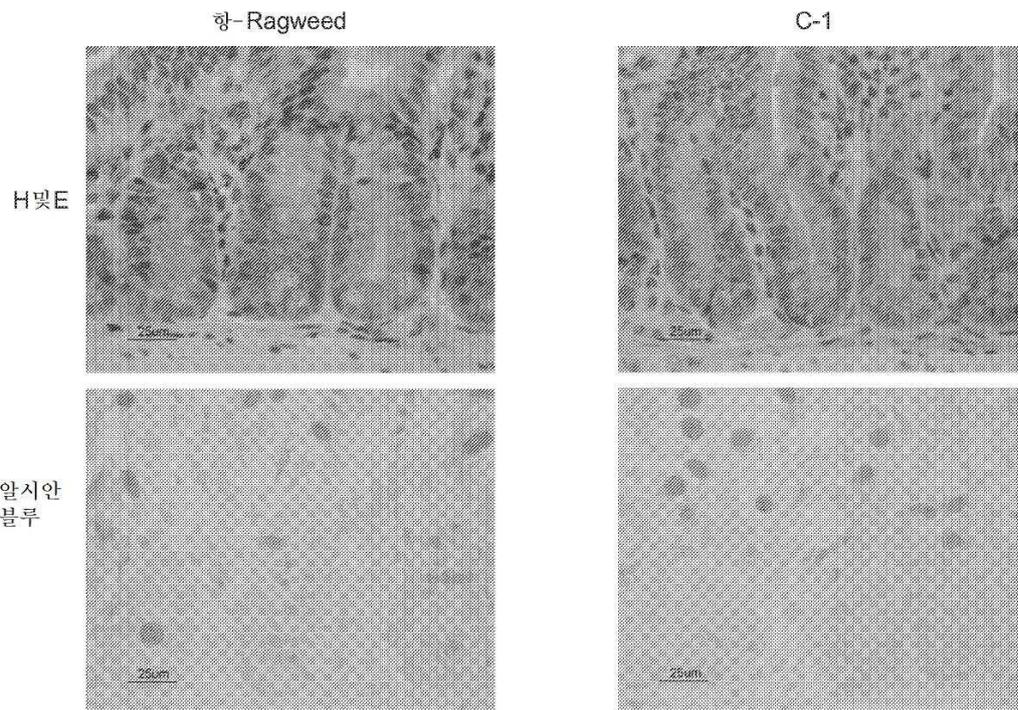
도면14a



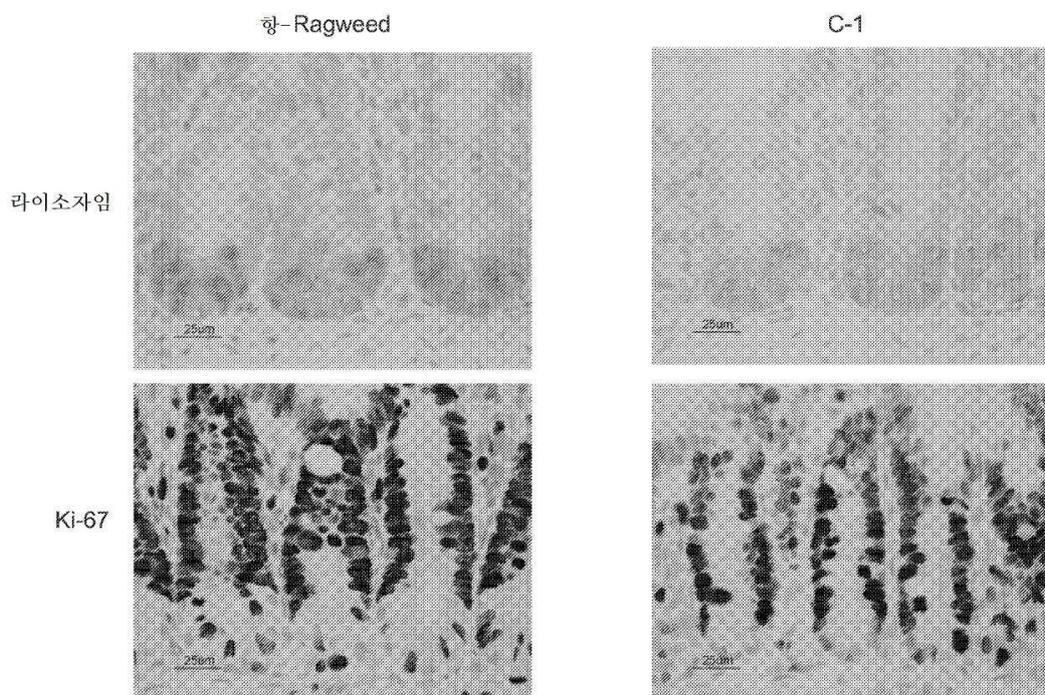
도면14b



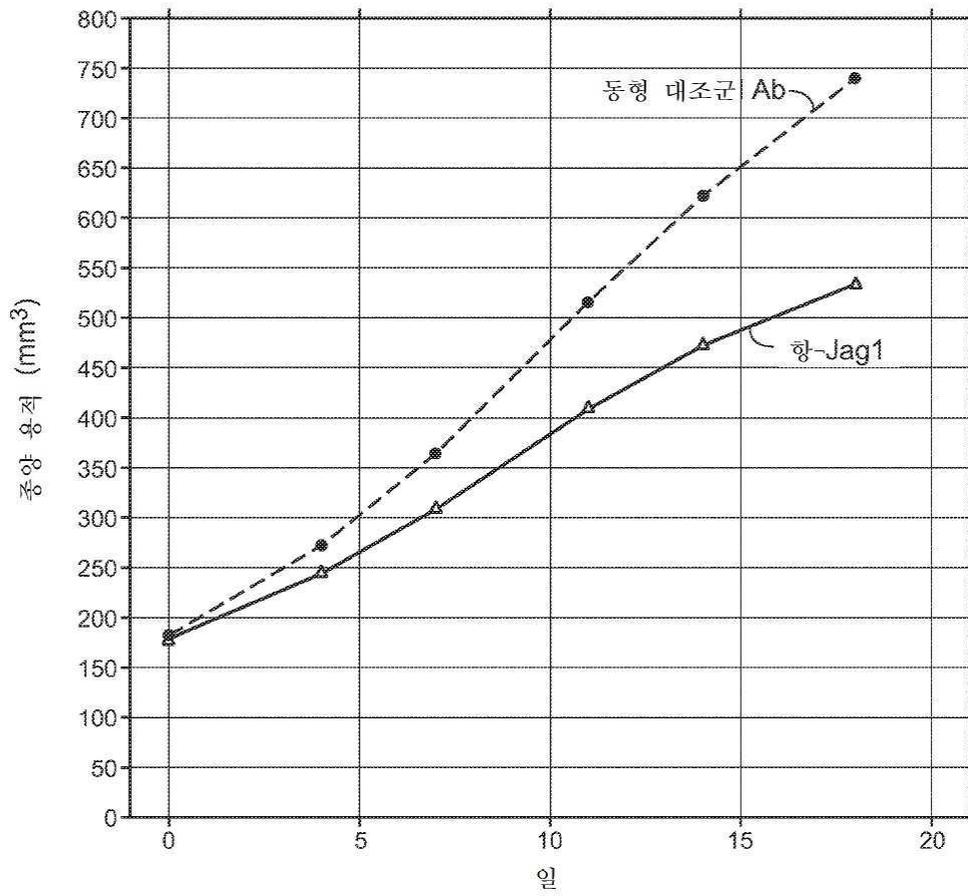
도면15a



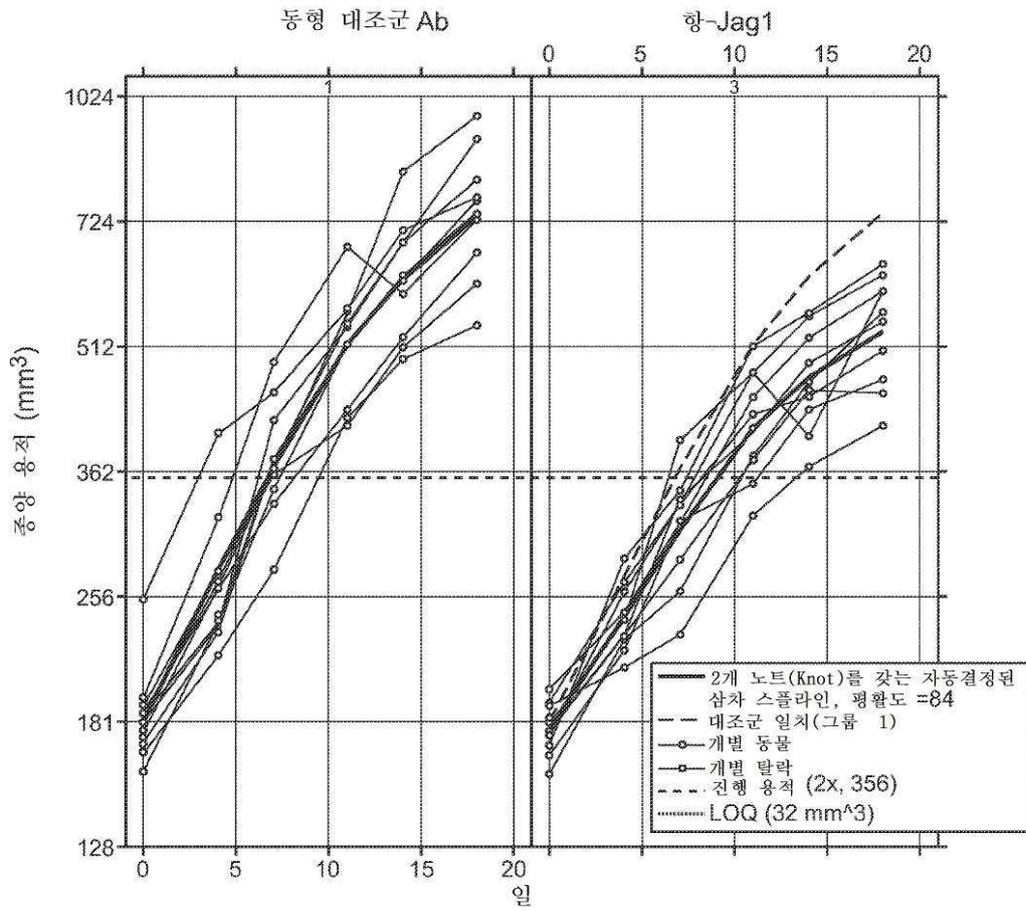
도면15b



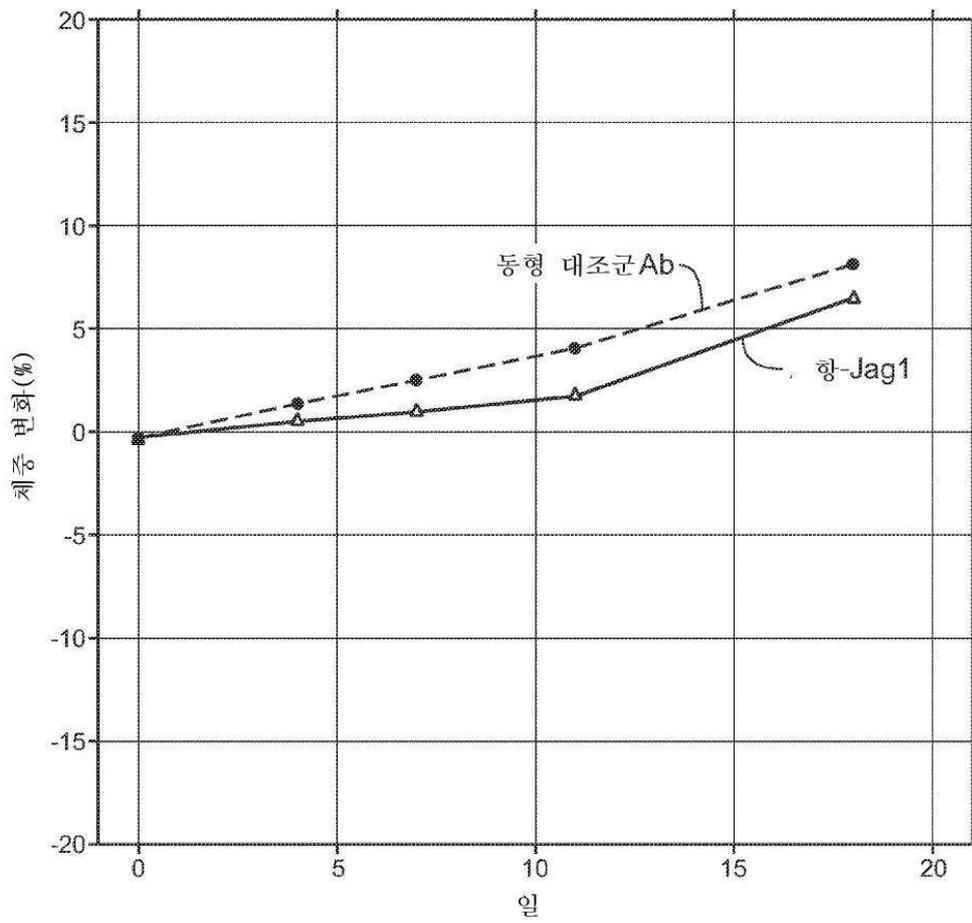
도면16aa



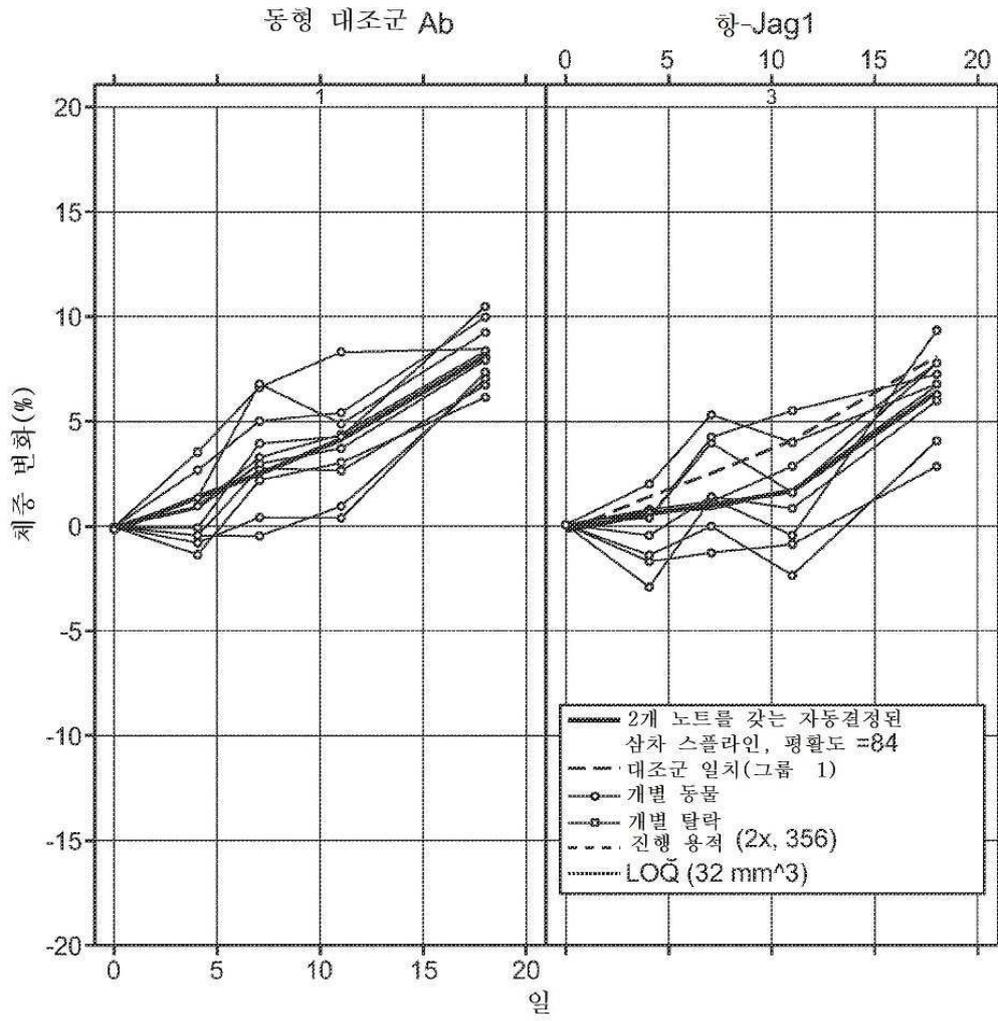
도면16ab



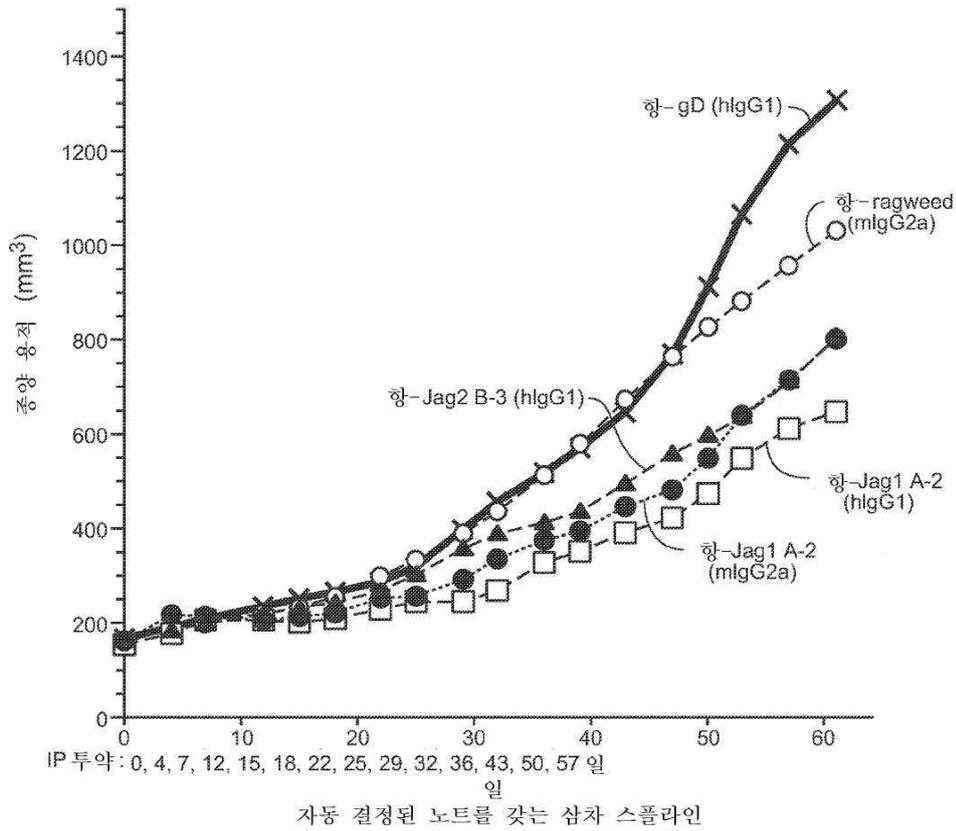
도면16ba



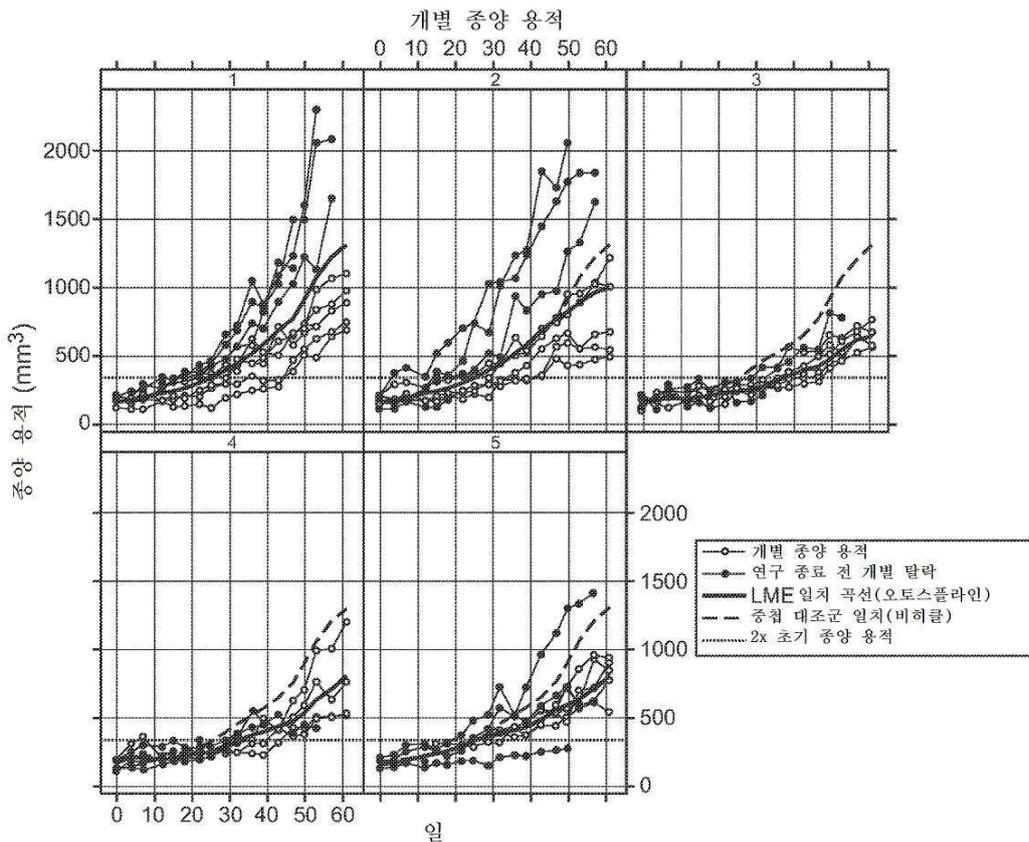
도면16bb



도면17a



도면17b



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> GENENTECH, INC. ET AL

<120> ANTI-JAGGED ANTIBODIES AND METHODS OF USE

<130> P4959R1-WO

<140><141><150> 61/784,332

<151> 2013-03-14

<150> 61/682,640

<151> 2012-08-12

<160> 138

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1218

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Arg Ser Pro Arg Thr Arg Gly Arg Ser Gly Arg Pro Leu Ser Leu

1 5 10 15

Leu Leu Ala Leu Leu Cys Ala Leu Arg Ala Lys Val Cys Gly Ala Ser

20 25 30

Gly Gln Phe Glu Leu Glu Ile Leu Ser Met Gln Asn Val Asn Gly Glu

35 40 45

Leu Gln Asn Gly Asn Cys Cys Gly Gly Ala Arg Asn Pro Gly Asp Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Tyr Gln Ser Arg Val Thr Ala Gly Gly Pro Cys Ser Phe Gly Ser

85 90 95

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

100 105 110

Arg Gly Asn Asp Arg Asn Arg Ile Val Leu Pro Phe Ser Phe Ala Trp

115 120 125

Pro Arg Ser Tyr Thr Leu Leu Val Glu Ala Trp Asp Ser Ser Asn Asp
 130 135 140
 Thr Val Gln Pro Asp Ser Ile Ile Glu Lys Ala Ser His Ser Gly Met

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

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

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

 340 345 350
 Glu Thr Ser Leu Gly Phe Glu Cys Glu Cys Ser Pro Gly Trp Thr Gly
 355 360 365
 Pro Thr Cys Ser Thr Asn Ile Asp Asp Cys Ser Pro Asn Asn Cys Ser

Tyr Cys His Glu Asn Ile Asn Asp Cys Glu Ser Asn Pro Cys Arg Asn
 625 630 635 640
 Gly Gly Thr Cys Ile Asp Gly Val Asn Ser Tyr Lys Cys Ile Cys Ser
 645 650 655
 Asp Gly Trp Glu Gly Ala Tyr Cys Glu Thr Asn Ile Asn Asp Cys Ser
 660 665 670
 Gln Asn Pro Cys His Asn Gly Gly Thr Cys Arg Asp Leu Val Asn Asp
 675 680 685
 Phe Tyr Cys Asp Cys Lys Asn Gly Trp Lys Gly Lys Thr Cys His Ser
 690 695 700
 Arg Asp Ser Gln Cys Asp Glu Ala Thr Cys Asn Asn Gly Gly Thr Cys
 705 710 715 720
 Tyr Asp Glu Gly Asp Ala Phe Lys Cys Met Cys Pro Gly Gly Trp Glu
 725 730 735
 Gly Thr Thr Cys Asn Ile Ala Arg Asn Ser Ser Cys Leu Pro Asn Pro
 740 745 750
 Cys His Asn Gly Gly Thr Cys Val Val Asn Gly Glu Ser Phe Thr Cys
 755 760 765
 Val Cys Lys Glu Gly Trp Glu Gly Pro Ile Cys Ala Gln Asn Thr Asn
 770 775 780
 Asp Cys Ser Pro His Pro Cys Tyr Asn Ser Gly Thr Cys Val Asp Gly
 785 790 795 800
 Asp Asn Trp Tyr Arg Cys Glu Cys Ala Pro Gly Phe Ala Gly Pro Asp
 805 810 815
 Cys Arg Ile Asn Ile Asn Glu Cys Gln Ser Ser Pro Cys Ala Phe Gly
 820 825 830
 Ala Thr Cys Val Asp Glu Ile Asn Gly Tyr Arg Cys Val Cys Pro Pro
 835 840 845
 Gly His Ser Gly Ala Lys Cys Gln Glu Val Ser Gly Arg Pro Cys Ile
 850 855 860
 Thr Met Gly Ser Val Ile Pro Asp Gly Ala Lys Trp Asp Asp Asp Cys

865 870 875 880
 Asn Thr Cys Gln Cys Leu Asn Gly Arg Ile Ala Cys Ser Lys Val Trp
 885 890 895
 Cys Gly Pro Arg Pro Cys Leu Leu His Lys Gly His Ser Glu Cys Pro
 900 905 910
 Ser Gly Gln Ser Cys Ile Pro Ile Leu Asp Asp Gln Cys Phe Val His

 915 920 925
 Pro Cys Thr Gly Val Gly Glu Cys Arg Ser Ser Ser Leu Gln Pro Val
 930 935 940
 Lys Thr Lys Cys Thr Ser Asp Ser Tyr Tyr Gln Asp Asn Cys Ala Asn
 945 950 955 960
 Ile Thr Phe Thr Phe Asn Lys Glu Met Met Ser Pro Gly Leu Thr Thr
 965 970 975
 Glu His Ile Cys Ser Glu Leu Arg Asn Leu Asn Ile Leu Lys Asn Val

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

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

 1100 1105 1110

Asn Val Arg Glu Gln Leu Asn Gln Ile Lys Asn Pro Ile Glu Lys
 1115 1120 1125
 His Gly Ala Asn Thr Val Pro Ile Lys Asp Tyr Glu Asn Lys Asn
 1130 1135 1140
 Ser Lys Met Ser Lys Ile Arg Thr His Asn Ser Glu Val Glu Glu
 1145 1150 1155
 Asp Asp Met Asp Lys His Gln Gln Lys Ala Arg Phe Ala Lys Gln
 1160 1165 1170
 Pro Ala Tyr Thr Leu Val Asp Arg Glu Glu Lys Pro Pro Asn Gly
 1175 1180 1185
 Thr Pro Thr Lys His Pro Asn Trp Thr Asn Lys Gln Asp Asn Arg
 1190 1195 1200
 Asp Leu Glu Ser Ala Gln Ser Leu Asn Arg Met Glu Tyr Ile Val
 1205 1210 1215
 <210> 2
 <211> 1218
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 <400>
 > 2
 Met Arg Ser Pro Arg Thr Arg Gly Arg Pro Gly Arg Pro Leu Ser Leu
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Leu Leu Cys Ala Leu Arg Ala Lys Val Cys Gly Ala Ser
 20 25 30
 Gly Gln Phe Glu Leu Glu Ile Leu Ser Met Gln Asn Val Asn Gly Glu
 35 40 45
 Leu Gln Asn Gly Asn Cys Cys Gly Gly Val Arg Asn Pro Gly Asp Arg
 50 55 60
 Lys Cys Thr Arg Asp Glu Cys Asp Thr Tyr Phe Lys Val Cys Leu Lys
 65 70 75 80
 Glu Tyr Gln Ser Arg Val Thr Ala Gly Gly Pro Cys Ser Phe Gly Ser
 85 90 95
 Gly Ser Thr Pro Val Ile Gly Gly Asn Thr Phe Asn Leu Lys Ala Ser

	100		105		110
Arg Gly Asn Asp Arg Asn Arg Ile Val Leu Pro Phe Ser Phe Ala Trp					
	115		120		125
Pro Arg Ser Tyr Thr Leu Leu Val Glu Ala Trp Asp Ser Ser Asn Asp					
	130		135		140
Thr Ile Gln Pro Asp Ser Ile Ile Glu Lys Ala Ser His Ser Gly Met					
	145		150		155
Ile Asn Pro Ser Arg Gln Trp Gln Thr Leu Lys Gln Asn Thr Gly Ile					
		165		170	
Ala His Phe Glu Tyr Gln Ile Arg Val Thr Cys Asp Asp His Tyr Tyr					
	180		185		190
Gly Phe Gly Cys Asn Lys Phe Cys Arg Pro Arg Asp Asp Phe Phe Gly					
	195		200		205
His Tyr Ala Cys Asp Gln Asn Gly Asn Lys Thr Cys Met Glu Gly Trp					
	210		215		220
Met Gly Pro Asp Cys Asn Lys Ala Ile Cys Arg Gln Gly Cys Ser Pro					
	225		230		235
Lys His Gly Ser Cys Lys Leu Pro Gly Asp Cys Arg Cys Gln Tyr Gly					
		245		250	
Trp Gln Gly Leu Tyr Cys Asp Lys Cys Ile Pro His Pro Gly Cys Val					
	260		265		270
His Gly Thr Cys Asn Glu Pro Trp Gln Cys Leu Cys Glu Thr Asn Trp					
	275		280		285
Gly Gly Gln Leu Cys Asp Lys Asp Leu Asn Tyr Cys Gly Thr His Gln					
	290		295		300
Pro Cys Leu Asn Arg Gly Thr Cys Ser Asn Thr Gly Pro Asp Lys Tyr					
	305		310		315
Gln Cys Ser Cys Pro Glu Gly Tyr Ser Gly Pro Asn Cys Glu Ile Ala					
		325		330	
Glu His Ala Cys Leu Ser Asp Pro Cys His Asn Arg Gly Ser Cys Lys					
	340		345		350

Glu Thr Ser Ser Gly Phe Glu Cys Glu Cys Ser Pro Gly Trp Thr Gly
 355 360 365
 Pro Thr Cys Ser Thr Asn Ile Asp Asp Cys Ser Pro Asn Asn Cys Ser
 370 375 380

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

 Ile Asn Ile Asn Asp Cys Leu Gly Gln Cys Gln Asn Asp Ala Ser Cys
 450 455 460
 Arg Asp Leu Val Asn Gly Tyr Arg Cys Ile Cys Pro Pro Gly Tyr Ala
 465 470 475 480
 Gly Asp His Cys Glu Arg Asp Ile Asp Glu Cys Ala Ser Asn Pro Cys
 485 490 495
 Leu Asn Gly Gly His Cys Gln Asn Glu Ile Asn Arg Phe Gln Cys Leu
 500 505 510

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

 Ser Cys Thr Val Ala Met Ala Ser Asn Asp Thr Pro Glu Gly Val Arg
 580 585 590
 Tyr Ile Ser Ser Asn Val Cys Gly Pro His Gly Lys Cys Lys Ser Gln

Gly His Ser Gly Ala Lys Cys His Glu Val Ser Gly Arg Ser Cys Ile
 850 855 860
 Thr Met Gly Arg Val Ile Leu Asp Gly Ala Lys Trp Asp Asp Asp Cys
 865 870 875 880
 Asn Thr Cys Gln Cys Leu Asn Gly Arg Val Ala Cys Ser Lys Val Trp
 885 890 895

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

 Ile Thr Phe Thr Phe Asn Lys Glu Met Met Ser Pro Gly Leu Thr Thr
 965 970 975
 Glu His Ile Cys Ser Glu Leu Arg Asn Leu Asn Ile Leu Lys Asn Val
 980 985 990
 Ser Ala Glu Tyr Ser Ile Tyr Ile Ala Cys Glu Pro Ser Leu Ser Ala
 995 1000 1005
 Asn Asn Glu Ile His Val Ala Ile Ser Ala Glu Asp Ile Arg Asp
 1010 1015 1020

 Asp Gly Asn Pro Val Lys Glu Ile Thr Asp Lys Ile Ile Asp Leu
 1025 1030 1035
 Val Ser Lys Arg Asp Gly Asn Ser Ser Leu Ile Ala Ala Val Ala
 1040 1045 1050
 Glu Val Arg Val Gln Arg Arg Pro Leu Lys Asn Arg Thr Asp Phe
 1055 1060 1065
 Leu Val Pro Leu Leu Ser Ser Val Leu Thr Val Ala Trp Val Cys
 1070 1075 1080

 Cys Leu Val Thr Ala Phe Tyr Trp Cys Val Arg Lys Arg Arg Lys

1085 1090 1095
 Pro Ser Ser His Thr His Ser Ala Pro Glu Asp Asn Thr Thr Asn
 1100 1105 1110
 Asn Val Arg Glu Gln Leu Asn Gln Ile Lys Asn Pro Ile Glu Lys
 1115 1120 1125
 His Gly Ala Asn Thr Val Pro Ile Lys Asp Tyr Glu Asn Lys Asn
 1130 1135 1140

 Ser Lys Met Ser Lys Ile Arg Thr His Asn Ser Glu Val Glu Glu
 1145 1150 1155
 Asp Asp Met Asp Lys His Gln Gln Lys Val Arg Phe Ala Lys Gln
 1160 1165 1170
 Pro Val Tyr Thr Leu Val Asp Arg Glu Glu Lys Ala Pro Ser Gly
 1175 1180 1185
 Thr Pro Thr Lys His Pro Asn Trp Thr Asn Lys Gln Asp Asn Arg
 1190 1195 1200

 Asp Leu Glu Ser Ala Gln Ser Leu Asn Arg Met Glu Tyr Ile Val
 1205 1210 1215

 <210> 3
 <211> 1238
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3
 Met Arg Ala Gln Gly Arg Gly Arg Leu Pro Arg Arg Leu Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 Leu Ala Leu Trp Val Gln Ala Ala Arg Pro Met Gly Tyr Phe Glu Leu
 20 25 30
 Gln Leu Ser Ala Leu Arg Asn Val Asn Gly Glu Leu Leu Ser Gly Ala

 35 40 45
 Cys Cys Asp Gly Asp Gly Arg Thr Thr Arg Ala Gly Gly Cys Gly His
 50 55 60
 Asp Glu Cys Asp Thr Tyr Val Arg Val Cys Leu Lys Glu Tyr Gln Ala
 65 70 75 80

Lys Val Thr Pro Thr Gly Pro Cys Ser Tyr Gly His Gly Ala Thr Pro
 85 90 95
 Val Leu Gly Gly Asn Ser Phe Tyr Leu Pro Pro Ala Gly Ala Ala Gly
 100 105 110
 Asp Arg Ala Arg Ala Arg Ala Arg Ala Gly Gly Asp Gln Asp Pro Gly
 115 120 125
 Leu Val Val Ile Pro Phe Gln Phe Ala Trp Pro Arg Ser Phe Thr Leu
 130 135 140
 Ile Val Glu Ala Trp Asp Trp Asp Asn Asp Thr Thr Pro Asn Glu Glu
 145 150 155 160
 Leu Leu Ile Glu Arg Val Ser His Ala Gly Met Ile Asn Pro Glu Asp
 165 170 175
 Arg Trp Lys Ser Leu His Phe Ser Gly His Val Ala His Leu Glu Leu
 180 185 190
 Gln Ile Arg Val Arg Cys Asp Glu Asn Tyr Tyr Ser Ala Thr Cys Asn
 195 200 205
 Lys Phe Cys Arg Pro Arg Asn Asp Phe Phe Gly His Tyr Thr Cys Asp
 210 215 220
 Gln Tyr Gly Asn Lys Ala Cys Met Asp Gly Trp Met Gly Lys Glu Cys
 225 230 235 240
 Lys Glu Ala Val Cys Lys Gln Gly Cys Asn Leu Leu His Gly Gly Cys
 245 250 255
 Thr Val Pro Gly Glu Cys Arg Cys Ser Tyr Gly Trp Gln Gly Arg Phe
 260 265 270
 Cys Asp Glu Cys Val Pro Tyr Pro Gly Cys Val His Gly Ser Cys Val
 275 280 285
 Glu Pro Trp Gln Cys Asn Cys Glu Thr Asn Trp Gly Gly Leu Leu Cys
 290 295 300
 Asp Lys Asp Leu Asn Tyr Cys Gly Ser His His Pro Cys Thr Asn Gly
 305 310 315 320
 Gly Thr Cys Ile Asn Ala Glu Pro Asp Gln Tyr Arg Cys Thr Cys Pro

Pro Cys Pro Gly Gly Ala Cys Arg Val Ile Asp Gly Cys Gly Ser Asp
 580 585 590
 Ala Gly Pro Gly Met Pro Gly Thr Ala Ala Ser Gly Val Cys Gly Pro
 595 600 605
 His Gly Arg Cys Val Ser Gln Pro Gly Gly Asn Phe Ser Cys Ile Cys
 610 615 620
 Asp Ser Gly Phe Thr Gly Thr Tyr Cys His Glu Asn Ile Asp Asp Cys
 625 630 635 640
 Leu Gly Gln Pro Cys Arg Asn Gly Gly Thr Cys Ile Asp Glu Val Asp
 645 650 655
 Ala Phe Arg Cys Phe Cys Pro Ser Gly Trp Glu Gly Glu Leu Cys Asp
 660 665 670
 Thr Asn Pro Asn Asp Cys Leu Pro Asp Pro Cys His Ser Arg Gly Arg
 675 680 685
 Cys Tyr Asp Leu Val Asn Asp Phe Tyr Cys Ala Cys Asp Asp Gly Trp
 690 695 700
 Lys Gly Lys Thr Cys His Ser Arg Glu Phe Gln Cys Asp Ala Tyr Thr
 705 710 715 720
 Cys Ser Asn Gly Gly Thr Cys Tyr Asp Ser Gly Asp Thr Phe Arg Cys
 725 730 735
 Ala Cys Pro Pro Gly Trp Lys Gly Ser Thr Cys Ala Val Ala Lys Asn
 740 745 750
 Ser Ser Cys Leu Pro Asn Pro Cys Val Asn Gly Gly Thr Cys Val Gly
 755 760 765
 Ser Gly Ala Ser Phe Ser Cys Ile Cys Arg Asp Gly Trp Glu Gly Arg
 770 775 780
 Thr Cys Thr His Asn Thr Asn Asp Cys Asn Pro Leu Pro Cys Tyr Asn
 785 790 795 800
 Gly Gly Ile Cys Val Asp Gly Val Asn Trp Phe Arg Cys Glu Cys Ala
 805 810 815
 Pro Gly Phe Ala Gly Pro Asp Cys Arg Ile Asn Ile Asp Glu Cys Gln

Lys Val Glu Thr Val Val Thr Gly Gly Ser Ser Thr Gly Leu Leu
 1070 1075 1080
 Val Pro Val Leu Cys Gly Ala Phe Ser Val Leu Trp Leu Ala Cys
 1085 1090 1095
 Val Val Leu Cys Val Trp Trp Thr Arg Lys Arg Arg Lys Glu Arg
 1100 1105 1110
 Glu Arg Ser Arg Leu Pro Arg Glu Glu Ser Ala Asn Asn Gln Trp
 1115 1120 1125
 Ala Pro Leu Asn Pro Ile Arg Asn Pro Ile Glu Arg Pro Gly Gly
 1130 1135 1140
 His Lys Asp Val Leu Tyr Gln Cys Lys Asn Phe Thr Pro Pro Pro
 1145 1150 1155
 Arg Arg Ala Asp Glu Ala Leu Pro Gly Pro Ala Gly His Ala Ala
 1160 1165 1170
 Val Arg Glu Asp Glu Glu Asp Glu Asp Leu Gly Arg Gly Glu Glu
 1175 1180 1185
 Asp Ser Leu Glu Ala Glu Lys Phe Leu Ser His Lys Phe Thr Lys
 1190 1195 1200
 Asp Pro Gly Arg Ser Pro Gly Arg Pro Ala His Trp Ala Ser Gly
 1205 1210 1215
 Pro Lys Val Asp Asn Arg Ala Val Arg Ser Ile Asn Glu Ala Arg
 1220 1225 1230
 Tyr Ala Gly Lys Glu
 1235
 <210> 4

 <211> 1247
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 <400> 4
 Met Arg Ala Arg Gly Trp Gly Arg Leu Pro Arg Arg Leu Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 Leu Val Leu Cys Val Gln Ala Thr Arg Pro Met Gly Tyr Phe Glu Leu

Cys Asp Glu Cys Val Pro Tyr Pro Gly Cys Val His Gly Ser Cys Val
 275 280 285
 Glu Pro Trp His Cys Asp Cys Glu Thr Asn Trp Gly Gly Leu Leu Cys
 290 295 300
 Asp Lys Asp Leu Asn Tyr Cys Gly Ser His His Pro Cys Val Asn Gly
 305 310 315 320
 Gly Thr Cys Ile Asn Ala Glu Pro Asp Gln Tyr Leu Cys Ala Cys Pro
 325 330 335
 Asp Gly Tyr Leu Gly Lys Asn Cys Glu Arg Ala Glu His Ala Cys Ala
 340 345 350
 Ser Asn Pro Cys Ala Asn Gly Gly Ser Cys His Glu Val Pro Ser Gly
 355 360 365
 Phe Glu Cys His Cys Pro Ser Gly Trp Ser Gly Pro Thr Cys Ala Leu
 370 375 380
 Asp Ile Asp Glu Cys Ala Ser Asn Pro Cys Ala Ala Gly Gly Thr Cys
 385 390 395 400
 Val Asp Gln Val Asp Gly Phe Glu Cys Ile Cys Pro Glu Gln Trp Val
 405 410 415
 Gly Ala Thr Cys Gln Leu Asp Ala Asn Glu Cys Glu Gly Lys Pro Cys
 420 425 430
 Leu Asn Ala Phe Ser Cys Lys Asn Leu Ile Gly Gly Tyr Tyr Cys Asp
 435 440 445
 Cys Leu Pro Gly Trp Lys Gly Ile Asn Cys Gln Ile Asn Ile Asn Asp
 450 455 460
 Cys His Gly Gln Cys Gln His Gly Gly Thr Cys Lys Asp Leu Val Asn
 465 470 475 480
 Gly Tyr Gln Cys Val Cys Pro Arg Gly Phe Gly Gly Arg His Cys Glu
 485 490 495
 Leu Glu Tyr Asp Lys Cys Ala Ser Ser Pro Cys Arg Arg Gly Gly Ile
 500 505 510
 Cys Glu Asp Leu Val Asp Gly Phe Arg Cys His Cys Pro Arg Gly Leu

Ser Gly Asp Ser Phe Ser Cys Ile Cys Arg Asp Gly Trp Glu Gly Arg
 770 775 780
 Thr Cys Thr His Asn Thr Asn Asp Cys Asn Pro Leu Pro Cys Tyr Asn
 785 790 795 800
 Gly Gly Ile Cys Val Asp Gly Val Asn Trp Phe Arg Cys Glu Cys Ala
 805 810 815
 Pro Gly Phe Ala Gly Pro Asp Cys Arg Ile Asn Ile Asp Glu Cys Gln
 820 825 830
 Ser Ser Pro Cys Ala Tyr Gly Ala Thr Cys Val Asp Glu Ile Asn Gly
 835 840 845
 Tyr Arg Cys Ser Cys Pro Pro Gly Arg Ser Gly Pro Arg Cys Gln Glu
 850 855 860
 Val Val Ile Phe Thr Arg Pro Cys Trp Ser Arg Gly Met Ser Phe Pro
 865 870 875 880
 His Gly Ser Ser Trp Met Glu Asp Cys Asn Ser Cys Arg Cys Leu Asp
 885 890 895
 Gly His Arg Asp Cys Ser Lys Val Trp Cys Gly Trp Lys Pro Cys Leu
 900 905 910
 Leu Ser Gly Gln Pro Ser Asp Pro Ser Ala Gln Cys Pro Pro Gly Gln
 915 920 925
 Gln Cys Gln Glu Lys Ala Val Gly Gln Cys Leu Gln Pro Pro Cys Glu
 930 935 940
 Asn Trp Gly Glu Cys Thr Ala Glu Glu Pro Leu Pro Pro Ser Thr Pro
 945 950 955 960
 Cys Gln Pro Arg Ser Ser His Leu Asp Asn Asn Cys Ala Arg Leu Thr
 965 970 975
 Leu Arg Phe Asn Arg Asp Gln Val Pro Gln Gly Thr Thr Val Gly Ala
 980 985 990
 Ile Cys Ser Gly Ile Arg Ala Leu Pro Ala Thr Arg Ala Ala Ala His
 995 1000 1005
 Asp Arg Leu Leu Leu Leu Leu Cys Asp Arg Ala Ser Ser Gly Ala

<211> 365

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 5

Ala Asp Leu Gly Ser Gln Phe Glu Leu Glu Ile Leu Ser Met Gln Asn

1 5 10 15

Val Asn Gly Glu Leu Gln Asn Gly Asn Cys Cys Gly Gly Val Arg Asn

20 25 30

Pro Gly Asp Arg Lys Cys Thr Arg Asp Glu Cys Asp Thr Tyr Phe Lys

35 40 45

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

50 55 60

Ser Phe Gly Ser Gly Ser Thr Pro Val Ile Gly Gly Asn Thr Phe Asn

65 70 75 80

Leu Lys Ala Ser Arg Gly Asn Asp Arg Asn Arg Ile Val Leu Pro Phe

85 90 95

Ser Phe Ala Trp Pro Arg Ser Tyr Thr Leu Leu Val Glu Ala Trp Asp

100 105 110

Ser Ser Asn Asp Thr Ile Gln Pro Asp Ser Ile Ile Glu Lys Ala Ser

115 120 125

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

130 135 140

Asn Thr Gly Ile Ala His Phe Glu Tyr Gln Ile Arg Val Thr Cys Asp

145 150 155 160

Asp His Tyr Tyr Gly Phe Gly Cys Asn Lys Phe Cys Arg Pro Arg Asp

165 170 175

Asp Phe Phe Gly His Tyr Ala Cys Asp Gln Asn Gly Asn Lys Thr Cys

180 185 190

Met Glu Gly Trp Met Gly Pro Asp Cys Asn Lys Ala Ile Cys Arg Gln
 195 200 205

Gly Cys Ser Pro Lys His Gly Ser Cys Lys Leu Pro Gly Asp Cys Arg
 210 215 220

Cys Gln Tyr Gly Trp Gln Gly Leu Tyr Cys Asp Lys Cys Ile Pro His
 225 230 235 240

Pro Gly Cys Val His Gly Thr Cys Asn Glu Pro Trp Gln Cys Leu Cys
 245 250 255

Glu Thr Asn Trp Gly Gly Gln Leu Cys Asp Lys Asp Leu Asn Tyr Cys
 260 265 270

Gly Thr His Gln Pro Cys Leu Asn Arg Gly Thr Cys Ser Asn Thr Gly
 275 280 285

Pro Asp Lys Tyr Gln Cys Ser Cys Pro Glu Gly Tyr Ser Gly Pro Asn
 290 295 300

Cys Glu Ile Ala Glu His Ala Cys Leu Ser Asp Pro Cys His Asn Arg
 305 310 315 320

Gly Ser Cys Lys Glu Thr Ser Ser Gly Phe Glu Cys Glu Cys Ser Pro
 325 330 335

Gly Trp Thr Gly Pro Thr Cys Ser Thr Asn Ile Asp Asp Glu Phe Gly
 340 345 350

Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly His His His His His His
 355 360 365

<210> 6
 <211> 344
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 6

Gln Phe Glu Leu Glu Ile Leu Ser Met Gln Asn Val Asn Gly Glu Leu
 1 5 10 15

Gln Asn Gly Asn Cys Cys Gly Gly Ala Arg Asn Pro Gly Asp Arg Lys
 20 25 30
 Cys Thr Arg Asp Glu Cys Asp Thr Tyr Phe Lys Val Cys Leu Lys Glu
 35 40 45
 Tyr Gln Ser Arg Val Thr Ala Gly Gly Pro Cys Ser Phe Gly Ser Gly
 50 55 60
 Ser Thr Pro Val Ile Gly Gly Asn Thr Phe Asn Leu Lys Ala Ser Arg
 65 70 75 80
 Gly Asn Asp Arg Asn Arg Ile Val Leu Pro Phe Ser Phe Ala Trp Pro
 85 90 95
 Arg Ser Tyr Thr Leu Leu Val Glu Ala Trp Asp Ser Ser Asn Asp Thr
 100 105 110
 Val Gln Pro Asp Ser Ile Ile Glu Lys Ala Ser His Ser Gly Met Ile
 115 120 125
 Asn Pro Ser Arg Gln Trp Gln Thr Leu Lys Gln Asn Thr Gly Val Ala
 130 135 140
 His Phe Glu Tyr Gln Ile Arg Val Thr Cys Asp Asp Tyr Tyr Tyr Gly
 145 150 155 160
 Phe Gly Cys Asn Lys Phe Cys Arg Pro Arg Asp Asp Phe Phe Gly His
 165 170 175
 Tyr Ala Cys Asp Gln Asn Gly Asn Lys Thr Cys Met Glu Gly Trp Met
 180 185 190
 Gly Pro Glu Cys Asn Arg Ala Ile Cys Arg Gln Gly Cys Ser Pro Lys
 195 200 205
 His Gly Ser Cys Lys Leu Pro Gly Asp Cys Arg Cys Gln Tyr Gly Trp
 210 215 220
 Gln Gly Leu Tyr Cys Asp Lys Cys Ile Pro His Pro Gly Cys Val His
 225 230 235 240
 Gly Ile Cys Asn Glu Pro Trp Gln Cys Leu Cys Glu Thr Asn Trp Gly
 245 250 255
 Gly Gln Leu Cys Asp Lys Asp Leu Asn Tyr Cys Gly Thr His Gln Pro

Pro Ser Gly Trp Asn Gly Pro Thr Cys Ala Leu Asp Ile Asp Glu Glu
 355 360 365

Phe Gly Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly His His His His His His
 370 375 380

<210> 8
 <211> 381
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 8

Ala Arg Pro Met Gly Tyr Phe Glu Leu Gln Leu Ser Ala Leu Arg Asn
 1 5 10 15

Val Asn Gly Glu Leu Leu Ser Gly Ala Cys Cys Asp Gly Asp Gly Arg
 20 25 30

Thr Thr Arg Ala Gly Gly Cys Gly His Asp Glu Cys Asp Thr Tyr Val
 35 40 45

Arg Val Cys Leu Lys Glu Tyr Gln Ala Lys Val Thr Pro Thr Gly Pro
 50 55 60

Cys Ser Tyr Gly His Gly Ala Thr Pro Val Leu Gly Gly Asn Ser Phe
 65 70 75 80

Tyr Leu Pro Pro Ala Gly Ala Ala Gly Asp Arg Ala Arg Ala Arg Ala
 85 90 95

Arg Ala Gly Gly Asp Gln Asp Pro Gly Leu Val Val Ile Pro Phe Gln
 100 105 110

Phe Ala Trp Pro Arg Ser Phe Thr Leu Ile Val Glu Ala Trp Asp Trp
 115 120 125

Asp Asn Asp Thr Thr Pro Asn Glu Glu Leu Leu Ile Glu Arg Val Ser
 130 135 140

His Ala Gly Met Ile Asn Pro Glu Asp Arg Trp Lys Ser Leu His Phe
 145 150 155 160

Ser Gly His Val Ala His Leu Glu Leu Gln Ile Arg Val Arg Cys Asp
 165 170 175

Glu Asn Tyr Tyr Ser Ala Thr Cys Asn Lys Phe Cys Arg Pro Arg Asn
 180 185 190

Asp Phe Phe Gly His Tyr Thr Cys Asp Gln Tyr Gly Asn Lys Ala Cys
 195 200 205

Met Asp Gly Trp Met Gly Lys Glu Cys Lys Glu Ala Val Cys Lys Gln
 210 215 220

Gly Cys Asn Leu Leu His Gly Gly Cys Thr Val Pro Gly Glu Cys Arg
 225 230 235 240

Cys Ser Tyr Gly Trp Gln Gly Arg Phe Cys Asp Glu Cys Val Pro Tyr
 245 250 255

Pro Gly Cys Val His Gly Ser Cys Val Glu Pro Trp Gln Cys Asn Cys
 260 265 270

Glu Thr Asn Trp Gly Gly Leu Leu Cys Asp Lys Asp Leu Asn Tyr Cys
 275 280 285

Gly Ser His His Pro Cys Thr Asn Gly Gly Thr Cys Ile Asn Ala Glu
 290 295 300

Pro Asp Gln Tyr Arg Cys Thr Cys Pro Asp Gly Tyr Ser Gly Arg Asn
 305 310 315 320

Cys Glu Lys Ala Glu His Ala Cys Thr Ser Asn Pro Cys Ala Asn Gly
 325 330 335

Gly Ser Cys His Glu Val Pro Ser Gly Phe Glu Cys His Cys Pro Ser
 340 345 350

Gly Trp Ser Gly Pro Thr Cys Ala Leu Asp Ile Asp Glu Glu Phe Gly
 355 360 365

Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly His His His His His His
 370 375 380

<210>

9

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 9

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Ala Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

 100 105 110

Thr Val Ser Ser

 115

<210> 10

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 10

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Gly Ser Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 11

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 11

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 12

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 12

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 Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Asp Tyr Asp Val Arg Ser Val Gly Ser Gly Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 13

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 13

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr

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

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

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

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

 85 90 95
Ala Arg Asn Asp Tyr Asp Val Arg Thr Val Gly Ser Gly Met Asp Tyr

 100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 14

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

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

<400> 14

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

1 5 10 15

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

85 90 95
 Ala Arg Asn Asp Tyr Asp Val Arg Phe Val Gly Ser Gly Met Asp Tyr
 100 105 110

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

<210> 16

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 16

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 Ser
 20 25 30

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

Ala Arg Ser Tyr Trp Asn Asn Ser Pro Gly Ser Gly Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 17

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 17

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 Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Tyr Trp Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ala Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

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

<210> 18

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 18

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

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

100 105

<210> 20

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 20

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 21

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 21

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

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

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

<210> 22

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 22

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Ala Pro

<400> 24

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 25

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 25

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 26

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 26

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

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

<210> 27

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 27

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

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

<210> 28

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 28

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

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 30

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

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

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

<210> 31

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 31

Ala Asp Leu Gly Ser

1 5
 <210> 32
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 32
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr

 20 25 30

<210> 33
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 33
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

1 5 10

<210> 34
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 34
 Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 35
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 35
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 36

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

 20 25

<210> 37

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

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

1 5 10

<210> 38

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

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

 20 25 30

<210> 39

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 40

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 41

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

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

1 5 10

<210> 42

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 43

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser

20 25

<210> 44

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

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

1 5 10

<210> 45

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 46

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 47

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<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 Ser

20 25 30

<210> 48

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

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

1 5 10

<210> 49

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 50

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

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

20 25

<210> 51

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

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

1 5 10

<210> 52

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

<210> 53

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

<210> 54

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

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 Asn Ile Lys

 20 25 30

<210> 55

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

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

1 5 10 15
 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
 20 25 30

<210> 56

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

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

1 5 10 15
 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
 20 25 30

<210> 57

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

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

1 5 10 15
 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 58

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

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

1 5 10 15
 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 20 25 30

<210> 59

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

<210> 60

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

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

 20

<210> 61

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

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

1 5 10 15

<210> 62

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 63

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 64

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

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

20

<210> 65

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

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

1 5 10 15

<210> 66

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

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

1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 67

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 68

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

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

1 5 10 15

<210> 69

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 69

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

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

20

25

30

<210> 70

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

20

<210> 71

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

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

1 5 10 15

<210> 72

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 73

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 73

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 Ser Val Lys Pro Met

20 25 30

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

35 40 45

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

115 120

<210> 75

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 75

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 Val Thr Pro Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Ser Pro Trp Ser Gly Glu Gly Phe Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 76

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 76

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

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

<210> 77

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 77

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

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

<210> 78

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 78

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

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

<210> 79

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 79

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 80

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 80

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 81

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 81

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Ile His

1

5

10

<210> 82

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 82

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

1

5

10

15

Gly

<210> 83

<211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 83
 Trp Ile Thr Gly Asn Gly Gly Tyr Ser Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 84
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <220><221> VARIANT
 <222>
 > (4)..(4)
 <223> /replace="Gly"
 <220><221> VARIANT
 <222> (5)..(5)
 <223> /replace="Asn"
 <220><221> VARIANT
 <222> (9)..(9)
 <223> /replace="Ser"
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(17)
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"
 <400> 84
 Trp Ile Thr Pro Asp Gly Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<

<210> 85

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 85

Ala Gly Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5

<210> 86

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 86

Ala Gly Ser Leu Phe Ala Tyr

1 5

<210> 87

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Leu"

```

<220><221> misc_feature
<222> (1)..(7)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations for
        variant positions"
<400> 87
Ala Gly Ser Trp Phe Ala Tyr
1           5
<210> 88
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223>
> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 88
Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Ile His
1           5           10
<210> 89
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 89
Gly Ile Ser Pro Ala Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Ala Asn Ser Val Lys
1           5           10           15
Gly
<210> 90
<211> 14
<212>
> PRT

```

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 90
 Asn Asp Tyr Asp Val Arg Ser Val Gly Ser Gly Met Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 91
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 91
 Asn Asp Tyr Asp Val Arg Thr Val Gly Ser Gly Met Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 92
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 92
 Asn Asp Tyr Asp Val Arg Phe Val Gly Ser Gly Met Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 93
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 93

Asn Asp Tyr Asp Val Arg Tyr Phe Gly Ser Gly Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 94

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Thr" or "Phe" or "Tyr"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Phe"

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(14)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for

variant positions"

<400> 94

Asn Asp Tyr Asp Val Arg Ser Val Gly Ser Gly Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 95

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 95

Gly Phe Thr Phe Thr Asn Ser Asp Ile His

1 5 10

<210> 96

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 96

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

1 5 10 15

Gly

<210> 97

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 97

Ser Tyr Trp Asn Asn Ser Pro Gly Ser Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 98

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 98

Ser Tyr Trp Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 99
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <220><221> VARIANT
 <222> (4)..(5)
 <223> /replace="Ser"
 <220><221> VARIANT
 <222> (10)..(10)
 <223> /replace="Ala"
 <220><221> misc_feature

<222> (1)..(13)
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 99
 Ser Tyr Trp Asn Asn Ser Pro Gly Ser Gly Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 100
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 100
 Gly Phe Thr Phe Thr Ser Asn Tyr Met Ser
 1 5 10

<210> 101
 <211> 10

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 101
 Gly Phe Ser Val Lys Pro Met Tyr Met Thr
 1 5 10
 <210> 102
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 102
 Gly Phe Thr Phe Ile Ser Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 <210> 103
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 103
 Gly Phe Thr Val Thr Pro Leu Tyr Met Ser
 1 5 10
 <210> 104
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

        peptide"
<400> 104
Gly Phe Thr Val Thr Pro Met Tyr Met Ser
1           5           10

<210> 105
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /replace="Ser"
<220><221> VARIANT
<222> (4)..(4)
<223> /replace="Val"
<220><221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /replace="Lys" or "Ile"
<220><221> VARIANT
<222> (6)..(6)
<223> /replace="Pro"
<220><221> VARIANT
<222> (7)..(7)
<223> /replace="Met" or "Leu"
<220><221> VARIANT
<222> (9)..(9)

<223> /replace="Val"
<220><221> VARIANT
<222> (10)..(10)
<223> /replace="Thr"
<220><221> misc_feature

```

<222> (1)..(10)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 105

Gly Phe Thr Phe Thr Ser Asn Tyr Met Ser

1 5 10

<210> 106

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 106

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

1 5 10 15

Gly

<210> 107

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 107

Ser Ser Pro Trp Ser Gly Glu Gly Phe Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 108

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

```

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide"
<400> 108
Asp Ser Pro Trp Pro Ser Lys Gly Phe Gly Met Asp Val
1           5           10
<210> 109
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (1)..(1)
<223> /replace="Asp"
<220><221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /replace="Pro"
<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)
<223> /replace="Ser"
<220><221> VARIANT
<222> (7)..(7)
<223> /replace="Lys"
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(13)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
      preference with respect to those in the annotations for
      variant positions"
<400> 109
Ser Ser Pro Trp Ser Gly Glu Gly Phe Gly Met Asp Val
1           5           10
<210> 110

```

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

peptide"

<400> 110
 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
 1 5 10

<210> 111
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 111
 Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
 1 5

<210> 112
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 112
 Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
 1 5

<210> 113
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

```

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide"
<400> 113
Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Ala Thr Thr
1           5
<210> 114
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide"
<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)
<223> /replace="Tyr"
<220><221> VARIANT
<222> (7)..(7)
<223> /replace="Ala"
<220><221> VARIANT
<222> (8)..(8)
<223> /replace="Thr"
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(9)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
      preference with respect to those in the annotations for
      variant positions"
<400> 114
Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1           5
<210> 115
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

<220
 ><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 115
 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
 1 5 10
 <210> 116
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 116
 Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
 1 5
 <210> 117
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 117
 Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
 1 5
 <210> 118
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 118

Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Ala Pro Thr

1 5

<210> 119

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 119

Gln Gln Ser Trp Thr Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 120

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 120

Gln Gln Ser Phe Thr Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 121

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 121

Gln Gln Ser Tyr Ile Ser Pro Pro Thr

1 5

```

<210> 122
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (4)..(4)
<223> /replace="Trp" or "Phe"
<220><221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /replace="Ile"
<220><221> VARIANT
<222> (6)..(6)
<223> /replace="Ser" or "Ala"
<220><221> VARIANT
<222> (7)..(7)
<223> /replace="Ala"
<220>
><221> misc_feature
<222> (1)..(9)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations for
        variant positions"
<400> 122
Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1           5
<210> 123
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"

```

<400> 123

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 124

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 124

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 125

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 125

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 126

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 126

Gln Gln Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Thr

1 5

<210> 127
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <220><221> VARIANT
 <222> (5)..(5)
 <223> /replace="Ile"
 <220><221> VARIANT
 <222> (6)..(6)
 <223> /replace="Ser"
 <220><221> VARIANT

 <222> (8)..(8)
 <223> /replace="Ser"
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(9)
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"
 <400> 127
 Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
 1 5
 <210> 128
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 128
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 129

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 129

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser

1 5

<210> 130

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 130

Gln Gln Tyr Tyr Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 131

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 131

Gln Gln Tyr Leu Ser Ser Pro Ile Thr

1 5

<210> 132

<211> 9

<212> PRT

```

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide"
<400> 132
Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Pro Leu Thr
1           5
<210> 133
<211
> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide"
<400> 133
Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Leu Thr
1           5
<210> 134
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (4)..(4)
<223> /replace="Leu" or "Ser" or "His"
<220><221> VARIANT
<222> (8)..(8)
<223
> /replace="Ile"
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(9)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

```

preference with respect to those in the annotations for
variant positions"

<400> 134

Gln Gln Tyr Tyr Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 135

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

1 5 10

<210> 136

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 136

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

1 5 10

<210> 137

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 137

Leu Val Pro Arg Gly Ser

1 5

<210> 138

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
6xHis tag"

<400> 138

His His His His His His

1 5