

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2023-0065382
(43) 공개일자 2023년05월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) **A61K 39/00** (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01) **A61P 31/04** (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/286 (2013.01)
A61P 19/02 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7014931(분할)
(22) 출원일자(국제) 2019년07월12일
심사청구일자 2023년05월02일
- (62) 원출원 특허 10-2019-7035737
원출원일자(국제) 2019년07월12일
심사청구일자 2022년07월12일
- (85) 번역문제출일자 2023년05월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/041614
(87) 국제공개번호 WO 2020/014617
국제공개일자 2020년01월16일
- (30) 우선권주장
62/698,007 2018년07월13일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
알렉터 엘엘씨
미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코
스위트 600 오이스터 포인트 불러바드 131
- (72) 발명자
슈와베, 티나
미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코
오이스터 포인트 불러바드 131 스위트 600 알렉터
엘엘씨 내
커넬라스, 마이클
미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코
오이스터 포인트 불러바드 131 스위트 600 알렉터
엘엘씨 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상남

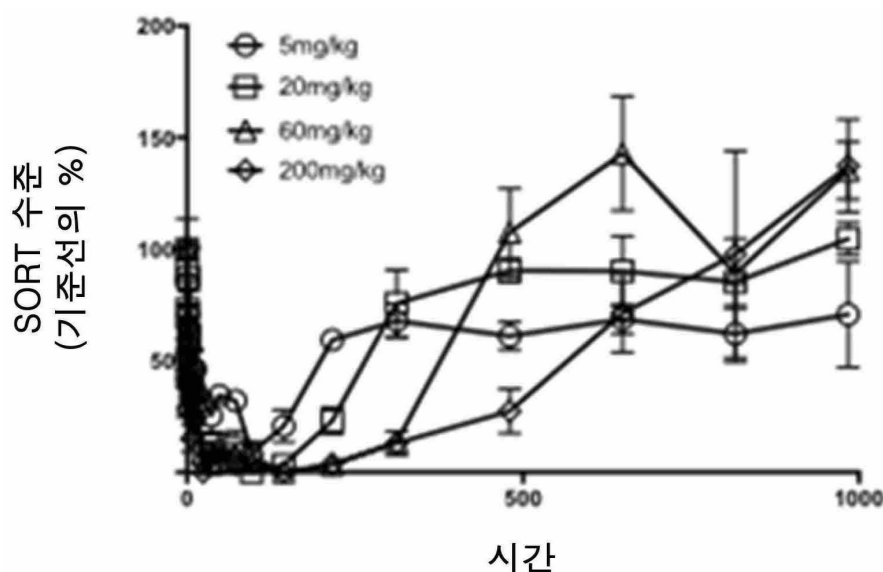
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 항-소틸린 항체 및 이들의 사용 방법

(57) 요약

본 개시내용은 일반적으로, 소틸린 단백질, 예를 들어, 인간 소틸린 또는 포유동물 소틸린에 특이적으로 결합하고, 개선된 및/또는 향상된 기능적 특성을 갖는 항체, 예를 들어, 단클론성, 키메라성, 친화성-성숙된, 인간화된 항체, 항체 단편, 등을 포함하는 조성물, 및 그것이 필요한 개체를 예방, 위험 감소, 또는 치료하는데 있어서의 상기 조성물의 용도에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 25/28 (2018.01)

A61P 27/06 (2018.01)

A61P 31/04 (2018.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

C07K 2317/94 (2013.01)

(72) 발명자

로젠탈, 아르논

미국 94062 캘리포니아주 우드사이드 노르만디 레
인 150

페찰, 로버트

미국 03766 뉴햄프셔주 레바논 루센트 드라이브 7
아디맘 엘엘씨 내

쿠퍼, 안토니 비.

미국 05001 버몬트주 화이트 리버 정션 제리초 스
트리트 2092

(30) 우선권주장

62/860,184 2019년06월11일 미국(US)

62/868,849 2019년06월28일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

소틸린 단백질에 결합하는 항체로서, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서

(a) 상기 중쇄 가변 영역은 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열식별번호: 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열식별번호: 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하고; 상기 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 RSSQSLLRSGYNYLD (서열식별번호: 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQEAPLT (서열식별번호: 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하거나; 또는

(b) 상기 중쇄 가변 영역은 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열식별번호: 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열식별번호: 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하고; 상기 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 RSSQSLLRSTGYNYLD (서열식별번호: 9)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQEAPLT (서열식별번호: 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 항체.

청구항 2

제1항에 있어서,

(a) 상기 항체는 IgG 부류, IgM 부류, 또는 IgA 부류의 것이거나;

(b) 상기 항체는 IgG 부류의 것이며, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 아이소타입을 갖는 것이거나; 또는

(c) 상기 항체는 IgG1 또는 IgG2 아이소타입이고, Fc 영역은 위치 P331S에서 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따르거나; 상기 항체는 IgG1 아이소타입이고, Fc 영역은 위치 L234A, L235A, 및 P331S에서 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따르거나; 상기 항체는 IgG1, IgG2, 또는 IgG4 아이소타입이고, Fc 영역은 위치 N297A에서 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따르거나; 또는 Fc 영역은 위치 S267E 및 L328F에서 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따르는, 항체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 소틸린 단백질은

(a) 임의로 서열식별번호: 81의 아미노산 서열을 포함하는 인간 소틸린 단백질; 및/또는

(b) 야생형 단백질, 천연 발생 변이체, 또는 질환 변이체인, 항체.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항체는

(a) 인간 항체, 이종특이적 항체, 단클론성 항체, 다가 항체, 또는 접합된 항체이고/거나;

(b) 제1 항원 및 제2 항원을 인식하는 이종특이적 항체이며, 여기서 임의로 제1 항원은 소틸린이고 제2 항원은 혈액-뇌-장벽을 가로지르는 수송을 촉진하는 항원이며, 여기서 임의로 추가로 제2 항원은 트랜스페린 수용체 (TR), 인슐린 수용체 (HIR), 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (IGFR), 저밀도 지단백질 수용체 관련 단백질 1 및 2 (LPR-1 및 2), 디프테리아 독소 수용체, CRM197, 라마 단일 도메인 항체, TMEM 30(A), 단백질 형질도입 도메인, TAT, Syn-B, 페테트라틴, 폴리-아르기닌 펩티드, 안지오텐 펩티드, 바시진(basigin), Glut1, CD98hc, 및 ANG1005로 구성된 군으로부터 선택되고/거나;

(c) 인간 소틸린 단백질에 결합하는 항체 단편이며, 여기서 임의로 상기 항체 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv, 또는 scFv 단편인, 항체.

청구항 5

제1항 또는 제2항의 항체를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 단리된 핵산.

청구항 6

제5항의 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 7

제6항의 벡터를 포함하는 단리된 숙주 세포.

청구항 8

제7항의 숙주 세포를 배양하여 항체를 생산하는 단계를 포함하는, 소틸린에 결합하는 항체의 제조 방법이며, 여기서 임의로 상기 방법은 상기 숙주 세포에 의해 생산된 항체를 회수하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 9

제8항의 방법에 의해 생산된 소틸린에 결합하는 단리된 항체.

청구항 10

제1항 또는 제2항의 항체 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 11

(a) 전두측두엽 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 발작, 망막 이영양증, 근위축성 측색경화증, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 치매, 뇌졸중, 파킨슨병, 망막 변성, 다발성 경화증, 패혈성 쇼크, 관절염, 골관절염, 및 신경병증 통증으로 구성된 군으로부터 선택되는 질환, 장애, 또는 손상의 예방, 위험 감소, 또는 치료;

(b) 염증성 장애의 예방, 위험 감소, 또는 치료;

(c) 신경염증, 또는 짧은 축삭 돌출 및 이상 분지를 특징으로 하는 축삭병증의 억제가 필요한 개체에서 신경염증, 또는 짧은 축삭 돌출 및 이상 분지를 특징으로 하는 축삭병증의 억제; 또는

(d) 상처 치유의 촉진

에 사용하기 위한, 제1항 또는 제2항의 항체 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 질환, 장애, 또는 손상은 전두측두엽 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 발작, 망막 이영양증, 근위축성 측색경화증, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 치매, 뇌졸중, 파킨슨병, 망막 변성, 다발성 경화증, 패혈성 쇼크, 관절염, 및 골관절염으로 구성된 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 질환, 장애, 또는 손상은 전두측두엽 치매, 알츠하이머병, 근위축성 측색경화증, 및 파킨슨병으로 구성된 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 질환, 장애, 또는 손상은 전두측두엽 치매인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 질환, 장애, 또는 손상은 관절염인, 약제학적 조성물.

청구항 16

세포 상에 발현된 소틸린과 프로그래놀린 사이의 상호작용을 억제하는 시험관내 방법으로서, 제1항 또는 제2항의 항체 또는 상기 항체 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 소틸린을 발현시키는

세포를 노출시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 세포 상에 발현된 소틸린과 프로그래놀린 사이의 상호작용을 억제하는 시험관내 방법은 상기 세포 표면 상에 발현된 소틸린의 수준을 감소시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 세포 상에 발현된 소틸린과 프로그래놀린 사이의 상호작용을 억제하는 시험관내 방법은 프로그래놀린의 세포외 수준을 증가시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 19

제11항에 있어서, 프로그래놀린을 인코딩하는 유전자에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 개체에게 투여되는, 억제학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 개체는 프로그래놀린을 인코딩하는 유전자에서 하나 이상의 기능 상실 돌연변이에 대해 이형접합성인, 억제학적 조성물.

청구항 21

제11항에 있어서, 상기 항체는 2개 이상의 항-소틸린 항체를 포함하는, 억제학적 조성물.

청구항 22

제16항에 있어서, 상기 항체는 2개 이상의 항-소틸린 항체를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 교차-참조
- [0002] 본원은 2018년 7월 13일 출원된, 미국 가출원 번호 62/698,007, 및 2019년 6월 11일 출원된, 미국 가출원 번호 62/860,184, 및 2019년 6월 28일에 출원된, 미국 가출원 번호 62/868,849의 이점을 주장하고, 각각의 이들은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입되어 있다.
- [0003] 연방 후원 연구 또는 개발에 관한 진술
- [0004] 본 발명은 미국 국립 보건원(the National Institutes of Health)에 의해 수여된 수여 번호 R44AG050363 하에서 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에서 특정 권리를 가진다.
- [0005] ASCII 텍스트 파일로 서열 목록의 제출
- [0006] ASCII 텍스트 파일로 하기 제출의 내용은 그 전문이 본 명세서에서 참고로 편입된다: 서열 목록 (파일명: 735022001940SEQLIST.TXT, 기록된 날짜: 2019년 7월 10일, 크기: 153 KB)의 컴퓨터 판독가능한 형태 (CRF).
- [0007] 분야
- [0008] 본 개시내용은 항-소틸린(anti-Sortilin) 항체 및 상기 항체의 치료 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0009] 소틸린은 여러 리간드의 수용체로서 작용하고, 트랜스-골지 네트워크 (trans-Golgi network; TGN)에서 후기 엔도솜 및 리소솜으로 분해를 위해 선택된 카고를 선별하는 역할을 하는 타입 I 막통과 단백질이다. 소틸린은 VPS10 패밀리의 일부이며, 효모 VPS10P와 상동성이며, 10-블레이드 베타-프로펠러 구조와 시스테인이 풍부한 10CC 모듈을 포함하는 큰 세포외 도메인을 보유한다 (Nykjaer, A 등, (2012) *Trends Neurosci* 35: 261-270; 및 Zheng, Y 등, (2011) *PLoS One* 6: e21023). ADAM10 또는 감마-세크레타제 (<5 %)의 활동으로 소량의 소틸린이 방출될 수 있다 (Nykjaer, A 등, (2012) *Trends Neurosci* 35: 261-270; 및 Willnow, TE 등, (2011) *Curr Opin*

Lipidol 22: 79-85).

- [0010] 소틸린은 분비된 단백질 프로그래놀린 (Progranulin; PGRN)에 결합하여 리소좀 분해를 위해 이를 표적으로 하여, PGRN의 세포외 수준을 부정적으로 조절한다 (Hu, F 등 (2010) *Neuron* 68, 654-667). 이와 관련하여, 소틸린의 결핍은 생체내 마우스 모델과 시험관내 인간 세포 모두에서 혈장 PGRN 수준을 현저히 증가시킨다 (Carrasquillo, M.M 등, (2010) *Am J Hum Genet* 87, 890-897; Lee, W.C 등, (2014) *Hum Mol Genet* 23, 1467-1478). 또한, 소틸린의 다형성은 인간의 PGRN 혈청 수준과 밀접한 관련이 있는 것으로 나타났다 (Carrasquillo MM 등, (2010), *Am J Hum Genet.* 10; 87(6):890-7).
- [0011] 프로그래놀린 (PGRN)은 분비된 성장 인자-유사, 영양성 및 항염증 단백질이며, 이는 또한 식이-유도된 비만 및 인슐린 저항성에 관여하는 아디포카인 역할을 한다 (Nguyen DA 등, (2013). *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 24, 597- 606). 프로그래놀린 결핍은 조기-발병 신경퇴행성 질환인, 모든 유전성 형태의 전두측두엽 치매 (frontotemporal dementia; FTD)의 약 25%를 차지한다. PGRN에서 이형접합 기능 상실 돌연변이를 가진 환자는 단백질의 세포외 수준이 ~50% 감소했으며 예외없이 FTD가 발생하여 PGRN을 질환의 원인 유전자로 만들 것이다 (Baker, M 등, (2006) *Nature* 442, 916-919; Carecchio M 등, (2011) *J Alzheimers Dis* 27, 781-790; Cruts, M 등, (2008) *Trends Genet* 24, 186-194; Galimberti, D 등, (2010) *J Alzheimers Dis* 19, 171-177). 또한, PGRN 돌연변이 대립유전자가 알츠하이머병 환자에서 식별되었다 (Seelaar, H 등, (2011). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 82, 476-486). 중요하게, PGRN은 PGRN 수준이 증가된 여러 질환 모델에서 보호적으로 작용하여 허혈에서 행동 회복을 가속화하고 (Tao, J 등, (2012) *Brain Res* 1436, 130-136; Egashira, Y. 등, (2013). *J Neuroinflammation* 10, 105), 파킨슨병 모델에서 보행 결손(locomotor deficit)을 억제하고 (Van Kampen, J.M 등 (2014). *PLoS One* 9, e97032), 근위축성 측색경화증 (Laird, A.S 등, (2010). *PLoS One* 5, e13368.) 및 관절염 (Tang, W 등, (2011). *Science* 332, 478-484) 모델에서 병리학을 약화시키고, 알츠하이머병 모델에서 기억력 결핍을 예방한다 (Minami, S.S 등, (2014). *Nat Med* 20, 1157-1164).
- [0012] 또한, 소틸린은 프로-도메인을 보유하고 전형적으로 세포자멸을 유발하는(pro-apoptotic), 프로-신경 성장 인자 (pro-nerve growth factor; pro-NGF), pro-BDNF, 프로-뉴로트로핀-3 등과 같은 프로-뉴로트로핀에 직접 결합한다. 상기 프로-뉴로트로핀 전구체들은 스트레스를 받는 동안 방출되며, 소틸린은 이들의 방출을 조절할 뿐만 아니라 수용 세포에 결합하고 p75NTR과 함께 세포자멸을 자극하는 것과 관련이 있다 (Willnow, TE 등, (2008) *Nat Rev Neurosci* 9: 899-909; Nykjaer, A 등, *Trends Neurosci* 35: 261-270; 및 Nykjaer, A 등, (2004) *Nature* 427: 843-848; Hiroko Yano 등, (2009) *J Neurosci.*; 29: 14790-14802.Teng H.K., 등, *J. Neurosci.* 25:5455-5463(2005)). 또한, 소틸린은 p75NTR에 직접 결합한다 (Skeldal S 등, (2012) *J Biol Chem.*; 287:43798). 또한, 소틸린은 프로그래놀린 결합과 부분적으로 중첩되는 영역의 뉴로텐신에 결합한다 (Quistgaard, EM 등, (2009) *Nat Struct Mol Biol* 16: 96-98; 및 Zheng, Y 등, *PLoS One* 6: e21023). 또한, 소틸린은 Trk 수용체들인 NTRK1, NTRK2, 및 NTRK3과 상호작용하고; 이들의 전행성 축삭 운반 및 신호전달을 조절할 수 있다 (Vaegter, CB 등, (2011) *Nat. Neurosci.* 14:54-61). 또한, 소틸린은 아밀로이드 전구체 단백질과 상호작용하여 아밀로이드 전구체 단백질의 처리 및 트래피킹을 조절하고, 결과적으로 병리학적 베타 아밀로이드 펩티드의 생성을 조절한다 (Gustafsen C 등, (2013). *J Neurosci.* 2;33(1):64-71).
- [0013] 또한, 소틸린은 아포지질단백질 및 지질단백질 리파제에 결합하는 것으로 나타났으며; 따라서, 결핍은 간에서 VLDL 방출을 감소시키고 콜레스테롤을 감소시킨다 (Willnow, TE 등, (2011) *Curr Opin Lipidol* 22: 79-85; Kjolby, M 등, (2010) *Cell Metab* 12: 213-223; Nilsson, SK 등, (2007) *Biochemistry* 46: 3896-3904.; Nilsson, SK 등, (2008) *J Biol Chem* 283: 25920-25927; 및 Klinger, SC 등, (2011) *J Cell Sci* 124: 1095-1105). 최근에, 소틸린은 또한, 직접 APP에 (Gustafsen, C 등, (2013) *J. Neurosc.* 33:64-71) 및 또한 APP 처리 효소 BACE1에 결합하는 것 (Gustafsen, C 등, (2013) *J. Neurosc.* 33:64-71; 및 Finan, GM 등, *J Biol Chem* 286: 12602-12616)과 관련되었음을 보여주었다. 또한, 소틸린은 아포지질단백질 E (APOE), A 베타 펩티드 (Carlo, AS 등, (2013) *J. Neurosc.* 33: 358-370), 및 PCSK9 (Gustafsen 등, (2014) *Cell Metab*, 19: 310-318)에 결합한다. 또한, 소틸린은 세포외 수준의 PCSK9에 결합하여 이를 조절하는 것으로 나타났으며, 이는 리소좀에서의 분해를 위한 저밀도 지질단백질 수용체를 유도하여 LDL 콜레스테롤의 수준을 증가시킨다 (Gustafsen C 등, (2014). *Cell Metab.* 2014 Feb 4;19(2):310-8).
- [0014] 엔도솜과 같은 세포내 소포에 존재하는 경우, 소틸린의 아미노-말단 세포외 도메인은 소포의 카고(cargo)가 존재하는 내강으로 향한다. 그러나, 소틸린의 카복시-말단 세포내/세포질 도메인은 일련의 어댑터 단백질에 결합하여, 표면으로부터 그리고 세포내 구획 내의 트래피킹을 조절한다. 이들은 AP2 (세포 표면에서 세포내이입을 조절하는 클라트린 어댑터)와 레트로머 복합체(Retromer Complex)/AP1을 포함하며, 이는 재순환을 위한 초기 엔

도숨에서 골지로의 이동; 및 일반적으로 리소솜을 통한 후속 분해를 위해, 골지에서 초기 엔도솜으로 직접 이동하기 위한 GGA (골지-국재화, 감마-이어(ear) 함유, ADP-리보실화 인자 결합) 패밀리의 단백질과의 상호작용을 조절한다. 따라서, 소틸린은, 프로그래놀린 및 다른 인자의 분해와 같이, 세포내 운명을 결정하기 위해 그것의 목적지를 결정하는 세포질 어댑터와 결합하면서, 그것의 내강 도메인에서 리간드에 결합할 수 있다.

[0015] 프로그래놀린과 같은 단백질과의 다양한 상호작용을 통해, 소틸린 및 그것의 다중 리간드는 다양한 질환, 장애 및 병태, 예컨대 전두측두엽 치매, 근위축성 측색경화증, 근위축성 측색경화증-전두측두엽 치매 표현형, 알츠하이머병, 파킨슨병, 우울증, 신경정신 장애(neuropsychiatric disorder), 혈관성 치매, 발작, 망막 이영양증, 연령 관련 황반변성, 녹내장, 외상성 뇌손상, 노화, 발작, 상처 치유, 뇌졸중, 관절염 및 죽상경화성 혈관 질환에 관련되는 것으로 나타났다.

[0016] 따라서, 소틸린 활성화와 관련된 하나 이상의 질환, 장애 및 병태를 치료하기 위해, 소틸린 단백질에 특이적으로 결합하고, 소틸린의 그것의 리간드, 예컨대 프로그래놀린에 대한 결합을 차단하거나 그렇지 않으면 리간드의 유효 농도를 조절하는 치료용 항체가 필요하다.

[0017] 특허, 특허 출원 및 공보를 포함하는, 본 명세서에서 인용된 모든 참조문헌은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입된다.

발명의 내용

[0018] 요약

[0019] 본 개시내용은 일반적으로 인간 소틸린에 특이적으로 결합하는 항체, 예를 들어, 단클론성, 키메라성, 인간화된 항체, 항체 단편, 등을 포함하는 조성물, 및 상기 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

[0020] 일부 측면에서, 본 개시내용은 소틸린 단백질에 결합하는 항체를 제공하며, 여기서 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 상기 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 1을 포함하는 HVR-H1, 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호:3을 포함하는 HVR-H2, 및 서열식별번호: 5 또는 서열식별번호: 6을 포함하는 HVR-H3을 포함하고; 상기 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 8-27 중 어느 것을 포함하는 HVR-L1, 서열식별번호: 29 또는 서열식별번호: 30을 포함하는 HVR-L2, 및 서열식별번호: 32를 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0021] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열식별번호: 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIQQGYGMDV (서열식별번호: 5)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSNGYNYLD (서열식별번호: 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQEAPLT (서열식별번호: 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0022] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열식별번호: 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIQQGYGMDV (서열식별번호: 5)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSNGYNYLD (서열식별번호: 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRVS (서열식별번호: 30)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQETPLT (서열식별번호: 33)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0023] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLES (서열식별번호: 3)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIQQGYGMDV (서열식별번호: 5)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSNGYNYLD (서열식별번호: 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQEAPLT (서열식별번호: 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0024] 일부 측면에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열식별번호: 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIQQGYGMDV (서열식별번호: 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSNGYNYLD (서열식별번호: 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQEAPLT (서열식별번호: 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

- [0025] 일부 측면에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열식별번호: 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열식별번호: 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSTGYNLYD (서열식별번호: 9)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQEAPLT (서열식별번호: 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0026] 일부 측면에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열식별번호: 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열식별번호: 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSTGYNLYD (서열식별번호: 10)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQEAPLT (서열식별번호: 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0027] 일부 측면에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열식별번호: 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열식별번호: 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSTGYNLYD (서열식별번호: 21)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQEAPLT (서열식별번호: 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0028] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열식별번호: 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열식별번호: 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSNGYNLYD (서열식별번호: 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQETPLT (서열식별번호: 33)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0029] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열식별번호: 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열식별번호: 5)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLHSNGYNLYD (서열식별번호: 26)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQETPLT (서열식별번호: 33)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0030] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열식별번호: 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열식별번호: 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSNGYNLYD (서열식별번호: 27)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQEAPLT (서열식별번호: 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0031] 일부 측면에서, 본 개시내용은 소틸린 단백질에 결합하는 항체를 제공하며, 여기서 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 상기 중쇄 가변 영역은 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열식별번호: 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열식별번호: 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하고; 상기 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 RSSQSLLRSNGYNLYD (서열식별번호: 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQEAPLT (서열식별번호: 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함한다.
- [0032] 일부 측면에서, 본 개시내용은 소틸린 단백질에 결합하는 항체를 제공하며, 여기서 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 상기 항체는 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열식별번호: 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열식별번호: 6)를 포함하는 HVR-H3을 갖는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSTGYNLYD (서열식별번호: 9)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQEAPLT (서열식별번호: 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0033] 상기 측면 중 어느 것의 일부 구현예에서, 상기 항-소틸린 항체는: (a) 서열식별번호: 56의 서열을 포함하는 중

쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 79의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-소틸린 항체에 의해 야기된 감소 수준보다 더 많이 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나; (b) 서열식별번호: 56의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 79의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-소틸린 항체에 의해 야기된 증가 수준보다 더 많이 프로그래놀린의 세포의 수준을 증가시키거나; (c) 서열식별번호: 56의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 79의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-소틸린 항체에 의해 야기된 억제 수준보다 더 많이 소틸린과 프로그래놀린 사이의 상호작용을 억제하거나; 또는 (d) (a)-(c)의 임의의 조합이다. 상기 측면 중 어느 것의 일부 구현예에서, 상기 항-소틸린 항체는: (a) S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-7, 또는 S-60-8로 구성된 군으로부터 선택된 항-소틸린 항체에 의해 야기된 감소 수준보다 더 많이 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나; (b) S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-7, 또는 S-60-8로 구성된 군으로부터 선택된 항-소틸린 항체에 의해 야기된 증가 수준보다 더 많이 프로그래놀린의 세포의 수준을 증가시키거나; (c) S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-7, 또는 S-60-8로 구성된 군으로부터 선택된 항-소틸린 항체에 의해 야기된 억제 수준보다 더 많이 소틸린과 프로그래놀린 사이의 상호작용을 억제하거나; 또는 (d) (a)-(c)의 임의의 조합이다.

- [0034] 본 개시내용의 특정 측면은 서열식별번호: 54-56으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열식별번호: 57-58, 60-78, 또는 80으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체를 제공한다.
- [0035] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열식별번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0036] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열식별번호: 58의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0037] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열식별번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0038] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열식별번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0039] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열식별번호: 58의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0040] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열식별번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0041] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열식별번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0042] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열식별번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0043] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열식별번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0044] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열식별번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0045] 일부 측면에서, 본 개시내용은 소틸린 단백질에 결합하는 항체를 제공하며, 여기서 상기 항체는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0046] 특정 측면에서, 본 개시내용은 소틸린 단백질에 결합하는 항체를 제공하며, 여기서 상기 항체는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 60의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0047] 특정 측면에서, 본 개시내용은 소틸린 단백질에 결합하는 항체를 제공하며, 여기서 상기 항체는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 61의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

- [0048] 특정 측면에서, 본 개시내용은 소틸린 단백질에 결합하는 항체를 제공하며, 여기서 상기 항체는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 72의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0049] 이전의 측면 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 IgG 부류, IgM 부류, 또는 IgA 부류의 것이다. 특정 구체적인 구현예에서, 상기 항-소틸린 항체는 IgG 부류의 것이며, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 아이소타입을 갖는다. 본 개시내용의 일부 구현예에서, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 아이소타입의 항-소틸린 항체가 제공되며, 여기서 (a) 상기 항체는 IgG1 또는 IgG2 아이소타입이며, Fc 영역은 위치 P331S에서 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따르거나; (b) 상기 항체는 IgG1 아이소타입이고, Fc 영역은 위치 L234A, L235A, 및 P331S에서 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따르거나; (c) 상기 항체는 IgG1, IgG2, 또는 IgG4 아이소타입이고, Fc 영역은 위치 N297A에서 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따르거나; 또는 (d) Fc 영역은 위치 S267E 및 L328F에서 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, 상기 항체는 IgG1 아이소타입이고, Fc 영역은 위치 L234A, L235A, 및 P331S에서 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다.
- [0050] 일부 측면에서, 본 개시내용은 소틸린 단백질에 결합하는 항체를 제공하며, 여기서 상기 항체는 서열식별번호: 137의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 142의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0051] 일부 측면에서, 본 개시내용은 소틸린 단백질에 결합하는 항체를 제공하며, 여기서 상기 항체는 서열식별번호: 138의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 142의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0052] 본 개시내용의 특정 구현예에서, 상기 소틸린 단백질은 인간 단백질이다. 일부 구현예에서, 상기 소틸린 단백질은 야생형 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 소틸린 단백질은 천연 발생 변이체. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 인간 소틸린 단백질에 특이적으로 결합한다. 이전의 구현예 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 상기 항체는 인간 항체, 이종특이적 항체, 단클론성 항체, 다가 항체, 접합된 항체, 또는 키메라성 항체이다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 단클론성 항체이다.
- [0053] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 제1 항원 및 제2 항원을 인식하는 이중특이적 항체이다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 소틸린과 혈액-뇌-장벽을 가로질러 수송을 촉진하는 항원을 인식한다. 일부 구체적인 구현예에서, 상기 제1 항원은 소틸린이고, 상기 제2 항원은 소틸린, 트랜스페린 수용체 (TR), 인슐린 수용체 (HIR), 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (IGFR), 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (LPR-1 및 2), 디프테리아 독소 수용체, CRM197, 라마 단일 도메인 항체, TMEM 30(A), 단백질 형질도입 도메인, TAT, Syn-B, 페네티라틴, 폴리-아르기닌 펩티드, 안지오펍 펩티드, 바시진(basigin), Glut1, CD98hc, 또는 ANG1005 이다.
- [0054] 본 개시내용의 특정 구현예에서, 상기 항-소틸린 항체는 인간 소틸린 단백질에 결합하는 항체 단편이다. 일부 구현예에서, 상기 항-소틸린 항체는 인간 소틸린, 인간 소틸린의 천연 발생 변이체, 및 인간 소틸린의 질환 변이체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 인간 단백질에 결합하는 항체 단편이다. 선행 구현예 중 어느 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항-소틸린 항체 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv, 또는 scFv 단편이다.
- [0055] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 항-소틸린 항체를 제공하며, 여기서 (a) 상기 항-소틸린 항체는 프로그래놀린의 세포의 수준을 증가시키거나, 소틸린의 세포 수준을 감소시키거나, 소틸린과 프로그래놀린 사이의 상호작용을 억제하거나, 이들의 임의의 조합이고; (b) 상기 항-소틸린 항체는 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나, 프로그래놀린의 세포의 수준을 증가시키거나, 소틸린과 프로그래놀린 사이의 상호작용을 억제하거나, 이들의 임의의 조합이고; (c) 상기 항-소틸린 항체는 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나, 소틸린의 세포 수준을 감소시키거나, 소틸린의 총 수준을 감소시키거나, 이들의 임의의 조합이고; (d) 상기 항-소틸린 항체는 소틸린 분해, 소틸린 절단, 소틸린 내재화, 소틸린 하향 조절, 또는 이들의 임의의 조합을 유도하고; (e) 상기 항-소틸린 항체는 소틸린의 세포 수준을 감소시키고 소틸린과 프로그래놀린 사이의 상호작용을 억제하고; (f) 상기 항-소틸린 항체는 소틸린의 세포 수준을 감소시키고 프로그래놀린의 세포 수준을 증가시키고; 및/또는 (g) 상기 항-소틸린 항체는 프로그래놀린의 유효 농도를 증가시킨다.
- [0056] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 항-소틸린 항체를 제공하고, 여기서 상기 항-소틸린 항체는 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나, 프로그래놀린의 세포의 수준을 증가시키거나, 소틸린과 프로그래놀린 사이의 상호작용

을 억제하거나, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 구현예에서, 상기 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 56의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 79의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-소틸린 항체보다 최대 2.5배 더 낮은 인간 소틸린에 대한 해리 상수 (K_D)를 가지며, 여기서 상기 K_D 는 FACS에 의해 결정된다 (예를 들어, **실시예 1** 참조). 일부 구현예에서, 상기 항체는 서열식별번호: 56의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 79의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-소틸린 항체보다 1배 이상 더 크고 최대 약 2.1배 더 낮은 인간 소틸린에 대한 해리 상수 (K_D)를 가지며, 여기서 상기 K_D 는 FACS에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 상기 항-소틸린 항체는 약 $1.10E-8$ M 내지 약 $4.68E-10$ M (여기서 상기 K_D 는 FACS에 의해 결정됨 (예를 들어, **실시예 1** 참조)), 또는 약 270 내지 약 2910 pM (여기서 상기 K_D 는 바이오-층 간섭계법으로 결정됨 (예를 들어, **실시예 4** 참조)) 범위의 인간 소틸린에 대한 해리 상수 (K_D)를 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 항체는 약 $5.0E-10$ M 내지 약 $1.0E-9$ M (여기서 상기 K_D 는 FACS로 결정됨), 또는 약 250-500 pM (여기서 상기 K_D 는 바이오-층 간섭계법으로 결정됨) 범위의 인간 소틸린에 대한 해리 상수 (K_D)를 갖는다.

[0057] 이전의 구현예 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 (a) 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 150 pM 미만의 반최대 유효 농도 (EC_{50})로 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나; (b) 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 대조군에 비해 1.25 nM IgG에서 약 50% 이상, 0.63 nM IgG에서 약 80% 이상, 또는 150 nM IgG에서 약 69% 이상 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나; 표준 ELISA에 의해 측정될 때, 0.63 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.13배 이상, 또는 50 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.22배 이상 프로그래놀린 분비를 증가시키거나; 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 325 nM 미만의 반최대 유효 농도 (EC_{50})로 소틸린에 대한 프로그래놀린의 결합을 차단하거나; (e) 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 대조군에 비해 50 nM IgG에서 약 88% 이상, 또는 150 nM IgG에서 약 27.5% 이상 소틸린에 대한 프로그래놀린의 결합을 차단하거나; 또는 (f) 이들의 임의의 조합이다.

[0058] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 (a) 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 681 pM 미만의 반최대 유효 농도 (EC_{50})로 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나; (b) 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 대조군에 비해 1.25 nM IgG에서 약 40% 이상, 0.6 nM IgG에서 약 29% 이상, 또는 150 nM IgG에서 약 62% 이상 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나; (c) 표준 ELISA에 의해 측정될 때, 0.63 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.11배 이상, 또는 50 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.75배 이상 프로그래놀린 분비를 증가시키거나; (d) 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 0.751 nM 미만의 반최대 유효 농도 (EC_{50})로 소틸린에 대한 프로그래놀린의 결합을 차단하거나; (e) 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 대조군에 비해 50 nM IgG에서 약 90% 이상, 또는 150 nM IgG에서 약 95% 이상 소틸린에 대한 프로그래놀린의 결합을 차단하거나; 또는 (f) 이들의 임의의 조합이다.

[0059] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합에 대해 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-16, S-60-18, S-60-19, S-60-24, 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 항체의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항체와 경쟁한다. 이전의 구현예 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-16, S-60-18, S-60-19, 및 S-60-24로 구성된 군으로부터 선택된 항체의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항체와 본질적으로 동일한 소틸린 에피토프에 결합한다.

[0060] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 임의의 방법에 의해 생산된 항체에 관한 것이다. 일부 측면에서, 본 개시내용은 선행 측면 및 구현예 중 어느 하나의 항-소틸린 항체를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 단리된 핵산을 제공한다. 따라서 일부 측면은 항-소틸린 항체를 인코딩하는 핵산을 함유하는 벡터를 제공하며, 일부 측면은 상기 벡터를 함유하는 단리된 숙주 세포를 제공한다. 특정 측면에서, 본 개시내용은 항-소틸린 항체가 생산되도록 상기 단리된 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함하는, 소틸린에 결합하는 항-소틸린 항체를 생산하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 또한, 상기 세포에 의해 생산된 항체를 회수하는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, 본 개시내용의 방법에 의해 생산되고 소틸린에 결합하는 단리된 항체가 본 명세서에 제공된다.

[0061] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 임의의 항-소틸린 항체 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 약제의 제조 또는 생산을 위한 본 명세서에 기재된 항체 또는 조성물 중 어느 것의 용도에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 전두

측두엽 치매, 진행성 핵상 마비, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 발작, 망막 이영양증, 근위축성 측색경화증, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 신경병성 통증, 치매, 뇌졸중, 파킨슨병, 급성 파종성 뇌척수염, 망막 변성, 연령 관련 황반변성, 녹내장, 다발성 경화증, 폐혈성 쇼크, 박테리아 감염, 관절염, 또는 골관절염의 치료를 위한 약제의 제조 또는 생산을 위한 본 명세서에 기재된 항체 또는 조성물 중 어느 것의 용도에 관한 것이다. 일부 구현예는 치료 방법에 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 항체 또는 조성물을 제공한다. 일부 구현예는 전두측두엽 치매, 진행성 핵상 마비, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 발작, 망막 이영양증, 근위축성 측색경화증, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 신경병성 통증, 치매, 뇌졸중, 파킨슨병, 급성 파종성 뇌척수염, 망막 변성, 연령 관련 황반변성, 녹내장, 다발성 경화증, 폐혈성 쇼크, 박테리아 감염, 관절염, 또는 골관절염의 치료 방법에 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 항체 또는 조성물을 제공한다.

[0062] 특정 측면에서, 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 그것이 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 질환, 장애 또는 손상을 갖는 개체를 예방, 위험 감소, 또는 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 질환, 장애 또는 손상은 전두측두엽 치매, 진행성 핵상 마비, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 발작, 망막 이영양증, 근위축성 측색경화증, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 신경병성 통증, 치매, 뇌졸중, 파킨슨병, 급성 파종성 뇌척수염, 망막 변성, 연령 관련 황반변성, 녹내장, 다발성 경화증, 폐혈성 쇼크, 박테리아 감염, 관절염, 및 골관절염으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 질환, 장애 또는 손상은 전두측두엽 치매, 진행성 핵상 마비, 알츠하이머병, 및 근위축성 측색경화증으로부터 선택된다.

[0063] 특정 측면에서, 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 신경염증, 짧은 축삭 돌출 및 이상 분지를 특징으로 하는 축삭병증, 미세아교세포 활성화, 및 염증 반응 중 하나 이상을 억제하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0064] 특정 측면에서, 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상처 치유, 자가포식, 및 응집 단백질 제거 중 하나 이상을 촉진하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0065] 특정 측면에서, 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 관절염을 갖는 개체를 예방, 위험 감소, 또는 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0066] 특정 측면에서, 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 하나 이상의 전-염증 매개체의 발현을 감소시키는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 하나 이상의 전-염증 매개체는 IL-6, IL12p70, IL12p40, IL-1 β , TNF- α , CXCL1, CCL2, CCL3, CCL4, 및 CCL5로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0067] 일부 측면에서, 소틸린과 프로그래놀린 사이의 상호작용을 억제하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 소틸린을 발현시키는 세포를 본 개시내용의 항-소틸린 항체 또는 약제학적 조성물에 노출시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 세포는 *시험관내*이다. 일부 구현예에서, 상기 세포는 *생체내*이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 또한, 세포 표면에서 발현된 소틸린의 수준을 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 프로그래놀린의 세포외 수준은 증가된다.

[0068] 일부 측면에서, 그것이 필요한 개체에서 프로그래놀린 수준을 증가시키는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-소틸린 항체 또는 약제학적 조성물을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 프로그래놀린 수준은 혈장에서 증가된다. 일부 구현예에서, 프로그래놀린 수준은 뇌척수액에서 증가된다. 일부 측면에서, 그것이 필요한 개체에서 소틸린 수준을 감소시키는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-소틸린 항체 또는 약제학적 조성물을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 소틸린 수준은 말초 혈액구에서 감소된다. 일부 구현예에서, 상기 개체는 프로그래놀린을 인코딩하는 유전자에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부에서 상기 개체는 프로그래놀린을 인코딩하는 유전자에서 하나 이상의 기능 상실 돌연변이에 대해 이형접합성이다. 일부 구현예에서, 상기 개체는 c9orf72 핵산뉴클레오타이드 반복 확장을 갖는다. 상기 개체는 전두측두엽 치매, 알츠하이머병, 또는 근위축성 측색경화증을 갖거나 위험이 있다.

[0069] 이전 측면 또는 구현예 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 본 개시내용은 항-소틸린 항체가 2개 이상의 항-소틸린 항체를 포함하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0070] 도면의 간단한 설명

도 1a-1c는 단일 용량의 항-소틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS (L234A/L235A/P331S 돌연변이를 갖는 huIgG1 을 갖는 S-60-15.1 [N33T])를 투여받은 비인간 영장류의 약동학적 및 약력학적 연구를 제공한다. **도 1a**는 명시된 항-소틸린 항체 용량으로 치료 후 지시된 시간 (시간)에 기준선으로부터 백분율로서 말초 백혈구에서의 SORT1의 수준을 제공한다. SORT1 발현은 시험된 모든 항-소틸린 항체 용량에서 감소하였다. 더 높은 항체 용량 (60 mg/kg, 200 mg/kg)은 더 낮은 항-소틸린 항체 용량 (5mg/kg, 20 mg/kg)과 비교하여 SORT1 수준의 초기 및 보다 장기간 감소를 초래하였다. **도 1b**는 명시된 항-소틸린 항체 용량으로 치료 후 지시된 시간 (시간)에 기준선으로부터 백분율로서 혈장에서의 PGRN의 수준을 제공한다. PGRN 수준은 시간-의존적 및 용량-의존적 방식으로 증가하였다. 특히, 혈장 PGRN 수준은 시험된 모든 항-소틸린 항체 용량에 대해 기준선 수준과 비교하여 C_{max} 에서 3배 내지 4배 증가하였고, 더 높은 항체 용량에서 더 오랜 기간 동안 상승된 상태를 유지하였다. **도 1c**는 명시된 항-소틸린 항체 용량으로 치료 후 지시된 시간 (시간)에서 기준선으로부터 백분율로서 CSF의 PGRN의 수준을 제공한다. CSF PGRN 수준은 20 mg/kg, 60 mg/kg, 또는 200 mg/kg으로 투여된 동물에서 기준선보다 2배 내지 3배 증가하였다. 혈장 PGRN 수준에서 관측된 바와 같이 (**도 1b**), CSF PGRN 수준은 더 높은 항체 용량 그룹에서 시간 경과에 따라 상승된 상태로 유지되었다. **도 1a-1c**에 대해, 용량당 $n = 3$ 마리의 동물.

도 2a-2c는 항-소틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 반복 용량을 투여받은 비인간 영장류의 약동학적 및 약력학적 연구를 제공한다. 동물 (수컷 2마리 및 암컷 2마리)에 항-소틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS를 4주 동안 주당 1회 60mg/kg의 용량으로 투여하였다. 투약이 발생한 날은 수직 점선으로 표시된다. **도 2a**는 말초 백혈구 (WBC) 중의 SORT1 농도의 평균 (+/- 표준 편차)을 지시된 시간 (일)에 기준선의 백분율로서 제공한다. 말초 백혈구에서의 SORT1 수준은 연구 기간 내내 감소된 상태로 유지되었다. **도 2b**는 혈장 중의 PGRN 농도의 평균 (+/- 표준 편차)을 지시된 시간 (일)에 기준선 (정규화됨)의 백분율로서 제공한다. 혈장 PGRN 수준은 피크 수준에서 기준선보다 5배 내지 6배 증가하였다. 항-소틸린 항체의 제4 및 최종 투여 후 혈장 PGRN의 감소가 관측되었지만; 혈장 PGRN 수준은 기준선보다 2배 상승된 상태로 유지되었다. **도 2c**는 CSF 중의 PGRN 농도의 평균 (+/- 표준 편차)을 지시된 시간 (일)에 기준선 (정규화됨)의 백분율로서 제공한다. CSF PGRN 수준은 기준선보다 3배 내지 4배 증가하였다 (**도 2c**).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0071] 상세한 설명

[0072] 정의

[0073] 본원에 사용된 용어 "예방하는"은 한 개체의 특정 질환, 장애 또는 병태의 발병 또는 재발과 관련하여 예방 (prophylaxis)을 제공하는 것을 포함한다. 한 개체는 특정 질환, 장애 또는 병태에 취약하거나, 특정 질환, 장애 또는 병태에 민감하거나, 또는 그와 같은 질환, 장애 또는 병태가 발생할 위험이 있을 수 있지만, 아직 상기 질환, 장애 또는 병태로 진단받지 않았다.

[0074] 본원에 사용된, 특정 질환, 장애 또는 병태가 발생할 "위험이 있는" 개체는 본원에 기재된 치료법 사용 이전에 감지될 수 있는 질환 또는 질환의 증상이 있거나 없을 수 있고, 질환 또는 질환의 증상이 보이거나 보이지 않을 수 있다. "위험이 있는"이란 당해 분야에 공지된 바와 같이, 한 개체가 특정 질환, 장애 또는 병태의 발생과 상관관계가 있는 측정가능 파라미터인, 하나 이상의 위험 인자를 갖는다는 것을 의미한다. 이와 같은 위험 인자를 하나 이상 갖는 개체는 이와 같은 위험 인자를 하나 이상 갖지 않는 개체보다 특정 질환, 장애 또는 병태가 발생할 확률이 더 높다.

[0075] 본원에 사용된 용어 "치료"는 임상 병리의 과정 동안 치료 받는 중인 개체의 자연적인 경과를 변화시키도록 고안된 임상적 개입을 지칭한다. 치료의 바람직한 효과에는 특정 질환, 장애 또는 병태의 진행률의 감소, 병리적 상태의 완화 또는 경감, 및 차도 또는 예후의 향상이 포함된다. 개체는 예를 들어 특정 질환, 장애 또는 병태와 연관된 하나 이상의 증상이 완화되거나 또는 제거된 경우, 성공적으로 "치료된 것"이다.

[0076] "유효량"이란 원하는 치료 또는 예방 결과를 달성하기 위해, 필요한 복용량에서 및 기간 동안 적어도 효과적인 양을 지칭한다. 유효량은 1회 이상의 투여로 제공될 수 있다. 본원에서 유효량은 해당 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중과 같은 인자, 그리고 상기 개체에서 원하는 반응을 초래하는 치료 능력에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 또한 치료적으로 유익한 효과가 상기 치료의 임의의 독성 또는 유해 효과보다 더 큰 양이다. 예방용의 경우, 위험의 제거 또는 감소, 중증도의 감소, 또는 이로온 또는 원하는 결과에는 질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 행동학적 증상, 그것의 합병증 및 상기 질환의 발달 중에 제시되는 중간 병리학적 표현형 (intermediate pathological phenotypes)을 비롯한 질환의 발병 지연과 같은 결과가 포함된다. 치료용의 경우, 이로온 또는 원

하는 결과에는 해당 질환으로 유발된 하나 이상의 증상의 감소, 해당 질환을 앓는 환자의 삶의 질의 향상, 해당 질환을 치료하는 데 필요한 다른 약물의 용량의 감소, 예컨대 표적화를 통한 또 다른 약물의 효과의 상승, 해당 질환의 진행의 지연, 및/또는 생존율 연장과 같은 임상적 결과가 포함된다. 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물의 유효량은 직접 또는 간접적으로 예방 차원 또는 치료 차원의 치료를 달성하는 데 충분한 양이다. 임상적 상황에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물의 유효량은 또 다른 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물과 함께 달성될 수도 그렇지 않을 수도 있다. 따라서, "유효량"은 하나 이상의 치료제를 투여하는 맥락에서 고려될 수 있고, 하나 이상의 다른 제제와 함께, 원하는 결과가 달성될 수 있거나 달성된다면, 단일 제제가 유효량으로 제공되는 것으로 간주될 수 있다.

[0077] 본원에 사용된, 또 다른 화합물 또는 조성물과 "함께" 투여에는 동시 투여 및/또는 다른 시간대 투여가 포함된다. 함께 투여는 또한 복합제제(co-제형)로서의 투여 또는, 상이한 투여 빈도 또는 간격의 투여를 포함하고, 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로를 사용하는 별개 조성물로서의 투여를 포함한다.

[0078] 치료, 예방 또는 위험 감소를 목적으로 하는 "개체"는 인간, 가축 및 농장 동물, 및 동물원의 동물, 경주용 동물 또는 애완동물, 예컨대 개, 말, 토끼, 소, 돼지, 햄스터, 게르빌루스쥐, 마우스, 페렛, 랫트, 고양이 등을 비롯하여 포유동물로 분류되는 임의의 동물을 지칭한다. 바람직하게는, 상기 개체는 인간이다.

[0079] 용어 "소틸린" 또는 "소틸린 폴리펩티드"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 본원에서, 달리 명시되지 않는 한, 영양류 (예를 들어, 인간 및 사이노스(cynos)) 및 설치류 (예를 들어, 마우스 및 랫트)를 비롯하여 임의의 포유동물 공급원으로부터의 임의의 천연 소틸린을 지칭한다. 일부 구현예에서, 상기 용어는 야생형 서열 및 천연 발생 변이체 서열, 예를 들어, 스플라이스 변이체 또는 대립형질 변이체 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 용어는 "전장", 미처리된 소틸린뿐만 아니라 세포 내 처리로부터 초래되는 임의의 형태의 소틸린을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 소틸린은 인간 소틸린이다. 일부 구현예에서, 예시적인 인간 소틸린의 아미노산 서열은 서열식별번호: 81이다.

[0080] 용어 "항-소틸린 항체", "소틸린에 결합하는 항체" 및 "소틸린에 특이적으로 결합하는 항체"는 항체가 소틸린을 표적화하는데 진단제 및/또는 치료제로 유용하도록 충분한 친화도로 소틸린에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 일 구현예에서, 비관련, 비-소틸린 폴리펩티드에 대한 항-소틸린 항체의 결합 정도는 예를 들어 방사선면역검정(RIA)에 의해 측정될 때 소틸린에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 구현예에서, 소틸린에 결합하는 항체는 $< 1 \mu\text{M}$, $< 100 \text{ nM}$, $< 10 \text{ nM}$, $< 1 \text{ nM}$, $< 0.1 \text{ nM}$, $< 0.01 \text{ nM}$, 또는 $< 0.001 \text{ nM}$ (예를 들어, 10^{-8} M 이하, 예를 들어 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예를 들어, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수(KD)를 갖는다. 특정 구현예에서, 항-소틸린 항체는 상이한 종의 소틸린 사이에 보존된 소틸린의 에피토프에 결합한다.

[0081] 용어 "면역글로불린" (Ig)은 본원에서 "항체"와 상호교환적으로 사용된다. 본원에서 용어 "항체"는 넓은 의미로 사용되며, 구체적으로는, 단클론성 항체, 다클론성 항체, 적어도 2개의 손상되지 않은 항체로부터 형성된 것을 포함하는 다중특이적 항체 (예를 들어, 이중특이 항체), 및 원하는 생물학적 활성을 나타낸다면 항체 단편을 포괄한다.

[0082] "천연 항체"는 보통 동일한 경쇄(L) 2개와 동일한 중쇄(H) 2개로 이루어진 약 150,000 달톤의 이종사량체(heterotetrameric) 당단백질이다. 각 경쇄는 하나의 공유 이황화 결합에 의해 중쇄에 연결되며, 이황화 연결의 수는 상이한 면역글로불린 아이소타입의 중쇄들마다 달라진다. 각 중쇄 및 경쇄는 또한 규칙적으로 이격된 사슬 내 이황화 브릿지가 있다. 각 중쇄는 일단에 가변 도메인(V_H)이 있고, 이어서 다수의 불변 도메인이 이어진다. 각 경쇄는 일단에 하나의 가변 도메인(V_L)이 있고 타단에 하나의 불변 도메인이 있으며; 상기 경쇄의 불변 도메인은 상기 중쇄의 제1 불변 도메인과 나란히 배열되고, 상기 경쇄 가변 도메인은 상기 중쇄의 가변 도메인과 나란히 배열된다. 특정 아미노산 잔기가 상기 경쇄와 중쇄 가변 도메인 사이의 접점(interface)을 형성하는 것으로 여겨진다.

[0083] 상이한 부류의 항체의 구조 및 특성에 대해서는, 예컨대, 하기를 참조한다: *Basic and Clinical Immunology*, 8th Ed., Daniel P. Stites, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (eds.), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, page 71 and Chapter 6.

[0084] 임의의 척추동물종의 경쇄는, 그것의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기반하여, 카파 (" κ ") 및 람다 (" λ ")라 불리는 명확히 구별되는 두 가지 유형 중 하나로 지정될 수 있다. 중쇄의 불변 도메인(CH)의 아미노산 서열에 따라, 면역글로불린은 상이한 부류 또는 아이소타입으로 지정될 수 있다. 면역글로불린에는 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM과 같이 5가지 부류가 있고, 각각은 알파 (" α "), 델타 (" δ "), 엡실론 (" ϵ "), 감마 (" γ ") 및 뮤

("μ")로 지정된 중쇄를 갖는다. γ 및 α 부류는 더 나아가 CH 서열 및 기능의 상대적으로 사소한 차이를 기준으로 하위 부류 (아이소타입)로 나뉘는데, *예컨대*, 인간은 다음과 같은 하위부류, 즉 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 표현된다. 면역글로불린의 상이한 부류의 서브유닛 구조 및 3차원 배치는 잘 알려져 있고, 예를 들어, 하기에 일반적으로 기재되어 있다: Abbas 등, *Cellular and Molecular Immunology*, 4th ed. (W.B. Saunders Co., 2000).

[0085] 본 개시내용의 항-소틸린 항체와 같은 항체의 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체의 중쇄 또는 경쇄의 아미노-말단 도메인을 지칭한다. 상기 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각 "V_H" 및 "V_L"로 언급될 수 있다. 이들 도메인은 일반적으로 항체의 가장 가변적인 부분 (동일 부류의 다른 항체와 비교하여)으로, 항원 결합 부위를 함유한다.

[0086] 용어 "가변"은 상기 가변 도메인의 특정 세그먼트(segment)가 본 개시내용의 항-소틸린 항체와 같은 항체들 사이에서 서열이 광범위하게 상이하다는 사실을 나타낸다. 가변 도메인은 항원 결합을 매개하고 특정 항원에 대한 특정 항체의 특이성을 규정한다. 그러나, 가변성은 가변 도메인의 전구간에 걸쳐 고르게 분포하지 않는다. 그보다 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 모두에서 초가변 영역 (HVR)으로 불리는 3개의 세그먼트에 집중된다. 가변 도메인의 보다 고도의 보존 부위는 프레임워크 영역 (프레임워크 영역, FR)이라 불린다. 천연 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각, 대체로 베타-시트 배치를 채택하고, 3개의 HVR로 연결되는 4개의 FR 영역을 포함하며, 이들은 베타 시트 구조를 연결하고, 일부 경우에는 베타-시트 구조의 일부를 형성하는 루프(loop)를 형성한다. 각 사슬의 HVR들은 FR 영역에 의해 밀접하게 서로 붙들려 있고, 다른 사슬의 HVR들과 함께, 항체의 항원-결합 부위 형성에 기여한다 (Kabat 등, *Sequences of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991) 참조). 불변 도메인은 항체의 항원 결합에 직접적으로 관여하지 않지만, 항체-의존적-세포 독성에서 항체의 참여와 같은 다양한 효과기(effector) 기능을 나타낸다.

[0087] 본 개시내용의 항-소틸린 항체와 같은 "단리된" 항체는 그것의 생산 환경 (*예를 들어*, 자연적 또는 재조합)의 요소에서 동정, 분리 및/또는 회수된 것이다. 바람직하게는, 단리된 폴리펩티드는 그것의 생산 환경에서 비롯된 모든 기타 오염 요소와의 결합에서 자유롭다. 생산 환경에서 비롯된 오염 요소, *예컨대* 재조합 형질감염된 세포에서 초래된 오염 요소는 상기 항체의 연구, 진단 또는 치료용 사용을 전형적으로 방해하는 물질로, 효소, 호르몬 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 상기 폴리펩티드는 (1) 예를 들어 로리법(Lowry method)에 의해 결정될 때 항체의 95 중량% 초과, 일부 구현예에서는 99 중량% 초과로; (2) 회전컵 배열분석장치(spining cup sequenator)를 사용하여 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개 잔기를 획득하기에 충분한 정도로, 또는 (3) 쿠마시 블루(Coomassie blue) 또는, 바람직하게는, 은 염색(silver stain)을 사용하여 비환원 또는 환원 조건 하에서 SDS-PAGE에 의해 균질성(homogeneity)으로 정제될 것이다. 단리된 항체에는 항체의 자연 환경 중의 적어도 하나의 요소도 존재하지 않기 때문에 재조합 T 세포 내의 동소 항체가 포함된다. 그러나, 일반적으로 단리된 폴리펩티드 또는 항체는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 준비될 것이다.

[0088] 본원에 사용된 용어 "단클론성 항체"는 실질적으로 균질한 항체의 개체군에서 획득된 본 개시내용의 단클론성 항-소틸린 항체와 같은 항체이며, 즉, 상기 개체군을 구성하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 천연 발생 돌연변이 및/또는 변형 후 변형 (*예를 들어*, 이성질체화, 아미드화 등)을 제외하고는 동일하다. 단클론성 항체는 고도로 특이적이고, 단일 항원 부위로 향한다. 전형적으로 상이한 결정인자 (에피토프)로 향하는 상이한 항체를 포함하는 다클론성 항체 제제와 상반되게, 각 단클론성 항체는 항원 상의 단일 결정인자로 향한다. 이들의 특이성에 더하여, 단클론성 항체는 다른 면역글로불린에 의해 오염되지 않은, 하이브리도마 배양에 의해 합성된다는 점에서 유리하다. 수식어 "단클론성"은 실질적으로 균질한 항체 개체군에서 획득되는 항체의 성격을 지시하는 것이지, 어떤 특정 방법에 의한 항체의 생산이 요구되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 예를 들어, 본 발명에 따라서 사용될 단클론성 항체는, 비제한적으로, 하기 방법, 비제한적으로, 랫트, 마우스, 토끼, 기니아 피그, 햄스터 및/또는 닭을 포함하는 동물의 DNA(들), 바이러스-유사 입자, 폴리펩티드(들) 및/또는 세포(들)로의 면역화 방법, 하이브리도마 방법, B-세포 클로닝 방법, 재조합 DNA 방법, 및 인간 면역글로불린 서열을 인코딩하는 인간 면역글로불린 유전자좌(loci) 또는 유전자의 일부 또는 전부를 갖는 동물에서 인간 또는 인간-유사 항체를 생산하는 기술 중 하나 이상을 포함하는 다양한 기술에 의해 만들어질 수 있다.

[0089] 용어 "전장 항체", "손상되지 않은 항체" 또는 "온전한 항체"는 상호교환적으로 사용되어 항체 단편과 대조적으로, 본 개시내용의 항-소틸린 항체와 같이 실질적으로 손상되지 않은 형태의 항체를 지칭한다. 구체적으로, 온전한 항체에는 Fc 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 갖는 항체가 포함된다. 불변 도메인은 천연 서열 불변 도메

인 (예를 들어, 인간 천연 서열 불변 도메인) 또는 그것의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 일부 경우에, 손상되지 않은 항체는 하나 이상의 효과기 기능을 가질 수 있다.

[0090] "항체 단편"은 손상되지 않은 항체의 일부, 바람직하게는 손상되지 않은 항체의 항원 결합 및/또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예에는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편; 디아바디(diabody); 선형 항체 (미국 특허 5,641,870, 실시예 2; Zapata 등, *Protein Eng.* 8(10):1057-1062 (1995) 참조); 단일-사슬 항체 분자 및 항체 단편들로 형성된 다중특이적 항체가 포함된다.

[0091] 본 개시내용의 항-소틸린 항체와 같은 항체의 파파인 소화(papain digestion)는 "Fab" 단편과 잔여 "Fc" 단편 (명칭은 쉽게 결정화하는 능력을 반영함)이라 불리는 동일한 항원결합 단편 2개를 생성한다. Fab 단편은 H쇄의 가변 영역 도메인 (V_H)과 함께 L쇄 전체, 그리고 중쇄 하나의 제1 불변 도메인 (C_{H1})으로 구성된다. 각 Fab 단편은 항원 결합과 관련하여 1가로, 즉, 단일 항원-결합 부위를 갖는다. 항체의 캡신 처리로 인해, 상이한 항원-결합 활성을 갖는 2개의 이황화 연결 Fab 단편에 대략적으로 상응하고 여전히 항원과 가교결합할 수 있는 단일의 거대 F(ab')₂ 단편이 생성된다. Fab' 단편은 항체 힌지 영역에서 하나 이상의 시스테인을 포함하는 C_{H1} 도메인의 카르복시 말단에 몇몇의 추가적인 잔기를 가짐으로써 Fab 단편과 다르다. Fab'-SH는 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)가 유리 티올기를 보유하는 Fab'에 대한 본원에서의 명칭이다. F(ab')₂ 항체 단편들은 원래 이들 사이에 힌지 시스테인을 갖는 Fab' 단편 쌍들로 생성되었다. 기타 항체 단편들의 화학적 결합 또한 알려져 있다.

[0092] Fc 단편은 이황화물에 의해 붙들린 양쪽 H쇄의 카르복시-말단 부분을 포함한다. 항체의 효과기 기능은 Fc영역의 서열에 의해 결정되는데, 상기 영역은 또한 세포의 특정 유형에서 발견되는 Fc 수용체 (FcR)에 의해 인식되는 것이다.

[0093] "Fv"는 완전한 항원-인식 및 결합 부위를 함유하는 최소한의 항체 단편이다. 이와 같은 단편은 단단한, 비공유 결합 중인 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 영역 도메인의 이량체로 이루어진다. 이와 같은 두 도메인의 폴딩으로부터, 항원 결합을 위한 아미노산 잔기를 제공하고 상기 항체에 항원 결합 특이성을 부여하는 초가변 루프 6개 (H쇄 및 L쇄에서 유래된 고리가 각각 3개)가 나온다. 그러나, 단일 가변 도메인 (또는 항원에 특이적인 단 3개의 HVR을 포함하는 Fv의 반쪽) 조차, 전체 결합 부위보다 낮은 친화성일지라도 항원을 인식하고 결합하는 능력을 갖는다.

[0094] "sFv" 또는 "scFv"로 축약되는 "단일-사슬 Fv"는 단일 폴리펩티드 사슬에 연결된 V_H 및 V_L 항체 도메인을 포함하는 항체 단편이다. 바람직하게는, sFv 폴리펩티드는 추가로 sFv가 항원 결합을 위한 바람직한 구조를 형성하게 하는 V_H 및 V_L 도메인 사이의 폴리펩티드 링커를 포함한다. sFv에 대한 검토는 하기를 참조한다: Pluckthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994).

[0095] 본 개시내용의 항-소틸린 항체와 같은 항체의 "기능성 단편"은 일반적으로 손상되지 않은 항체의 항원 결합 또는 가변 영역, 또는 변형된 FcR 결합능을 보유 또는 소유한 항체의 F 영역을 포함하는, 손상되지 않은 항체의 일부를 포함한다. 항체 단편의 예에는 선형 항체, 단일-사슬 항체 분자 및 항체 단편들로 형성된 다중특이적 항체가 포함된다.

[0096] 용어 "디아바디"는 가변 도메인의 사슬내 쌍 이룸(pairing)이 아닌 사슬간 쌍 이룸이 달성되어, 2가 단편, 즉, 항원-결합 부위 2개를 갖는 단편을 생성하도록 V_H 및 V_L 도메인 사이의 짧은 링커 (약 5-10개 잔기)와 함께 sFv 절편 (앞절 참조)을 구성함으로써 제조된 작은 항체 단편을 지칭한다. 이중특이적 디아바디는 2개의 항체의 V_H 및 V_L 도메인이 상이한 폴리펩티드 사슬에 존재하는 "교차형(crossover)" sFv 단편 2개의 이중이량체이다.

[0097] 본원에 사용된, "키메라 항체"는 본 개시내용의 키메라성 항-소틸린 항체와 같은 항체 (면역글로불린)를 지칭하되, 이 항체에서 중쇄 및/또는 경쇄의 일부는 특정 종에서 유래된 또는 특정 항체의 부류 또는 하위부류에 속한 항체의 해당 서열과 동일하거나 또는 상동성인 반면, 사슬(들)의 나머지 부분은, 이들이 원하는 생물학적 활성을 나타낸다면, 그와 같은 항체의 단편뿐만 아니라, 또 다른 종에서 유래된 또는 또 다른 항체 부류 또는 하위 부류에 속한 항체의 해당 서열과 동일하거나 또는 상동성이다. 본원의 관심대상인 키메라성 항체는 PRIMATIZED[®] 항체를 포함하되, 상기 항체의 항원-결합 영역은 예를 들어, 관심대상인 항원으로 면역화된 짧은 꼬리 원숭이 (macaque monkey)에 의해 생산된 항체에서 유래된다. 본원에 사용된, "인간화된 항체"는 "키메라성 항체"의 아 집단으로 사용된다.

[0098] 본 개시내용의 항-소틸린 항체의 인간화된 형태와 같은 비-인간 (예를 들어, 무린) 항체의 "인간화된" 형태는 비-인간 HVR에서 유래된 아미노산 잔기 및 인간 FR에서 유래된 아미노산 잔기를 포함하는 키메라성 항체이다. 특정 구현예에서, 인간화된 항체는 HVR (예를 들어, CDR)의 전부 또는 실질적으로 전부가 비-인간 항체의 것에 상응하고, FR의 전부 또는 실질적으로 전부가 인간 항체의 것에 상응하는 적어도 1개, 및 전형적으로 2개의 가변 도메인의 실질적으로 전부를 포함할 것이다. 인간화된 항체는 선택적으로 인간 항체에서 유래된 항체 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 항체, 예를 들어, 비-인간 항체의 "인간화된 형태"는 인간화를 겪은 항체를 지칭한다.

[0099] "인간 항체"는 인간에 의해 생성된, 본 개시내용의 항-소틸린 항체와 같은 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 갖고, 본원에 개시된 인간 항체 제조 기술 중 어느 것을 사용하여 만들어진 항체이다. 인간 항체의 이와 같은 정의는 구체적으로 비-인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화된 항체는 제외한다. 인간 항체는 파지-디스플레이 라이브러리 및 효모-기반 플랫폼 기술을 비롯한, 당해 분야에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 인간 항체는 항원 켈린지(antigenic challenge)에 반응하여 그와 같은 항체를 생산하도록 변형되었지만 그것의 내인성 유전자좌가 불활성화된 형질전환 동물, 예를 들어, 면역화된 제노마우스(xenomice)뿐만 아니라 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 형질전환 동물에 항원을 투여함으로써 제조될 수 있다.

[0100] 본원에 사용되는 경우 용어 "초가변영역", "HVR" 또는 "HV"는 서열 내에서 초가변적이고 및/또는 구조적으로 한정된 루프를 형성하는 항체-가변 도메인의 영역, 예컨대 본 개시내용의 항-소틸린 항체의 것을 지칭한다. 일반적으로, 항체는 HVR 6개; V_H (H1, H2, H3)에 3개, 그리고 V_L (L1, L2, L3)에 3개를 포함한다. 천연 항체에서, H3 및 L3은 HVR 6개 중 가장 큰 다양성을 나타내고, 특히 H3은 항체에 우수한 특이성을 부여하는 데 독특한 역할을 하는 것으로 여겨진다. 중쇄만으로 이루어진 천연 발생 낙타과 항체는 경쇄의 부재 하에 기능적이고 안정하다.

[0101] 다수의 HVR 묘사가 사용되고 있으며 본원에 포함된다. 일부 구현예에서, HVR은 서열 가변성에 기초하고 가장 일반적으로 사용되는 카바트(Kabat) 상보성-결정 영역 (CDR)일 수 있다 (상기 Kabat 등). 일부 구현예에서, 상기 HVR은 초티아(Chothia) CDR일 수 있다. 대신 초티아는 구조적 루프의 위치를 언급한다 (Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)). 일부 구현예에서, HVR은 AbM HVR일 수 있다. 상기 AbM HVR은 카바트 CDR 및 초티아 구조적 루프 사이의 절충을 나타내고, Oxford Molecular's AbM 항체-모델링 소프트웨어에 의해 사용된다. 일부 구현예에서, 상기 HVR은 "접촉" HVR일 수 있다. 상기 "접촉" HVR은 이용가능한 복합 결정 구조의 분석을 기반으로 한다. 이들 HVR 각각으로부터의 잔기들은 아래 언급되어 있다.

루프	카바트 AbM	초티아	접촉	
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (카바트 넘버링)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (초티아 넘버링)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

[0102] HVR은 하기와 같이 "연장된 HVR"을 포함할 수 있다: V_L 에서 24-36 또는 24-34 (L1), 46-56 또는 50-56 (L2), 및 89-97 또는 89-96 (L3), 그리고 V_H 에서 26-35 (H1), 50-65 또는 49-65 (바람직한 구현예) (H2), 및 93-102, 94-102, 또는 95-102 (H3). 가변-도메인 잔기는 각각의 이와 같은 연장된-HVR 정의에 대해 상기 카바트 등에 따라 넘버링된다.

[0104] "프레임워크" 또는 "FR" 잔기는 본원에 정의된 HVR 잔기 이외의 가변-도메인 잔기이다.

[0105] 본원에 사용된 "수용체 인간 프레임워크"는 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크에서 유래된 V_L 또는 V_H 프레임워크의 아미노산 서열을 포함하는 프레임워크이다. 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크에서 "유래된" 수용체 인간 프레임워크는 그것의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 또는 기존 아미노산 서열 변화를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 기존 아미노산 변화의 수는 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 또는 2개 이하이다. 기존 아미노산 변화가 V_H 에 존재하는 경우, 바람직하게는 이와 같은 변화는 위치 71H, 73H 및 78H 중 단지 3개, 2개 또는 하나에서

발생하는데; 예를 들어, 이와 같은 위치에서의 아미노산 잔기는 71A, 73T 및/또는 78A일 수 있다. 일 구현예에서, VL 수용체 인간 프레임워크는 서열에서 VL 인간 면역글로불린 프레임워크 서열 또는 인간 공통 프레임워크 서열과 동일하다.

[0106] "인간 공통 프레임워크"는 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선택 집합(selection) 중 가장 일반적으로 발생하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 서열의 선택 집합은 가변 도메인 서열의 하위그룹에서 유래된다. 일반적으로, 서열의 하위그룹은 하기에서와 같은 하위 그룹이다: Kabat 등, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991). 예는 VL과 관련하여 포함되며, 하위그룹은 상기 카뎃 등에서와 같이 하위그룹 카파 I, 카파 II, 카파 III 또는 카파 IV일 수 있다. 추가적으로, VH의 경우, 하위그룹은 상기 카뎃 등에서와 같이 하위그룹 I, 하위그룹 II 또는 하위그룹 III일 수 있다.

[0107] 예를 들어, 본 개시내용의 항-소틸린 항체의, 명시된 위치에서의 "아미노산 변형"은 명시된 잔기의 치환 또는 결실, 또는 명시된 잔기에 이웃한 적어도 하나의 아미노산 잔기의 삽입을 지칭한다. 명시된 잔기에 "이웃한" 삽입이란 그것의 1개 내지 2개 잔기 내 삽입을 의미한다. 상기 삽입은 명시된 잔기에 대해 N-말단 또는 C-말단일 수 있다. 본원에서 바람직한 아미노산 변형은 치환이다.

[0108] 본 개시내용의 항-소틸린 항체와 같은 "친화성-성숙된" 항체는 그것의 하나 이상의 HVR에 하나 이상의 변형을 가짐으로써, 이와 같은 변형(들)을 갖지 않는 모 항체와 비교하여, 항원에 대한 항체의 친화도가 개선된 항체이다. 일 구현예에서, 친화성-성숙된 항체는 표적 항원에 대한 나노몰 또는 심지어 피코몰의 친화도를 갖는다. 친화성-성숙된 항체는 당해 분야에 공지된 절차에 의해 생산된다. 예를 들어, 마크스 등 (Marks 등, *Bio/Technology* 10:779-783 (1992))은 VH- 및 VL-도메인 셔플링(shuffling)에 의한 친화성 성숙을 설명한다. HVR 및/또는 프레임워크 잔기의 랜덤 돌연변이유발은 예를 들어 하기에 기재되어 있다: Barbas 등 *Proc Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813 (1994); Schier 등 *Gene* 169:147-155 (1995); Yelton 등 *J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995); Jackson 등, *J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995); 및 Hawkins 등, *J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992).

[0109] 본원에 사용되는 용어 "특이적으로 인식하는" 또는 "특이적으로 결합하는"은 표적과, 본 개시내용의 항-소틸린 항체와 같은 항체 사이의 인력 또는 결합과 같은, 측정가능하고 재현가능한 상호작용을 지칭하며, 이와 같은 상호작용은 생물학적 분자를 비롯한 이중 분자 집단의 존재 하에 표적의 존재를 판단하는 인자이다. 예를 들어, 표적 또는 에피토프에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는, 본 개시내용의 항-소틸린 항체와 같은 항체는, 그것이 다른 표적 또는 해당 표적의 다른 에피토프에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 더 큰 결합능으로 더 용이하게, 그리고/또는 더 긴 기간 동안, 상기 표적 또는 에피토프에 결합하는 항체이다. 이는 또한, 예를 들어, 제1 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체 (또는 모이어티)가 제2 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수도 또는 결합하지 않을 수도 있다는 이와 같은 정의를 읽음으로써 이해된다. 이와 같이, "특이적 결합" 또는 "우선적 결합"은 반드시 배타적 결합을 요구하지는 않는다 (그러나 배타적 결합을 포함할 수는 있다). 표적에 특이적으로 결합하는 항체는 결합 상수가 적어도 약 10^3 M^{-1} 또는 10^4 M^{-1} , 때로는 약 10^5 M^{-1} 또는 10^6 M^{-1} , 다른 경우에는 약 10^6 M^{-1} 또는 10^7 M^{-1} , 약 10^8 M^{-1} 내지 10^9 M^{-1} , 또는 약 10^{10} M^{-1} 내지 10^{11} M^{-1} 또는 그 보다 높을 수 있다. 다양한 면역분석 포맷을 사용하여 특정 단백질에 특이적으로 면역반응성인 항체를 선별할 수 있다. 예를 들어, 고체상 ELISA 면역분석법을 정기적으로 사용하여 단백질에 특이적으로 면역반응성인 단클론성 항체를 선별한다. 특이적 면역반응성을 결정하기 위해 사용될 수 있는 면역분석 포맷 및 조건의 설명에 대해서는, 예를 들어, 하기를 참조한다: Harlow and Lane (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Publications, New York.

[0110] 본원에 사용된 소틸린 단백질과 제2 단백질 사이의 "상호작용"은, 제한 없이, 단백질-단백질 상호작용, 물리적 상호작용, 화학적 상호작용, 결합, 공유 결합 및 이온 결합을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 항체가 두 단백질 사이의 상호작용을 방해, 감소 또는 완전히 제거하는 경우, 상기 항체는 두 단백질 사이의 "상호작용을 억제한다". 본 개시내용의 항체, 또는 그것의 단편은, 상기 항체 또는 그것의 단편이 두 단백질 중 하나에 결합하는 경우, 두 단백질 사이의 "상호작용을 억제한다".

[0111] "작용제(작용제)" 항체 또는 "활성화" 항체는, 항체가 항원에 결합한 후 상기 항원의 하나 이상의 활성 또는 작용을 유도하는 (예를 들어, 증가시키는), 본 개시내용의 작용제 항-소틸린 항체와 같은 항체이다.

- [0112] "차단" 항체, "길항제" 항체, 또는 "억제" 항체는 항체가 항원에 결합한 후, 하나 이상의 리간드에 대한 항원 결합을 억제 또는 감소시키는 (예를 들어, 줄게 하는), 및/또는 항체가 항원에 결합한 후, 상기 항원의 하나 이상의 활성 또는 작용을 억제 또는 감소시키는(예컨대, 줄게 하는), 본 개시내용의 항-소틸린 항체와 같은 항체이다. 일부 구현예에서, 차단 항체, 길항제 항체, 또는 억제 항체는 하나 이상의 리간드에 대한 항원 결합 및/또는 상기 항원의 하나 이상의 활성 또는 작용을 실질적으로 또는 완전히 억제한다.
- [0113] 항체 "효과기 기능"은 항체의 Fc 영역 (천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인하는 생물학적 활성을 지칭하며, 항체 아이소타입에 따라 달라진다.
- [0114] 본원의 용어 "Fc 영역"은 천연-서열 Fc 영역과 변이체 Fc 영역을 비롯하여 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하기 위해 사용된다. 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계가 달라질 수는 있으나, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 일반적으로 위치 Cys226의 아미노산 잔기 또는 Pro230부터 그것의 카르복실-말단까지 늘어난다고 정의된다. Fc 영역의 C-말단 라이신 (EU 넘버링 시스템에 따르면 잔기 447)은 예를 들어, 상기 항체의 생산 또는 정제 동안, 또는 상기 항체의 중쇄를 인코딩하는 핵산을 재조합적으로 조작함으로써 제거될 수 있다. 이에 따라서, 손상되지 않은 항체의 조성물은 모든 K447 잔기가 제거된 항체 집단, K447 잔기가 전혀 제거되지 않은 항체 집단, 및 K447 잔기가 있는 항체와 K447 잔기가 없는 항체의 혼합물을 갖는 항체 집단을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 항체에 사용하기에 적절한 천연-서열 Fc 영역에는 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4가 포함된다.
- [0115] "천연 서열 Fc 영역"은 자연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 천연 서열 인간 Fc 영역에는 그것의 천연 발생 변이체뿐만 아니라 천연 서열 인간 IgG1 Fc 영역 (비-A 및 A 동종이형 (allotype)); 천연 서열 인간 IgG2 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG3 Fc 영역; 및 천연 서열 인간 IgG4 Fc 영역이 포함된다.
- [0116] "변이체 Fc 영역"은 적어도 하나의 아미노산 변형, 바람직하게는 하나 이상의 아미노산 치환(들)에 의해 천연 서열 Fc 영역의 아미노산 서열과 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게는, 상기 변이체 Fc 영역은, 천연 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역과 비교하여, 천연 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역에서 적어도 하나의 아미노산 치환, 예를 들어 약 1 내지 약 10개의 아미노산 치환, 그리고 바람직하게는 약 1 내지 약 5개의 아미노산 치환을 갖는다. 본원의 변이체 Fc 영역은 바람직하게는 천연 서열 Fc 영역 및/또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역과 적어도 약 80%의 상동성(homology)을 가질 것이며, 가장 바람직하게는 이들과 적어도 약 90%의 상동성을, 더 바람직하게는 이들과 적어도 약 95%의 상동성을 가질 것이다.
- [0117] "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 기재한다. 바람직한 FcR은 천연 서열 인간 FcR이다. 더 나아가, 바람직한 FcR은 IgG 항체에 결합하는 것 (감마 수용체)이고, Fc γ RI, Fc γ RRII 및 Fc γ RRIII 하위부류의 수용체를 포함하는데, 여기에는 이들 수용체의 대립형질 변이체 및 대안적으로 스플라이싱된 형태가 포함되고, Fc γ RRII 수용체에는 Fc γ RRIIA ("활성화 수용체") 및 Fc γ RRIIB ("억제 수용체")가 포함되고, 이들은 주로 이들의 세포질 도메인이 상이한 유사한 아미노산 서열을 갖는다. 활성화 수용체 Fc γ RRIIA는 그것의 세포질 도메인에 면역수용체 타이로신-기반 활성화 모티프 ("ITAM")를 함유한다. 억제 수용체 Fc γ RRIIB는 그것의 세포질 도메인에 면역수용체 타이로신-기반 억제 모티프 ("ITIM")를 함유한다. 앞으로 식별될 것을 비롯한, 기타 FcR은 본원의 용어 "FcR"에 포함된다. FcR은 또한 항체의 혈청 반감기를 증가시킬 수 있다. 펩티드, 폴리펩티드 또는 항체 서열과 관련하여, 본원에 사용된, "퍼센트 (%) 아미노산 서열 동일성" 및 "상동성"은 서열들을 정렬하고, 필요한 경우, 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하기 위해 갭(gap)을 도입한 후, 그리고 서열 동일성의 일부로서 어떤 보존적 치환도 고려하지 않으면서, 특정 펩티드 또는 폴리펩티드 서열 내 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열들 내 아미노산 잔기의 백분율을 지칭한다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하기 위한 정렬은 당해 분야의 기술 내에 있는 다양한 방법으로, 예를 들어, BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 MEGALIGN™ (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 달성될 수 있다. 당해기술의 숙련가는 비교되는 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하기 위해 필요한 당해 분야에 공지된 임의의 알고리즘을 비롯하여 정렬을 측정하기 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다.
- [0118] "단리된" 세포는 그것이 생산된 환경에서 보통 관련되는 적어도 하나의 오염 세포로부터 동정되고 분리된 분자 또는 세포이다. 일부 구현예에서, 단리된 세포는 생산 환경과 관련된 모든 요소와 어떤 관련도 없다. 단리된 세포는 자연에서 발견되는 형태 또는 세팅 이외의 형태로 존재한다. 단리된 세포는 조직, 기관 또는 개체에 자연적으로 존재하는 세포와 구별된다. 일부 구현예에서, 단리된 세포는 본 개시내용의 숙주 세포이다.
- [0119] 본 개시내용의 항-소틸린 항체와 같은 항체를 인코딩하는 "단리된" 핵산 분자는 그것이 생산된 환경에서 보통 관련되는 적어도 하나의 오염 핵산 분자로부터 동정되고 분리된 핵산 분자이다. 바람직하게는, 단리된 핵산은

생산 환경과 관련된 모든 요소와 어떤 관련도 없다. 본원의 폴리펩티드 및 항체를 인코딩하는 단리된 핵산 분자는 자연에서 발견되는 형태 또는 셋팅 이외의 형태로 존재한다. 따라서 단리된 핵산 분자는 세포에 자연적으로 존재하는 본원의 폴리펩티드 및 항체를 인코딩하는 핵산과 구별된다.

[0120] 본원에서 사용되는 용어 "벡터"는 그것이 연결된 또 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 지칭하는 것으로 의도된다. 벡터의 한 가지 유형은, 추가적인 DNA 세그먼트가 결합될 수 있는 원형 이중가닥 DNA를 지칭하는 "플라스미드"이다. 또 다른 유형의 벡터는 파지 벡터이다. 또 다른 유형의 벡터는 바이러스 벡터로, 추가적인 DNA 세그먼트가 바이러스 게놈에 결합될 수 있다. 어떤 벡터들은 이들이 도입된 숙주 세포에서 자율 증식할 수 있다 (예를 들어, 박테리아 복제 기원을 갖는 박테리아 벡터 및 에피솜 포유동물 벡터). 다른 벡터 (예를 들어, 비-에피솜 포유동물 벡터)는 숙주 세포에 도입되면 숙주 세포의 게놈에 통합될 수 있고, 그럼으로써, 숙주 게놈과 함께 복제된다. 뿐만 아니라, 어떤 벡터는 이들이 작동차원에서 연결된 유전자의 발현을 지시할 수 있다. 이와 같은 벡터는 본원에서 "재조합 발현 벡터" 또는 단순히 "발현 벡터"로 언급된다. 일반적으로 재조합 DNA 기술에서 유용한 발현 벡터는 종종 플라스미드의 형태로 존재한다. 본 명세서에서, "플라스미드"와 "벡터"는, 플라스미드가 벡터의 가장 흔히 사용되는 형태이기 때문에, 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0121] 본원에서 상호교환적으로 사용되는 "폴리뉴클레오티드" 또는 "핵산"은 임의의 길이의 뉴클레오티드로 이루어진 폴리머를 지칭하고, DNA와 RNA를 포함한다. 뉴클레오티드는 데옥시리보뉴클레오티드, 리보뉴클레오티드, 변형된 뉴클레오티드 또는 염기 및/또는 이들의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 폴리머라제 또는 합성 반응에 의해 폴리머에 편입될 수 있는 임의의 기질일 수 있다.

[0122] "숙주 세포"에는 폴리뉴클레오티드 삽입물의 편입을 위한 벡터(들)의 수용자(recipient)일 수 있거나 또는 수용자였던 개별적인 세포 또는 세포 배양물이 포함된다. 숙주 세포에는 단일 숙주 세포의 자손이 포함되고, 상기 자손은 자연적인, 우발적인 또는 고의의 돌연변이 때문에 반드시 원래 모세포와 완전히 동일하지 (형태학상 또는 게놈 DNA 보체에서) 않을 수 있다. 숙주 세포에는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드(들)로 생체내 형질감염된 세포가 포함된다.

[0123] 본원에 사용된 "캐리어"에는 사용된 복용량 및 농도에서 이것에 노출된 세포 또는 포유동물에 무해한 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정제가 포함된다.

[0124] 본원에 사용된 용어 "약"은 당해 기술 분야의 숙련자에게 잘 알려진 각각의 값에 대한 일반적인 오차 범위를 지칭한다. 본원의 값 또는 파라미터 앞에 "약"에 대한 언급은 그 값 또는 파라미터 자체에 관한 구현예를 포함한다 (설명한다).

[0125] 본원과 첨부된 청구범위에서 사용된 단수 형태 ("a", "an" 및 "the")는 문맥상 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 복수형 언급대상을 포함한다. 예를 들어 "항체"에 대한 언급은 몰량과 같은 하나 내지 많은 항체에 대한 언급이고, 당해기술의 숙련자에게 알려진 그것의 등가물 등을 포함한다.

[0126] 본원에 기재된 본 개시내용의 측면 및 구현예는 측면 및 구현예를 "포함하는", 이들로 "구성되는" 및 "본질적으로 구성되는"을 포함하는 것으로 이해된다.

[0127] 개요

[0128] 본 개시내용은, 부분적으로, W02016164637에 기재된 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체, S-60에 비해 하나 이상의 개선된 및/또는 향상된 기능적 특징을 나타내는 항-소틸린 항체에 관한 것이다. 비제한적인 개선된 및/또는 향상된 기능적 특성은, 예를 들어, 더 높은 친화도로 소틸린에 결합하거나, 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나, 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키기 위해 반최대 유효 농도 (EC₅₀)를 감소시키거나, 소틸린의 세포 표면 수준의 최대 감소를 개선시키거나, 소틸린 리간드: 예를 들어 프로그래놀린 (PGRN)의 세포의 분비를 증가시키거나, PGRN의 소틸린에 대한 결합을 차단하기 위해 반최대 유효 농도 (EC₅₀)를 감소시키거나, 소틸린에 대한 PGRN 결합의 최대 차단을 개선시키거나, 또는 이들의 임의의 조합을 나타낼 수 있는 항체를 포함한다. 또한, 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키기 위해 반최대 유효 농도 (EC₅₀)를 감소시키고, 소틸린의 세포 표면 수준의 최대 감소를 개선시키고, 소틸린 리간드: 예를 들어 프로그래놀린 (PGRN)의 세포의 분비를 증가시키고, PGRN의 소틸린에 대한 결합을 차단하기 위해 반최대 유효 농도 (EC₅₀)를 감소시키고, 소틸린에 대한 PGRN 결합의 최대 차단을 개선시키는 것을 포함하는, 하나 이상의 개선된 및/또는 향상된 기능적 특징을 나타내는 상이한 Fc 변이체를 갖는 항-소틸린 항체가 본원에서 고려된다.

[0129] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는

항-소틸린 항체에 비해 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키는 데 더 높은 효능을 갖는다. 일부 구현예에서, 효능은 SORT1의 세포 표면 세포 수준의 감소에 대한 반최대 유효 농도 (EC_{50})로 측정된다.

[0130] 본 개시내용은 또한, 본원에 기재된 항-소틸린 항체를 제조하고 사용하는 방법; 상기 항체를 함유하는 억제학적 조성물; 상기 항체를 인코딩하는 핵산; 및 상기 항체를 인코딩하는 핵산을 함유하는 숙주 세포에 관한 것이다.

[0131] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 소틸린의 분해, 하향 조절, 절단, 수용체 탈감작, 및/또는 리소좀 표적화를 유도함으로써 항체가 소틸린의 수준 (예를 들어, 세포 표면 수준)을 감소시키는 능력에 적어도 부분적으로 기인하는 하나 이상의 활성을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 항-소틸린 항체는 하기 특성 중 하나 이상을 나타낸다: a. S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체의 해리 상수 (K_D)보다 더 낮은 인간 소틸린에 대한 해리 상수 (K_D)를 가짐; b. S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체의 반최대 유효 농도 (EC_{50})보다 더 낮은 반최대 유효 농도 (EC_{50})로 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시킴 (예를 들어, 시험관내에서 인간 소틸린을 발현시키는 조작된 세포 상의 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시킴); c. 예를 들어 해리 상수 (K_D)가 형광 활성화 세포 분류 (fluorescent activated cell sorting; FACS)로 결정될 때 약 0.560 nM 내지 약 1.63 nM 범위일 수 있는 인간 소틸린에 대한 해리 상수 (K_D)를 가짐; d. 예를 들어 해리 상수 (K_D)가 바이오층 간섭계법으로 결정될 때 약 0.270 nM 내지 약 2.910 nM 범위일 수 있는 인간 소틸린에 대한 해리 상수 (K_D)를 가짐, e. 예를 들어 반최대 유효 농도 (EC_{50})가 FACS로 시험관내에서 결정될 때 약 72.58 pM 내지 약 103.6 pM 범위일 수 있는 반최대 유효 농도 (EC_{50})로 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시킴 (예를 들어, 시험관내에서 인간 소틸린을 발현시키는 조작된 세포 상의 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시킴); f. 약 51.33% 내지 88.76% 범위일 수 있는 최대 감소로 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시킴; g. S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체의 것보다 더 높은 PGRN의 세포외 분비를 증가시킴; h. 예를 들어 반최대 유효 농도 (EC_{50})가 FACS로 시험관내에서 결정될 때 약 .325 nM 내지 약 2.27 nM의 범위일 수 있는 반최대 유효 농도 (EC_{50})로 PGRN의 소틸린에 대한 결합을 차단함 (예를 들어 시험관내에서 인간 소틸린을 발현시키는 조작된 세포 상의 소틸린의 PGRN의 결합을 차단함); 및/또는 i. S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체의 것보다 더 높은 소틸린에 대한 PGRN 결합의 최대 차단을 개선시킴.

[0132] 유익하게는, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항-소틸린 항체 (예를 들어, S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 대조군 항-소틸린 항체)와 비교하여 (예를 들어, 더 낮은 EC_{50} 으로) 더 강력하게 소틸린의 세포 표면 수준을 감소 (예를 들어, 최대 대략 3.02배)시킨다 (예를 들어, 실시예 2 참조). 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항-소틸린 항체 (예를 들어, S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 대조군 항-소틸린 항체)와 비교하여 더 낮은 EC_{50} 으로 더 강력하게 소틸린에 대한 PGRN의 결합을 감소 (최대 대략 5.36배)시킨다 (예를 들어, 실시예 3 참조). 더욱이, 유익하게는, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항-소틸린 항체 (예를 들어, S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 대조군 항-소틸린 항체)와 비교하여 소틸린 (예를 들어, FACS 또는 바이오층 간섭계법으로 측정될 때 보다 낮은 K_D)에 대한 친화도가 더 높다 (예를 들어, 최대 대략 2.79배 더 높은 친화도) (예를 들어, 실시예 1 및 4 참조). 놀랍게도, 소틸린에 대한 보다 높은 친화도는 소틸린의 세포 표면 수준 감소 능력 또는 효능의 증가 (예를 들어, 실시예 2 및 4 참조) 또는 소틸린에 대한 PGRN의 결합을 차단하는 능력 또는 효능의 증가 (예를 들어, 실시예 3 및 4 참조)와 반드시 상관되지는 않는다.

[0133] 본 개시내용은 또한, 생산, 저장 및 생체내 투여 동안 안정성이 개선된 항-소틸린 항체에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 다양한 스트레스 조건 하에서 개선된 안정성을 갖는다 (예를 들어, 실시예 4 참조).

[0134] 소틸린 단백질

[0135] 일 측면에서, 본 개시내용은, 본 개시내용의 소틸린 단백질 내의 영역, 예컨대 에피토프와 상호작용하거나 그렇지 않으면 결합하는 항체, 예컨대 단리된 (예를 들어, 단클론성) 항체를 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 항체는 (예를 들어, S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체에 비해) 동역학이 개선된/향상된 본 개시내용의 소틸린 단백질 내의 영역, 예컨대 에피토프와 상호작용하거나 그렇지 않으면 결합한다. 일부 구현예에서, 상기 항체는 대조군 항체의 것보다 (예를 들어, S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경

쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체에 비해) 더 낮은 반최대 유효 농도 (EC₅₀)로 인간 소틸린 단백질 내의 영역, 예컨대 에피토프와 상호작용하거나 그렇지 않으면 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 소틸린 단백질에 결합하고, 소틸린 단백질에 결합한 후 하나 이상의 소틸린 활성, 예를 들어 세포 상에서 소틸린 발현과 관련된 활성을 조절한다. 본 개시내용의 소틸린 단백질은, 비제한적으로, 포유동물 소틸린 단백질, 인간 소틸린 단백질, 마우스 소틸린 단백질, 및 랫트 소틸린 단백질을 포함한다. 예시적인 소틸린 단백질 서열은 표 32에 나타나 있다.

[0136] 소틸린은 소틸린 1, SORT1, 100 kDa NT 수용체, 당단백질 95 (GP95), 프로그래놀린 수용체 (PGRN-R), 및 뉴로텐신 수용체 3 (NT-3 또는 NTR-3)으로 다양하게 언급된다. 소틸린은 유형 I 막 수용체를 인코딩하는 831개 아미노산 단백질이다. 비제한적으로 인간 소틸린, 랫트 소틸린, 및 마우스 소틸린을 비롯하여 다양한 소틸린 동종체가 공지되어 있다. 인간 소틸린의 아미노산 서열은 서열식별번호: 81로 하기 제시되어 있다 (프로그래놀린 결합에 참여할 것으로 예상되는 주요 아미노산 잔기는 진하게 표시되어 있으며, 예상되는 pro-NGF 결합 영역은 밑줄 그어져 있음):

10	20	30	40	50
MERPWGAA	DSG LSRWPHGLGL	LLLLQLLP	STLSQDRLDAP	PPPAAPLPRW
60	70	80	90	100
SGPIGVSWGL	RAAAAGGAFF	RGGRWRRSAP	GEDEECGRVR	DFVAKLANNT
110	120	130	140	150
HQHVFDDLRG	SVSLSWVGDS	TGVILVLTTF	HVPLVIMTFG	QSKLYRSEDY
160	170	180	190	200
GKNFKDITDL	INNFTIRTEF	GMAIGPENSG	KVVLTAEVSG	SGRGGRIFRS
210	220	230	240	250
SDFAKNFVQT	DLPFHPLTQM	MYSFQNSDYL	LALSTENGLW	VSKNFGGKWE
260	270	280	290	300
EIHKAVCLAK	WGSNNTIFFT	TYANGSCKAD	LGALFLWRST	DLGKSFKTIG
310	320	330	340	350
VKIYSFGLGG	RFLFASVMAD	KDTTRRIHVS	TDQGDTSWMA	QLPSVGQEQF
360	370	380	390	400
YSILAANDDM	VFMHVDEPGD	TGFGTIFTSD	DRGIVYSKSL	DRHLYTTTGG
410	420	430	440	450
ETDFTNVTSL	RGVYITSVLS	EDNSIQTMIT	FDQGGRWTHL	RKPENSECDA
460	470	480	490	500
TAKNKNECSL	HIHASYSISQ	KLNVPMAPLS	EPNAVGVIVIA	HGSVGDAISV
510	520	530	540	550
MVPDVYISDD	GGYSWTKMLE	GPHYYTILDS	GGIIVAIHHS	SRPINVIKFS
560	570	580	590	600
TDEGQCWQTY	TFTRDPIYFT	GLASEPGARS	MNISIWGFTE	SFLTSQWVSY
610	620	630	640	650
TIDFKDILER	NCEEKDYTIW	LAHSTDPEDE	EDGCILGYKE	QFLRLRKSSV
660	670	680	690	700
CQNGRDYVVT	KQPSICLCSL	EDFLCDFGYT	RPENDSKOVE	QPELKGHDL
710	720	730	740	750

FCLYGREEHL	TTNGYRKIPG	DKCQGGVNPV	REVKDLKKKC	TSNFLSPEKQ
760	770	780	790	800
NSKSNVPII	LAIVGLMLVT	VVAGVLIVKK	YVCGGRFLVH	RYSVLQQHAE
810	820	830		
ANGVDGVDAL	DTASHTNKSG	YHDDSEDELL	E	

[0139] 마우스 소틸린의 아미노산 서열은 서열식별번호: 82에 제시되어 있다:

```
MERPRGAADG LLRWPLGLLL LLQLLPPAAV GQDRLDAPPP PAPPLLRWAG PVGVSWGLRA
AAPGGVPVRA GRWRGAPAE DQDCGRLPDF IAKLTNNTHQ HVFDDLSGSV SLSWVG DSTG
VILVLTTFQV PLVIVSFGQS KLYRSEDYGK NFKDITNLIN NTFIRTEFGM AIGPENSGKV
ILTAEVSGGS RGGVRFRSSD FAKNFVQTDL PFHPLTQMMY SPQNSDYLLA LSTENGLWVS
KNFGEKWEEI HKAVCLAKWG PNNIIFFTTH VNGSCKADLG ALELWRTSDL GKTFTKIGVK
IYSFGLGGRF LFASVMADKD TTRRIHVSTD QGDTWSMAQL PSVGQEQFYS ILAANEDMVF
MHVDEPGDTG FGTFSTDDR GIVYSKSLDR HLYTTTGGET DFTNVTSLRG VYITSTLSED
NSIQSMITFD QGGRWEHLRK PENSKCATA KNKNECSLHI HASYSISQKL NVPMAPLSEP
NAVGIIVAHG SVGDAISVMV PDVYISDDGG YSWAKMLEGP HYYTILDSGG IIVAIEHSNR
PINVIKFTD EGQCQWQSYVF TQEPYFTGL ASEPARGSMN ISIWGFTEF ITRQWVSYTV
DFKDILERN C EDDYTTWLA HSTDPGDYKD GCILGYKEQF LRLRKSSVCQ NGRDYVVAQ
PSVCPCLSD FLCDFGYFRP ENASECVEQP ELKGHELEFC LYGKEEHLTT NGYRKIPGDK
CQGGMNPAE VKDLKKKCTS NFLNPKQNS KSNVPIILA IVGLMLVTVV AGVLIVKKYV
CGGRFLVHRY SVLQQHAEAD GVEALDSTSH AKSGYHDDSD EDLLE
```

[0140]

[0141] 랫트 소틸린의 아미노산 서열은 서열식별번호: 83에 제시되어 있다:

```
MERPRGAADG LLRWPLGLLL LLQLLPPAAV GQDRLDAPPP PAPPLLRWAG PVGVSWGLRA
AAPGGVPVRA GRWRGAPAE DQDCGRLPDF IAKLTNNTHQ HVFDDLSGSV SLSWVG DSTG
VILVLTTFQV PLVIVSFGQS KLYRSEDYGK NFKDITNLIN NTFIRTEFGM AIGPENSGKV
ILTAEVSGGS RGGVRFRSSD FAKNFVQTDL PFHPLTQMMY SPQNSDYLLA LSTENGLWVS
KNFGEKWEEI HKAVCLAKWG PNNIIFFTTH VNGSCKADLG ALELWRTSDL GKTFTKIGVK
IYSFGLGGRF LFASVMADKD TTRRIHVSTD QGDTWSMAQL PSVGQEQFYS ILAANDDMVF
MHVDEPGDTG FGTFSTDDR GIVYSKSLDR HLYTTTGGET DFTNVTSLRG VYITSTLSED
NSIQSMITFD QGGRWEHLQK PENSKCATA KNKNECSLHI HASYSISQKL NVPMAPLSEP
NAVGIIVAHG SVGDAISVMV PDVYISDDGG YSWAKMLEGP HYYTILDSGG IIVAIEHSNR
PINVIKFTD EGQCQWQSYVF SQEPYFTGL ASEPARGSMN ISIWGFTEF LTRQWVSYTI
DFKDILERN C EENDYTTWLA HSTDPGDYKD GCILGYKEQF LRLRKSSVCQ NGRDYVVAQ
PSICPCSLED FLCDFGYFRP ENASECVEQP ELKGHELEFC LYGKEEHLTT NGYRKIPGDR
CQGGMNPAE VKDLKKKCTS NFLNPKQNS KSSVPIILA IVGLMLVTVV AGVLIVKKYV
CGGRFLVHRY SVLQQHAEAD GVEALDTASH AKSGYHDDSD EDLLE
```

[0142]

[0143] 일부 구현예에서, 상기 소틸린은 신호 서열을 포함하는 단백질원(preprotein)이다. 일부 구현예에서, 상기 소틸린은 성숙한 단백질이다. 일부 구현예에서, 상기 성숙한 소틸린 단백질은 신호 서열을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 성숙한 소틸린 단백질은 세포에서 발현된다.

[0144] 본 개시내용의 소틸린 단백질은, 비제한적으로, 신호 서열, 프로펩티드, 내강 도메인, Vps10p 도메인, 10 CC 도메인, 막통과 도메인 및 세포질 도메인을 포함하는 다양한 도메인을 포함한다. 추가로, 본 개시내용의 단백질은, 비제한적으로, 뇌, 척수, 심장 및 골격근, 갑상선, 태반 및 고환을 포함하는 다수의 조직에서 높은 수준으로 발현된다.

[0145] 따라서, 본원에 사용된 바와 같이 본 개시내용의 "소틸린" 단백질은, 비제한적으로, 포유동물 소틸린 단백질, 인간 소틸린 단백질, 영장류 소틸린 단백질, 마우스 소틸린 단백질, 및 랫트 소틸린 단백질을 포함한다. 추가로, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 포유동물 소틸린 단백질, 인간 소틸린 단백질, 영장류 소틸린, 마우스 소틸린 단백질, 및 랫트 소틸린 단백질 중 하나 이상 내의 에피토프에 결합할 수 있다.

[0146] 소틸린 단백질 도메인

[0147] 본 개시내용의 소틸린 단백질은 몇 개의 도메인, 예컨대 Asp-box 모티프, 10개의 블레이드가 있는 베타-프로펠러 구조(ten-bladed 베타-propeller structure), 및 소수성 루프를 함유하는 Vps10p 도메인; 및 10 CC 도메인을 함유한다.

[0148] 본원에 개시된 바와 같이, 본 개시내용의 소틸린 단백질과 프로-뉴로트로핀 또는 뉴로트로핀 사이의 상호작용은

10개의 블레이드가 있는 베타-프로펠러 구조 및 Asp-box 모티프를 함유하는 Vps10p 도메인에 의해 매개된다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 소틸린 단백질은 10개의 블레이드가 있는 베타-프로펠러 구조를 포함하고, 인간 소틸린 (서열식별번호: 81)의 아미노산 잔기 78-611 또는 서열식별번호: 81의 아미노산 잔기 78-611에 상응하는 포유동물 소틸린의 아미노산 잔기 내에 위치하는 Vps10p 도메인을 함유한다. 특정 구현예에서, 인간 소틸린 (서열식별번호: 81)의 아미노산 잔기 190-220 또는 서열식별번호: 81의 아미노산 잔기 190-220에 상응하는 포유동물 소틸린의 아미노산 잔기는 Vps10p 도메인 내에 위치한다.

[0149] 본 개시내용의 Vps10p 도메인은 Asp-box 모티프를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, Asp-box 모티프는 하기 서열을 갖는다: (S/T)-X-(D/N)-X-X-X-X-(W/F/Y) (서열식별번호: 84), 또는 X-X-(S/T)-X-(D/N)-X-G-X-(T/S)-(W/F/Y)-X (서열식별번호: 85), 여기서 X는 임의의 아미노산을 나타낸다. 인간 소틸린에서, Asp-box 모티프는 인간 소틸린의 아미노산 잔기 200-207에 위치한 SSDFAKNF (서열식별번호: 86)이다. 따라서, 특정 구현예에서, Asp-box 모티프는 인간 소틸린 (서열식별번호: 81)의 아미노산 잔기 200-207 또는 서열식별번호: 81의 아미노산 잔기 200-207에 상응하는 포유동물 소틸린의 아미노산 잔기에 위치한다.

[0150] 본원에 개시된 바와 같이, 본 개시내용의 소틸린 단백질과 p75 사이의 상호작용은 Vps10p 도메인의 소수성 루프의 10CC 도메인에 의해 매개된다.

[0151] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 소틸린 단백질은 인간 소틸린 (서열식별번호: 81)의 아미노산 잔기 610-757 또는 서열식별번호: 81의 아미노산 잔기 610-757에 상응하는 포유동물 소틸린의 아미노산 잔기 내에 위치하는 10CC 도메인을 함유한다. 바람직한 구현예에서, 인간 소틸린 (서열식별번호: 81)의 아미노산 잔기 592-593, 610-660, 및/또는 667-749 또는 서열식별번호: 81의 아미노산 잔기 592-593, 610-660, 및/또는 667-749에 상응하는 포유동물 소틸린의 아미노산 잔기는 소틸린의 10CC 도메인 내에 위치한다.

[0152] 다른 구현예에서, 본 개시내용의 소틸린 단백질은 인간 소틸린 (서열식별번호: 81)의 아미노산 잔기 130-141 또는 서열식별번호: 81의 아미노산 잔기 130-141에 상응하는 포유동물 소틸린의 아미노산 잔기 내에 위치한 Vps10p 도메인 내의 소수성 루프를 함유한다.

[0153] 당해기술의 숙련가는, 본 개시내용의 도메인의 시작 및 끝 잔기가 사용된 컴퓨터 모델링 프로그램 또는 도메인을 결정하는데 사용된 방법에 따라 달라질 수 있음을 이해할 것이다.

[0154] 소틸린 결합 파트너

[0155] 본 개시내용의 소틸린 단백질은, 비제한적으로, 프로그래놀린 (PGRN) 단백질; 뉴로트로핀, 예컨대 프로-뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, 뉴로트로핀-4/5, 프로-신경 성장 인자 (Pro-NGF), 신경 성장 인자 (NGF), 프로-뇌-유래-신경영양 인자 (Pro-BDNF), 및 뇌-유래-신경영양 인자 (BDNF); 뉴로텐신, p75, 지질단백질 리파제 (LpL), 아포지질단백질 AV (APOA5), 아포지질단백질 E (APOE), 아밀로이드 전구체 단백질, A 베타 펩티드, PCSK9, p75NTR, 및 수용체 관련 단백질 (RAP)을 포함하는 하나 이상의 단백질과 상호작용할 수 있다 (예를 들어, 결합할 수 있다).

[0156] 프로그래놀린 (PGRN)

[0157] 본 개시내용의 소틸린 단백질은 프로그래놀린과 직접 상호작용하고 (예를 들어, 결합하고) 프로그래놀린의 분해를 매개하는 것으로 나타났다 (예를 들어, Zheng, Y 등, (2011) *PLoS ONE* 6(6): e21023).

[0158] 프로그래놀린은 PGRN, 프로에피텔린, 그라놀린-에피텔린 전구체, PC (전립선암) 세포-유래 성장 인자 (PCDGF), 및 아크로그라닌(acrogranin)으로 다양하게 언급된다. 프로그래놀린은 전구체 PGRN으로부터 단백질 분해적으로 절단될 수 있는, 6-25 kDa 범위의, 더 작은 그라놀린 (에피텔린) 모티프의 7.5 반복부를 갖는 68.5 kD의 분비된 당단백질을 인코딩하는 593개 아미노산 단백질이다. 프로그래놀린 절단 산물의 예는, 비제한적으로, 그라놀린 A/ 에피텔린 1, 그라놀린 B 에피텔린 2, 그라놀린 C, 그라놀린 D, 그라놀린 E, 그라놀린 F, 그라놀린 G 및 프로 그라놀린에서 유래된 임의의 다른 공지된 펩티드 산물을 포함한다.

[0159] 따라서, 프로그래놀린 수준을 증가시키고, 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키고, 및/또는 소틸린과 프로그래놀린 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 차단하는 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 감소된 프로그래놀린 발현 수준 및/또는 활성, 세포사 (예를 들어, 뉴런 세포사), 전두측두엽 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 발작, 망막 이영양증, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 장기간 우울증, 죽상경화성 혈관 질환, 바람직하지 않은 정상적 노화 증상, 치매, 혼합형 치매, 크로이츠펠트-야콥병(Creutzfeldt-Jakob disease), 정상압 수두증, 근위축성 측색경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 뇌졸중, 급성 외상, 만성 외상, 낭창, 급성 및 만성 대장염, 크론병, 염증성

장 질환, 폐양성 대장염, 말라리아, 본태 떨림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이소체 치매, 다계통 위축증, 추간판 퇴화, 샤이-드레거 증후군(Shy-Drager syndrome), 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화 질환, 연령 관련 황반변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 변성, 기도 감염, 폐혈증, 눈 감염, 전신 감염, 염증성 장애, 관절염, 다발성 경화증, 대사 장애, 비만, 인슐린 저항성, 2형 당뇨병, 조직 또는 혈관 손상, 부상, 및/또는 하나 이상의 바람직하지 않은 정상적 노화 증상과 관련된 상태 및/또는 질환의 예방, 위험 감소, 또는 치료에 유익할 것이다. 또한, 프로그래눌린 수준을 증가시키고, 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키고, 및/또는 소틸린과 프로그래눌린 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 차단하는 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 소틸린과 프로그래눌린 사이의 상호작용을 억제할 수 있고, 하나 이상의 프로그래눌린 활성을 유도할 수 있고, 프로그래눌린 또는 그것의 단편의 엔도솜 내재화를 감소시킬 수 있고, 및/또는 프로그래눌린의 유효 농도를 증가시킬 수 있다.

[0160] 일부 구현예에서, 프로그래눌린 수준을 증가시키고, 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키고, 및/또는 소틸린과 프로그래눌린 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 차단하는 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 인간 소틸린 (서열식별번호: 81)의 아미노산 잔기 131-138, 175-181, 190-220, 199-220, 190-211, 196-207, 196-199, 200-207, 203-207, 207-231, 207-227, 212-221, 233-243, 237-247, 237-260, 297-317, 314-338, 367-391, 429-443, 623-632, 및/또는 740-749 내; 또는 서열식별번호: 81의 아미노산 잔기 131-138, 175-181, 190-220, 199-220, 190-211, 196-207, 196-199, 200-207, 203-207, 207-231, 207-227, 212-221, 233-243, 237-247, 237-260, 297-317, 314-338, 367-391, 429-443, 623-632, 및/또는 740-749에 상응하는 포유동물 소틸린의 아미노산 잔기 내의 하나 이상의 아미노산에 결합한다. 다른 구현예에서, 프로그래눌린 수준을 증가시키고, 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키고, 및/또는 소틸린과 프로그래눌린 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 차단하는 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 인간 소틸린 (서열식별번호: 81)의 아미노산 잔기 His131, Val132, Pro133, Leu134, Val135, Ile136, Met137, Thr138, Arg196, Phe198, Arg199, Phe203, Lys205, Phe207, Thr210, Thr218, Tyr222, Ser223, Ser227, Ser242, Lys243, Lys248, Lys254, Lys260, Ser305, Phe306, Gly307, Arg311, Phe314, Ser316, Arg325, Arg326, Ile327, Phe350, Tyr351, Ser352, Ile353, Asn373, Ser379, Arg382, Tyr386, Ser595, 및/또는 Glu700; 또는 서열식별번호: 81의 하나 이상의 아미노산 잔기 His131, Val132, Pro133, Leu134, Val135, Ile136, Met137, Thr138, Arg196, Phe198, Arg199, Phe203, Lys205, Phe207, Thr210, Thr218, Tyr222, Ser223, Ser227, Ser242, Lys243, Lys248, Lys254, Lys260, Ser305, Phe306, Gly307, Arg311, Phe314, Ser316, Arg325, Arg326, Ile327, Phe350, Tyr351, Ser352, Ile353, Asn373, Ser379, Arg382, Tyr386, Ser595, 및/또는 Glu700에 상응하는 포유동물 소틸린의 아미노산 잔기 중 하나 이상의 아미노산에 결합할 수 있다.

[0161] 기타 소틸린 리간드

[0162] 본 개시내용의 소틸린 단백질은 프로-도메인을 보유하고 전형적으로 세포자멸을 유발하는, 프로-뉴로트로핀 (예를 들어, pro-NGF)과 직접 상호작용 (예를 들어, 결합)하는 것으로 나타났다. 이와 같은 결합은 서열식별번호: 81의 아미노산 잔기 163-174에 상응하는 소틸린 상의 선형 에피토프를 통해 매개될 수 있다. 본 개시내용의 소틸린 단백질은 또한, 소틸린의 베타-프로펠러 구조 내에서 뉴로텐신과 상호작용하는 (예를 들어, 결합하는) 것으로 나타났으며, 중요한 접촉은 인간 소틸린의 세린 283에 존재하는 것으로 나타났다.

[0163] 본 개시내용의 소틸린 단백질은 또한, 소틸린의 10CC 도메인 또는 소틸린의 Vps10p 도메인의 소수성 루프 내에서 저친화성 신경 성장 인자 (NGF) 수용체 (p75)와 상호작용 (예를 들어, 결합)하는 것으로 나타났다. 본원에 개시된 본 개시내용의 소틸린 단백질은 세포자멸적 신호전달을 유도하는, 프로-뉴로트로핀에 대한 p75와의 공-수용체로서 기능할 수 있다. 본 개시내용의 소틸린 단백질은 또한, 아밀로이드 전구체 단백질 (APP)와 상호작용 (예를 들어, 결합)하는 것으로 나타났다.

[0164] 본 개시내용의 소틸린 단백질은 지질단백질 리파제 (LpL)와 상호작용 (예를 들어, 결합)하는 것으로 나타났다. 본원에 개시된 바와 같이, 본 개시내용의 소틸린 단백질은 LpL에 결합하여 이의 분해를 변형시킨다. 본 개시내용의 소틸린 단백질은 아포지질단백질 AV (APOA5)와 상호작용 (예를 들어, 결합)하는 것으로 나타났다. 본원에 개시된 바와 같이, 본 개시내용의 소틸린 단백질은 APOA5에 결합하여 이의 분해를 변형시킨다.

[0165] 본 개시내용의 소틸린 단백질은 아포지질단백질 E (APOE, APOE2, APOE3, APOE4)와 상호작용 (예를 들어, 결합)하는 것으로 나타났다. 본원에 개시된 바와 같이, 본 개시내용의 소틸린 단백질은 APOE뿐만 아니라 A 베타 펩티드와 같이 APOE가 운반하는 제제에 결합하여 이들의 분해 및 수송을 변형시킨다. 또한, 본 개시내용의 소틸린 단백질은 수용체-관련 단백질 (RAP)과 상호작용 (예를 들어, 결합)하는 것으로 나타났다. 또한, 본 개시내용의

소틸린 단백질은 전단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 유형 9 (PCSK9)와 상호작용 (예를 들어, 결합)하여 그것을 순환으로 분비하는 것으로 나타났다.

[0166] 항-소틸린 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 또한, 본 개시내용의 소틸린과 하나 이상의 기타 소틸린 리간드 사이의 상호작용을 억제 (예를 들어, 차단)할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 하나 이상의 기타 리간드는 프로-뉴로트로핀, 뉴로텐신, 저친화성 신경 성장 인자 (NGF) 수용체 (p75), 아밀로이드 전구체 단백질, 지질단백질 리파제, 아포지질단백질 AV, 아포지질단백질, 수용체-관련 단백질, 및/또는 전단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 유형 9 중 하나 이상이다. 상기 항체는 감소된 수준의 하나 이상의 기타 소틸린 리간드 발현 및/또는 활성, 세포사 (예를 들어, 뉴런 세포사)와 관련된 상태 및/또는 질환의 예방, 위험 감소, 또는 치료에 유익할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 하나 이상의 기타 리간드는 프로-뉴로트로핀, 뉴로텐신, 저친화성 신경 성장 인자 (NGF) 수용체 (p75), 아밀로이드 전구체 단백질, 지질단백질 리파제, 아포지질단백질 AV, 아포지질단백질, 수용체-관련 단백질, 및/또는 전단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 유형 9 중 하나 이상이다.

[0167] 본 개시내용의 소틸린과 하나 이상의 기타 소틸린 리간드 사이의 상호작용을 억제 (예를 들어, 차단)하는 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 또한 하나 이상의 기타 소틸린 리간드에 의해 유도된 세포사 (예를 들어, 세포자멸사)를 방지할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 하나 이상의 기타 리간드는 프로-뉴로트로핀, 뉴로텐신, 저친화성 신경 성장 인자 (NGF) 수용체 (p75), 아밀로이드 전구체 단백질, 지질단백질 리파제, 아포지질단백질 AV, 아포지질단백질, 수용체-관련 단백질, 및/또는 전단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 유형 9 중 하나 이상이다.

[0168] 항-소틸린 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 본 개시내용의 소틸린과 하나 이상의 소틸린 리간드 사이의 상호작용을 억제 (예를 들어, 차단)하는 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 인간 소틸린 (서열식별번호: 81)의 아미노산 잔기 131-138, 175-181, 190-220, 199-220, 190-211, 196-207, 196-199, 200-207, 203-207, 207-231, 207-227, 212-221, 233-243, 237-247, 237-260, 297-317, 314-338, 367-391, 429-443, 623-632, 및/또는 740-749 내; 또는 서열식별번호: 81의 아미노산 잔기 131-138, 175-181, 190-220, 199-220, 190-211, 196-207, 196-199, 200-207, 203-207, 207-231, 207-227, 212-221, 233-243, 237-247, 237-260, 297-317, 314-338, 367-391, 429-443, 623-632, 및/또는 740-749에 상응하는 포유동물 소틸린의 아미노산 잔기 내의 하나 이상의 아미노산에 결합한다. 일부 구현예에서, 상기 하나 이상의 기타 리간드는 프로-뉴로트로핀, 뉴로텐신, 저친화성 신경 성장 인자 (NGF) 수용체 (p75), 아밀로이드 전구체 단백질, 지질단백질 리파제, 아포지질단백질 AV, 아포지질단백질, 수용체-관련 단백질, 및/또는 전단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 유형 9 중 하나 이상이다.

[0169] 항-소틸린 항체 중 어느 것의 다른 구현예에서, 본 개시내용의 소틸린과 하나 이상의 소틸린 리간드 사이의 상호작용을 억제 (예를 들어, 차단)하는 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 인간 소틸린 (서열식별번호: 81)의 아미노산 잔기 His131, Val132, Pro133, Leu134, Val135, Ile136, Met137, Thr138, Arg196, Phe198, Arg199, Phe203, Lys205, Phe207, Thr210, Thr218, Tyr222, Ser223, Ser227, Ser242, Lys243, Lys248, Lys254, Lys260, Ser305, Phe306, Gly307, Arg311, Phe314, Ser316, Arg325, Arg326, Ile327, Phe350, Tyr351, Ser352, Ile353, Asn373, Ser379, Arg382, Tyr386, Ser595, 및/또는 Glu700; 또는 서열식별번호: 81의 하나 이상의 아미노산 잔기 His131, Val132, Pro133, Leu134, Val135, Ile136, Met137, Thr138, Arg196, Phe198, Arg199, Phe203, Lys205, Phe207, Thr210, Thr218, Tyr222, Ser223, Ser227, Ser242, Lys243, Lys248, Lys254, Lys260, Ser305, Phe306, Gly307, Arg311, Phe314, Ser316, Arg325, Arg326, Ile327, Phe350, Tyr351, Ser352, Ile353, Asn373, Ser379, Arg382, Tyr386, Ser595, 및/또는 Glu700에 상응하는 포유동물 소틸린의 아미노산 잔기 중 하나 이상의 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 상기 하나 이상의 기타 리간드는 프로-뉴로트로핀, 뉴로텐신, 저친화성 신경 성장 인자 (NGF) 수용체 (p75), 아밀로이드 전구체 단백질, 지질단백질 리파제, 아포지질단백질 AV, 아포지질단백질, 수용체-관련 단백질, 및/또는 전단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 유형 9 중 하나 이상이다.

[0170] 소틸린 항체

[0171] 본 개시내용의 특정 측면은 하나 이상의 개선된 및/또는 향상된 기능적 특징을 포함하는 항-소틸린 항체에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 W02016164637에 기재된 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체, S-60에 비해 개선된 및/또는 향상된 하나 이상의 기능적 특징을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항-소틸린 항체 (예를 들어, S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조군 항-소틸린 항체)의 것보다 더 높은 소틸린 (예를 들어, 인간 소틸린)에 대한 친화도를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어, S-

60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조군 항-소틸린 항체)의 것보다 더 낮은 반최대 유효 농도 (EC50)로 소틸린의 세포 수준 (예를 들어, 세포 표면 수준)을 더 큰 정도로 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-소틸린 항체에 비해 소틸린의 세포 표면 수준의 최대 감소를 개선시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-소틸린 항체에 비해 세포외 프로그래놀린 (PGRN)의 분비를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어, S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조군 항-소틸린 항체)의 것보다 더 낮은 반최대 유효 농도 (EC50)로 소틸린에 대한 PGRN의 결합을 더 큰 정도로 차단한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-소틸린 항체에 비해 소틸린에 대한 PGRN 결합의 최대 차단을 개선시킨다.

[0172] 또한, 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키기 위해 반최대 유효 농도 (EC50)를 감소시키고, 소틸린의 세포 표면 수준의 최대 감소를 개선시키고, PGRN의 세포외 분비를 증가시키고, 소틸린에 대한 PGRN 결합을 차단하기 위해 반최대 유효 농도 (EC50)를 감소시키고, 소틸린에 대한 PGRN 결합의 최대 차단을 개선시키는 것을 포함하여, S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-소틸린 항체에 비해 개선된 및/또는 향상된 하나 이상의 기능적 특징을 나타내는 상이한 Fc 변이체를 갖는 항-소틸린 항체가 본원에서 고려된다.

[0173] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 인간 항체, 이종특이적 항체, 단클론성 항체, 다가 항체, 접합된 항체, 또는 키메라성 항체이다.

[0174] 바람직한 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 단클론성 항체이다.

[0175] 항-소틸린 항체 결합 에피토프

[0176] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 본 개시내용의 소틸린 단백질 및/또는 천연 발생 변이체에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 소틸린 단백질에 결합하며, 여기서 상기 소틸린 단백질은 인간 단백질이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 소틸린 단백질에 결합하며, 여기서 상기 소틸린 단백질은 야생형 단백질이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 소틸린 단백질에 결합하며, 여기서 상기 소틸린 단백질은 천연 발생 변이체이다.

[0177] 특정 바람직한 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 인간 소틸린 단백질에 특이적으로 결합한다.

[0178] 본 개시내용의 특정 측면은 불연속적인 소틸린 에피토프에 결합하는 항-소틸린 항체를 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 불연속적인 소틸린 에피토프는 2개 이상의 펩티드, 3개 이상의 펩티드, 4개 이상의 펩티드, 5개 이상의 펩티드, 6개 이상의 펩티드, 7개 이상의 펩티드, 8개 이상의 펩티드, 9개 이상의 펩티드, 또는 10개 이상의 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 각각의 펩티드는 서열식별번호: 81의 아미노산 서열 중 5개 이상의, 6개 이상의, 7개 이상의, 8개 이상의, 9개 이상의, 10개 이상의, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상 14개 이상, 15개 이상, 16개 이상, 17개 이상, 18개 이상, 19개 이상, 20개 이상, 21개 이상, 22개 이상, 23개 이상, 24개 이상, 25개 이상, 26개 이상, 27개 이상, 28개 이상, 29개 이상, 또는 30개 이상의 아미노산 잔기; 또는 서열식별번호: 81의 아미노산 서열에 상응하는 포유동물 소틸린 단백질에서의 5개 이상의, 6개 이상의, 7개 이상의, 8개 이상의, 9개 이상의, 10개 이상의, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상 14개 이상, 15개 이상, 16개 이상, 17개 이상, 18개 이상, 19개 이상, 20개 이상, 21개 이상, 22개 이상, 23개 이상, 24개 이상, 25개 이상, 26개 이상, 27개 이상, 28개 이상, 29개 이상, 또는 30개 이상의 아미노산 잔기를 포함한다. 본 개시내용의 다른 측면은 소틸린의 입체형태적 에피토프에 결합하는 항-소틸린 항체를 제공한다.

[0179] 본 개시내용의 특정 측면은 인간 소틸린 (서열식별번호: 81)의 아미노산 잔기 207-231 내; 또는 서열식별번호: 81의 아미노산 잔기 207-231에 상응하는 포유동물 소틸린에서의 아미노산 잔기 내의 하나 이상 아미노산에 결합하는 항-소틸린 항체를 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 항-소틸린 항체는 인간 소틸린 (서열식별번호: 81)의 아미노산 잔기 Thr218, Tyr222, Ser223, 및/또는 Ser227; 또는 서열식별번호: 81의 아미노산 잔기 Thr218, Tyr222, Ser223, 및/또는 Ser227에 상응하는 포유동물 소틸린에서의 아미노산 잔기 중 하나 이상의 아미노산에 결합한다. 일부 구현예에서, 상기 항-소틸린 항체는 인간 소틸린 (서열식별번호: 81)의 아미노산 잔기 F105, L108, R109, G110, I537, F569, E590, F592, L593, S595, 및/또는 W597; 또는 서열식별번호: 81의 아미노산 잔기 F105, L108, R109, G110, I537, F569, E590, F592, L593, S595, 및/또는 W597에 상응하는 포유동물 소틸린에서의 아미노산 잔기 중의 하나 이상의 아미노산에 결합한다. 본 개시내용의 다른 측면은 아미노산 잔기 (S/T)-X-(D/N)-X-X-X-(W/F/Y)를 갖는 에피토프에 결합하는 항-소틸린 항체를 제공하며, 여기서 X는 임의의 아

미노산 (서열식별번호: 84)을 나타낸다.

- [0180] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 세포 표면에서 발현된 본 개시내용의 소틸린 단백질에 결합하고, 네이키드(naked) 항체는 소틸린 단백질과 프로그래눌린 (PGRN), 프로-뉴로트로핀, 뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, 뉴로트로핀-4/5, 프로-신경 성장 인자 (pro-NGF), 신경 성장 인자 (NGF), 프로-뇌-유래-신경영양 인자 (pro-BDNF), 뇌-유래-신경영양 인자 (BDNF), 뉴로텐신, p75, 소틸린 프로펩티드 (Sort-pro), 아밀로이드 전구체 단백질 (APP), A 베타 펩티드, 지질단백질 리파제 (LpL), 아포지질단백질 AV (APOA5), 아포지질단백질 E (APOE), PCSK9, 및 수용체 관련 단백질 (RAP)로부터 선택된 단백질 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 억제한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 세포 표면에서 발현된 본 개시내용의 소틸린 단백질에 결합하고, 네이키드 항체는 소틸린 단백질과 PGRN 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 억제한다.
- [0181] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 소틸린 단백질에 결합하는 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 소틸린 단백질과 프로그래눌린, 프로-뉴로트로핀, 뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, 뉴로트로핀-4/5, 프로-신경 성장 인자 (pro-NGF), 신경 성장 인자 (NGF), 프로-뇌-유래-신경영양 인자 (pro-BDNF), 뇌-유래-신경영양 인자 (BDNF), 뉴로텐신, p75, 소틸린 프로펩티드 (Sort-pro), 아밀로이드 전구체 단백질 (APP), A 베타 펩티드, 지질단백질 리파제 (LpL), 아포지질단백질 AV (APOA5), 아포지질단백질 E (APOE), PCSK9, 및 수용체 관련 단백질 (RAP) 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을, 세포 표면에서 또는 세포 내에서 이들 단백질과 상호작용하는데 이용가능한 소틸린의 유효 수준을 감소시킴으로써 억제한다.
- [0182] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 소틸린 단백질에 결합하는 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 소틸린 단백질과 프로그래눌린, 프로-뉴로트로핀, 뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, 뉴로트로핀-4/5, 프로-신경 성장 인자 (pro-NGF), 신경 성장 인자 (NGF), 프로-뇌-유래-신경영양 인자 (pro-BDNF), 뇌-유래-신경영양 인자 (BDNF), 뉴로텐신, p75, 소틸린 프로펩티드 (Sort-pro), 아밀로이드 전구체 단백질 (APP), A 베타 펩티드, 지질단백질 리파제 (LpL), 아포지질단백질 AV (APOA5), 아포지질단백질 E (APOE), PCSK9, 및 수용체 관련 단백질 (RAP) 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을, 소틸린의 분해를 유도함으로써 억제한다.
- [0183] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는, 비제한적으로, 포유동물 소틸린 단백질, 또는 비-인간 영장류 소틸린 단백질을 비롯하여 인간 소틸린, 또는 이의 동족체에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 인간 소틸린에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 인간 소틸린에 결합하고, 다른 종으로부터의 소틸린 동원체(ortholog) 또는 동족체와 교차-반응하지 않는다.
- [0184] 항-소틸린 항체 경쟁적 결합
- [0185] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 표 1-29에 열거된 항체 중 어느 것으로부터 선택된 적어도 하나의 다른 항-소틸린 항체의 결합을 경쟁적으로 억제한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 하기로부터 선택된 적어도 하나의 항체의 결합을 경쟁적으로 억제한다: S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, 및 S-60-9 (WO2016164637에 기재됨); 또는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24; 및 이들의 임의의 조합.
- [0186] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는, 항-소틸린 항체가 없는 경우의 소틸린에 대한 결합과 비교하여 항-소틸린 항체가 S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, 및 S-60-9 (WO2016164637에 기재됨); 또는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24; 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 항체의 소틸린에 대한 결합을 약 50% 내지 100% 범위의 양으로 감소시킬 때, 소틸린에 대한 결합에 대해 S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, 및 S-60-9 (WO2016164637에 기재됨); 또는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3

[N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 항-소틸린 항체와 경쟁한다.

[0187] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는, 항-소틸린 항체가 없는 경우의 소틸린에 대한 결합과 비교하여 항-소틸린 항체가 S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, 및 S-60-9 (WO2016164637에 기재됨); 또는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24; 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 항체의 소틸린에 대한 결합을 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 감소시킬 때, 소틸린에 대한 결합에 대해 S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, 및 S-60-9 (WO2016164637에 기재됨); 또는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 항-소틸린 항체와 경쟁한다.

[0188] 일부 구현예에서, S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, 및 S-60-9 (WO2016164637에 기재됨); 또는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 항체의 소틸린에 대한 결합을 100% 감소시키는 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, 및 S-60-9 (WO2016164637에 기재됨); 또는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 항체의 소틸린에 대한 결합을 본질적으로 완전히 차단함을 나타낸다. 일부 구현예에서, 상기 항-소틸린 항체 및 S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, 및 S-60-9 (WO2016164637에 기재됨); 또는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 상기 하나 이상의 항체는 10:1 비, 9:1 비, 8:1 비, 7:1 비, 6:1 비, 5:1 비, 4:1 비, 3:1 비, 2:1 비, 1:1 비, 0.75:1 비, 0.5:1 비, 0.25:1 비, 0.1:1 비, 0.075:1 비, 0.050:1 비, 0.025:1 비, 0.01:1 비, 0.0075: 비, 0.0050:1 비, 0.0025:1 비, 0.001: 비, 0.00075:1 비, 0.00050:1 비, 0.00025:1 비, 0.0001: 비, 1:10 비, 1:9 비, 1:8 비, 1:7 비, 1:6 비, 1:5 비, 1:4 비, 1:3 비, 1:2 비, 1:0.75 비, 1:0.5 비, 1:0.25 비, 1:0.1 비, 1:0.075 비, 1:0.050 비, 1:0.025 비, 1:0.01 비, 1:0.0075 비, 1:0.0050 비, 1:0.0025 비, 1:0.001 비, 1:0.00075 비, 1:0.00050 비, 1:0.00025 비, 또는 1:0.0001 비의 항-소틸린 항체 대 S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, 및 S-60-9 (WO2016164637에 기재됨); 또는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 항체에 상응하는 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 상기 항-소틸린 항체는 S-60, S-60-1,

S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, 및 S-60-9 (WO2016164637에 기재됨); 또는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 항체의 양에 비해 약 1.5배 내지 100배, 또는 100배 초과 범위의 양으로 과량으로 존재한다. 일부 구현예에서, 상기 항-소틸린 항체는 S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, 및 S-60-9 (WO2016164637에 기재됨); 또는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 항체의 양에 비해 약 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배, 25배, 30배, 35배, 40배, 45배, 50배, 55배, 60배, 65배, 70배, 75배, 80배, 85배, 90배, 95배, 또는 100배 과잉의 양으로 존재한다.

[0189] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 **표 1-29**에 열거된 임의의 항체로부터 선택된 적어도 하나의 항체에 의해 결합된 소틸린 에피토프와 동일하거나 중첩된 인간 소틸린의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 하기로부터 선택된 적어도 하나의 항체에 의해 결합된 소틸린 에피토프와 동일하거나 중첩된 인간 소틸린의 에피토프에 결합한다: S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, 및 S-60-9 (WO2016164637에 기재됨); 또는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24; 및 이들의 임의의 조합. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 **표 1-29**에 열거된 임의의 항체로부터 선택된 적어도 하나의 항체에 의해 결합된 본질적으로 동일한 소틸린 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 하기로부터 선택된 적어도 하나의 항체에 의해 결합된 본질적으로 동일한 소틸린 에피토프에 결합한다: S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, 및 S-60-9 (WO2016164637에 기재됨); 또는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24; 및 이들의 임의의 조합. 항체가 결합하는 에피토프를 맵핑하는 상세한 예시적인 방법은 하기에 제공된다: Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," in *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ).

[0190] 당해 분야에 공지된 임의의 적합한 경쟁 검정 또는 소틸린 결합 검정, 예컨대 BIAcore 분석, ELISA 검정, 또는 유세포 분석법은 항-소틸린 항체가 소틸린에 대한 결합에 대해 하기로부터 선택된 하나 이상의 항체와 경쟁하는지를 결정하는데 사용될 수 있다: S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, 및 S-60-9 (WO2016164637에 기재됨); 또는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24; 및 이들의 임의의 조합. 예시적인 경쟁 검정에서, 고정된 소틸린 또는 세포 표면 상의 소틸린을 발현시키는 세포는 소틸린 (예를 들면, 인간 또는 비-인간 영양류)에 결합하는 제1 표지된 항체, 및 소틸린에 대한 결합에 대해 제1 항체와 경쟁하는 그것의 능력에 대해 시험된 제2 비표지된 항체를 포함하는 용액에서 인큐베이션된다. 제2 항체는 하이브리도마 상정액에서 존재할 수 있다. 대조군으로서, 고정된 소틸린 또는 소틸린을 발현시키는 세포는 제1 표지된 항체를 포함하지만 제2 비표지된 항체를 포함하지 않는 용액에서 인큐베이션된다. 소틸린에 대한 제1 항체의 결합이 허용된 조건 하에서 인큐베이션한 후, 과잉의 미결합된 항체는 제거되고, 고정된 소틸린 또는 소틸린을 발현시키는 세포와 관련된 표지의 양이 측정된다. 고정된 소틸린 또는 소틸린을 발현시키는 세포와 관련된 표지의 양이 대조군 샘플에 비

해 시험 샘플에서 실질적으로 감소된다면, 제2 항체가 소틸린에 대한 결합에 대해 제1 항체와 경쟁한다는 것을 나타낸다. 참고, Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

[0191] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합에 대해 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-16, S-60-18, S-60-19, S-60-24, 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 항체의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항체와 경쟁한다.

[0192] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-16, S-60-18, S-60-19, 및 S-60-24로 구성된 군으로부터 선택된 항체의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항체와 본질적으로 동일한 소틸린 에피토프에 결합한다.

[0193] 추가의 항-소틸린 항체, 예를 들어, 본 개시내용의 소틸린 단백질에 특이적으로 결합하는 항체가 당해 분야에 공지된 다양한 검정에 의해 그것의 물리적/화학적 성질 및/또는 생물학적 활성에 대해 식별, 스크리닝, 및/또는 특성화될 수 있다.

[0194] 항-소틸린 항체 중쇄 및 경쇄 가변 영역

[0195] A. 중쇄 HVR

[0196] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 (표 14-16에 제시됨)으로부터 선택된 하나 이상의 (예를 들어, 하나 이상, 2개 이상, 또는 3개 모두) HVR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 중쇄 가변 영역은 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 (표 14-16에 제시됨)을 포함한다.

[0197] 일부 구현예에서, HVR-H1은 YSISGGYYWG (서열식별번호: 1)의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-H2는 식 I: TIYHSGSTYYNPSLX₁S (서열식별번호: 4)에 따른 서열을 포함하며, 여기서 X₁은 K 또는 E이다. 일부 구현예에서, HVR-H2는 서열식별번호: 2-3으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-H3은 식 II: ARQGSIX₁QGYGMVD (서열식별번호: 7)에 따른 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-H3은 서열식별번호: 5-6으로부터 선택된 서열을 포함한다.

[0198] 일부 구현예에서, HVR-H1은 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-H1은 치환 (예를 들어, 서열식별번호: 1의 아미노산 서열에 대한 보존적 치환, 삽입 또는 결실)을 함유하는 아미노산 서열을 포함하지만, 소틸린에 대한 결합 능력은 유지된다. 특정 구현예에서, 서열식별번호: 1의 HVR-H1 아미노산 서열에서 최대 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 또는 최대 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 일부 구현예에서, HVR-H2는 서열식별번호: 2-3으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-H2는 치환 (예를 들어, 서열식별번호: 2-3으로부터 선택된 아미노산 서열에 대한 보존적 치환, 삽입 또는 결실)을 함유하는 아미노산 서열을 포함하지만, 소틸린에 대한 결합 능력은 유지된다. 특정 구현예에서, 서열식별번호: 2-3으로부터 선택된 HVR-H2 아미노산 서열에서 최대 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 또는 최대 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 일부 구현예에서, HVR-H3은 서열식별번호: 5-6으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-H3은 치환 (예를 들어, 서열식별번호: 5-6으로부터 선택된 아미노산 서열에 대한 보존적 치환, 삽입 또는 결실)을 함유하는 아미노산 서열을 포함하지만, 소틸린에 대한 결합 능력은 유지된다. 특정 구현예에서, 서열식별번호: 5-6으로부터 선택된 HVR-H3 아미노산 서열에서 최대 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 또는 최대 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다.

[0199] 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 YSISGGYYWG (서열식별번호: 1)의 서열을 포함하는 HVR-H1, 식 I에 따른 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 식 II에 따른 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다.

[0200] 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 1의 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열식별번호: 2-3으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 서열식별번호: 5-6으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다.

[0201] 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, 또는 이들의 임의의 조합 (표 14-16에 제시됨)의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함한다.

[0202] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 중쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 영역은 하기 중 하나 이상을 포함한다: (a) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-H1 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-H2 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-H3 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0203] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열식별번호: 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열식별번호: 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함한다.

[0204] B. 경쇄 HVR

[0205] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 (표 17-19에 제시됨)으로부터 선택된 하나 이상의 (예를 들어, 하나 이상, 2개 이상, 또는 3개 모두) HVR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 (표 17-19에 제시됨)을 포함한다.

[0206] 일부 구현예에서, HVR-L1은 식 III: $RSSQX_1LLX_2SX_3GYNYLD$ (서열식별번호: 28)에 따른 서열을 포함하며, 여기서 X_1 은 S 또는 G이고, X_2 는 R 또는 H이고, X_3 은 N, T, S, G, R, D, H, K, Q, Y, E, W, F, I, V, A, M, 또는 L이다. 일부 구현예에서, HVR-L1은 서열식별번호: 8-27로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-L1은 RSSQSLLRSNGYNYLD (서열식별번호:8), RSSQSLLRSTGYNYLD (서열식별번호:9), RSSQS LLRSSGYNYLD (서열식별번호:10), RSSQSLLRSGGYNYLD (서열식별번호:11), RSSQSLLRSRG YNYLD (서열식별번호:12), RSSQSLLRSDGYNYLD (서열식별번호:13), RSSQSLLRSHGYNYLD (서열식별번호:14), RSSQSLLRSKGYNYLD (서열식별번호:15), RSSQSLLRSQGYNYLD (서열식별번호:16), RSSQSLLRSYGYNYLD (서열식별번호:17), RSSQSLLRSEGYNYLD (서열식별번호:18), RSSQSLLRSWGYNYLD (서열식별번호:19), RSSQSLLRSFGYNYLD (서열식별번호:20), RSSQS LRSIGYNYLD (서열식별번호:21), RSSQSLLRSVGNYNYLD (서열식별번호:22), RSSQSLLRSAG YNYLD (서열식별번호:23), RSSQSLLRSMGYNYLD (서열식별번호:24), RSSQSLLRSLGYNYLD (서열식별번호:25), RSSQSLLHSNGYNYLD (서열식별번호:26), 또는 RSSQSLLRSNGYNYLD (서열식별번호:27)의 서열을 포함한다. 하나의 특정 구현예에서, HVR-L1은 RSSQSLLRSNGYNYLD (서열식별번호:8)의 서열을 포함한다. 또 다른 특정 구현예에서, HVR-L1은 RSSQSLLRSTGYNYLD (서열식별번호:9)의 서열을 포함한다 (표 19에 제시됨).

- [0207] 일부 구현예에서, HVR-L2은 식 IV: LGSNRX1S (서열식별번호: 31)에 따른 서열을 포함하며, 여기서 X1은 A 또는 V이다. 일부 구현예에서, HVR-L2는 서열식별번호: 29-30으로부터 선택된 서열을 포함한다.
- [0208] 일부 구현예에서, HVR-L3은 식 V: MQQQEX1PLT (서열식별번호: 34)에 따른 서열을 포함하며, 여기서 X1은 A 또는 T이다. 일부 구현예에서, HVR-L3은 서열식별번호: 32-33로부터 선택된 서열을 포함한다.
- [0209] 일부 구현예에서, HVR-L1은 서열식별번호: 8-27로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-L1은 치환 (예를 들어, 서열식별번호: 8-27로부터 선택된 아미노산 서열에 대한 보존적 치환, 삽입 또는 결실)을 함유하는 아미노산 서열을 포함하지만, 소틸린에 대한 결합 능력은 유지된다. 특정 구현예에서, 서열식별번호: 8-27로부터 선택된 HVR-L1 아미노산 서열에서 최대 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 또는 최대 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 일부 구현예에서, HVR-L2는 서열식별번호: 29-30으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-L2는 치환 (예를 들어, 서열식별번호: 29-30으로부터 선택된 아미노산 서열에 대한 보존적 치환, 삽입 또는 결실)을 함유하는 아미노산 서열을 포함하지만, 소틸린에 대한 결합 능력은 유지된다. 특정 구현예에서, 서열식별번호: 29-30으로부터 선택된 HVR-L2 아미노산 서열에서 최대 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 또는 최대 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 일부 구현예에서, HVR-L3은 서열식별번호: 32-33으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-L3은 치환 (예를 들어, 서열식별번호: 32-33으로부터 선택된 아미노산 서열에 대한 보존적 치환, 삽입 또는 결실)을 함유하는 아미노산 서열을 포함하지만, 소틸린에 대한 결합 능력은 유지된다. 특정 구현예에서, 서열식별번호: 32-33으로부터 선택된 HVR-L3 아미노산 서열에서 최대 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 또는 최대 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다.
- [0210] 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 식 III에 따른 서열을 포함하는 HVR-L1, 식 IV에 따른 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 식 V에 따른 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 8-27로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열식별번호: 29-30으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 서열식별번호: 32-33으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.
- [0211] 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, 또는 이들의 임의의 조합의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함한다 (표 17-19에 제시됨).
- [0212] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 상기 경쇄 가변 영역은 하기 중 하나 이상을 포함한다: (a) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-L1 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-L2 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S],

S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-L3 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0213] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 RSSQSLLRSNGYNYLD (서열식별번호: 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQEAPLT (서열식별번호: 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0214] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 RSSQSLLRSTGYNYLD (서열식별번호: 9)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQEAPLT (서열식별번호: 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0215] C. 중쇄 HVR 및 경쇄 HVR

[0216] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 (표 14-16에 제시됨)으로부터 선택된 하나 이상의 (예를 들어, 하나 이상, 2개 이상, 또는 3개 모두) HVR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 (표 17-19에 제시됨)으로부터 선택된 하나 이상의 (예를 들어, 하나 이상, 2개 이상, 또는 3개 모두) HVR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 (표 14-16에 제시됨)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 (표 17-19에 제시됨)을 포함한다.

[0217] 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 YSISGGYWG (서열식별번호: 1)의 서열을 포함하는 HVR-H1, 식 I에 따른 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 식 II에 따른 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하며, 경쇄 가변 영역은 식 III에 따른 서열을 포함하는 HVR-L1, 식 IV에 따른 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 식 V에 따른 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 1의 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열식별번호: 2-3으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 서열식별번호: 5-6으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 8-27로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열식별번호: 29-30으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 서열식별번호: 32-33으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0218] 일부 측면에서, 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 1의 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열식별번호: 2-3으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 서열식별번호: 5-6으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하며, 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 8-27로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열식별번호: 29-30으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 서열식별번호: 32의 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0219] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, 또는 이들의 임의의 조합의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 (표 14-16에 제시됨)을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, 또는 이들의 임의의 조합의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 (표 17-19에 제시됨)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0220] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 상기 항체는 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14

[N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 (표 14-19에 제시됨)을 포함한다.

[0221] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 영역은 하기 중 하나 이상을 포함하고: (a) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-H1 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-H2 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-H3 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 상기 경쇄 가변 영역은 하기 중 하나 이상을 포함한다: (a) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-L1 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-L2 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 HVR-L3 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0222] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열식별번호: 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIQQGYGMDV (서열식별번호: 5)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSNGYNYLD (서열식별번호: 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQEAPLT (서열식별번호: 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0223] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열식별번호: 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열

ARQGSIQQGYGMDV (서열식별번호: 5)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSNGYNYLD (서열식별번호: 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRVS (서열식별번호: 30)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQETPLT (서열식별번호: 33)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0224] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLES (서열식별번호: 3)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIQQGYGMDV (서열식별번호: 5)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSNGYNYLD (서열식별번호: 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQEAFLT (서열식별번호: 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0225] 일부 측면에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열식별번호: 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIQQGYGMDV (서열식별번호: 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSNGYNYLD (서열식별번호: 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQEAFLT (서열식별번호: 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0226] 일부 측면에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열식별번호: 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIQQGYGMDV (서열식별번호: 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSTGYNYLD (서열식별번호: 9)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQEAFLT (서열식별번호: 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0227] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열식별번호: 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIQQGYGMDV (서열식별번호: 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSNGYNYLD (서열식별번호: 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQETPLT (서열식별번호: 33)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0228] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열식별번호: 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIQQGYGMDV (서열식별번호: 5)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLHSNGYNYLD (서열식별번호: 26)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQETPLT (서열식별번호: 33)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0229] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열식별번호: 2)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARQGSIQQGYGMDV (서열식별번호: 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 아미노산 서열 RSSQSLLRSNGYNYLD (서열식별번호: 27)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQEAFLT (서열식별번호: 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0230] D. 중쇄 가변 영역

[0231] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 54-56으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 54-56으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 치환 (예를 들어, 서열식별번호: 54-56으로부터 선택된 아미노산 서열에 대한 보존적 치환, 삽입 또는 결실)을 함유하는 아미노산 서열을 포함하지만, 소틸린에 대한 결합 능력을 유지된다. 특정 구현예에서, 서열식별번호: 54-56으로부터 선택된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열에서 최대 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 최대 5개, 최대 6개, 최대 7개, 최대 8개, 최대 9개, 또는 최대 10개의 아미노

산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다.

[0232] 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 56의 아미노산을 포함한다.

[0233] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 중쇄 가변 영역을 포함한다 (표 30에 제시됨).

[0234] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 YSISGGYYWG (서열식별번호: 1)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 TIYHSGSTYYNPSLKS (서열식별번호: 2)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 ARQGSIKQGYGMDV (서열식별번호: 6)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0235] E. 경쇄 가변 영역

[0236] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 57-80으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 57-80으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 치환 (예를 들어, 서열식별번호: 57-80으로부터 선택된 아미노산 서열에 대한 보존적 치환, 삽입 또는 결실)을 함유하는 아미노산 서열을 포함하지만, 소틸린에 대한 결합 능력은 유지된다. 특정 구현예에서, 서열식별번호: 57-80으로부터 선택된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열에서 최대 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 최대 5개, 최대 6개, 최대 7개, 최대 8개, 최대 9개, 또는 최대 10개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다.

[0237] 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 57의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 60의 아미노산 서열을 포함한다.

[0238] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 경쇄 가변 영역 (표 31에 제시됨)을 포함한다.

[0239] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 RSSQSLLRSNGYNYLD (서열식별번호: 8)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQEAPLT (서열식별번호: 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0240] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 아미노산 서열 RSSQSLLRSTGYNYLD (서열식별번호: 9)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 LGSNRAS (서열식별번호: 29)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 MQQQEAPLT (서열식별번호: 32)를 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0241] F. 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역

[0242] 일부 측면에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 54-56으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열식별번호: 57-80으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 54-56으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 57-80으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 치환 (예를 들어, 서열식별번호: 54-56으로부터 선택된 아미노산 서열에 대한 보존적 치환, 삽입 또는 결실)을 함유하는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 치환 (예를 들어, 서열식별번호:

57-80으로부터 선택된 아미노산 서열에 대한 보존적 치환, 삽입 또는 결실)을 함유하는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하지만, 소틸린에 대한 결합 능력은 유지된다. 특정 구현예에서, 서열식별번호: 54-56으로부터 선택된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열에서 최대 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 최대 5개, 최대 6개, 최대 7개, 최대 8개, 최대 9개, 또는 최대 10개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되고; 서열식별번호: 57-80으로부터 선택된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열에서 최대 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 최대 5개, 최대 6개, 최대 7개, 최대 8개, 최대 9개, 또는 최대 10개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다.

[0243] 일부 측면에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 54-56으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열식별번호: 57-58, 60-78, 및 80으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0244] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 소틸린 단백질에 결합하며, 여기서 상기 항체는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열식별번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열식별번호: 58의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열식별번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열식별번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열식별번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열식별번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열식별번호: 58의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열식별번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열식별번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열식별번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열식별번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열식별번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0245] 일 측면에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 57의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0246] 일 측면에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 60의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0247] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 중쇄 가변 영역 (표 30에 제시됨), 및 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 경쇄 가변 영역 (표 31에 제시됨)을 포함한다.

[0248] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열식별번호: 56 및 60으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 항체는 S-60-15 [N33 (wt)]의 중쇄 가변 영역 (표 30에 제시됨), 및 항체 S-60-15 [N33 (wt)]의 경쇄 가변 영역 (표 31에 제시됨)을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 항체는 S-60-15.1 [N33T]의 중쇄 가변 영역 (표 30에 제시됨), 및 항체 S-60-15.1 [N33T]의 경쇄 가변 영역 (표 31에 제시됨)을 포함한다.

[0249] 예시적인 항-소틸린 항체

[0250] 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-

15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24로부터 선택된 항체의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-소틸린 단클론성 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24로부터 선택된 항체의 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항-소틸린 단클론성 항체이다.

[0251] (1) S-60-10

[0252] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-10의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-10의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 57의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-10의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-10의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-10의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 57의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-10의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 항체 S-60-10의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하며, 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-10의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-10의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부 영역 (즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-소틸린 항체는 그 서열의 번역후 변형을 포함하여, 항체 S-60-10 또는 서열식별번호: 54의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-1의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-10의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-10의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-10의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 57의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하며, 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합 능력을 유지한다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-10의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 57의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-10의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 57의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부 영역 (즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-소틸린 항체는 그 서열의 번역후 변형을 포함하여, 항체 S-60-10 또는 서열식별번호: 57의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-10의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-10의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-10의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0253] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 105 또는 서열식별번호: 106의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 139의 아미노

산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 105 또는 서열식별번호: 106의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 139의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0254] (2) S-60-11

[0255] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-11의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-11의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 58의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-11의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-11의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-11의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 58의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-11의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 항체 S-60-11의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하며, 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-11의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-11의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부 영역 (즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-소틸린 항체는 그 서열의 번역후 변형을 포함하여, 항체 S-60-11 또는 서열식별번호: 54의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-11의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-11의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-11의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-11의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 58의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하며, 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-11의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 58의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-11의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 58의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR의 외부 영역 (즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-소틸린 항체는 그 서열의 번역후 변형을 포함하여, 항체 S-60-11 또는 서열식별번호: 58의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-11의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-11의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-11의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0256] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 105 또는 서열식별번호: 106의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 140의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 105 또는 서열식별번호: 106의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 140의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0257] (3) S-60-12

[0258] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-12의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-12의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 59의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-12의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-12의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-12의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 59의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-12의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 항체 S-60-12의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하며, 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-12의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-12의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR의 외부 영역 (즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-소틸린 항체는 그 서열의 번역후 변형을 포함하여, 항체 S-60-12 또는 서열식별번호: 54의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-12의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-12의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-12의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-12의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 59의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하며, 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-12의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 59의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-12의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 59의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR의 외부 영역 (즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-소틸린 항체는 그 서열의 번역후 변형을 포함하여, 항체 S-60-12 또는 서열식별번호: 59의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-12의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-12의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-12의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0259] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 105 또는 서열식별번호: 106의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 141의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 105 또는 서열식별번호: 106의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 141의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0260] (4) S-60-13

[0261] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-13의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 55의 아미노산

서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산을 포함하며; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-13의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 57의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-13의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 55의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-13의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-13의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 57의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-13의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 항체 S-60-13의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 55의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하며, 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-13의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 55의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-13의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 55의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR의 외부 영역 (즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-소틸린 항체는 그 서열의 번역후 변형을 포함하여, 항체 S-60-13 또는 서열식별번호: 55의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-13의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-13의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-13의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-13의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 57의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하며, 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-13의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 57의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-13의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 57의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR의 외부 영역 (즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-소틸린 항체는 그 서열의 번역후 변형을 포함하여, 항체 S-60-13 또는 서열식별번호: 57의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-13의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-13의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-13의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0262] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 135 또는 서열식별번호: 136의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 139의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 135 또는 서열식별번호: 136의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 139의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0263] (5) S-60-14

[0264] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-14의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 55의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-14의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 58의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도

99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-14의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 55의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-14의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-14의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 58의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-14의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 항체 S-60-14의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 55의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하며, 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-14의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 55의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-14의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 55의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR의 외부 영역 (즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-소틸린 항체는 그 서열의 번역후 변형을 포함하여, 항체 S-60-14 또는 서열식별번호: 55의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-14의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-14의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-14의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-14의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 58의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하며, 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-14의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 58의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-14의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 58의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR의 외부 영역 (즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-소틸린 항체는 그 서열의 번역후 변형을 포함하여, 항체 S-60-14 또는 서열식별번호: 58의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-14의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-14의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-14의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0265] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 135 또는 서열식별번호: 136의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 140의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 135 또는 서열식별번호: 136의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 140의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0266] (6) S-60-15

[0267] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-15의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-15의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 57의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-15의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 도메인

은 항체 S-60-15의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-15의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 57의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-15의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 항체 S-60-15의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하며, 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-15의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-15의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR의 외부 영역 (즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-소틸린 항체는 그 서열의 번역후 변형을 포함하여, 항체 S-60-15 또는 서열식별번호: 56의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-15의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-15의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-15의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-15의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 57의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하며, 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-15의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 57의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-15의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 57의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR의 외부 영역 (즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-소틸린 항체는 그 서열의 번역후 변형을 포함하여, 항체 S-60-15 또는 서열식별번호: 57의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-15의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-15의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-15의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0268] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 137 또는 서열식별번호: 138의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 139의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 137 또는 서열식별번호: 138의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 139의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0269] (7) S-60-15.1

[0271] *일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-15.1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-15.1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 60의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-15.1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-15.1의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-15.1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 60의 아미노산 서열과

적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-15.1의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 항체 S-60-15.1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하며, 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-15.1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-15.1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR의 외부 영역 (즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-소틸린 항체는 그 서열의 번역후 변형을 포함하여, 항체 S-60-15.1 또는 서열식별번호: 56의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-15.1의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-15.1의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-15.1의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-15.1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 60의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하며, 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-15.1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 60의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-15.1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 60의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR의 외부 영역 (즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-소틸린 항체는 그 서열의 번역후 변형을 포함하여, 항체 S-60-15.1 또는 서열식별번호: 60의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-15.1의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-15.1의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-15.1의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0272] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 137 또는 서열식별번호: 138의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 142의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 137 또는 서열식별번호: 138의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 142의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0273] (8) S-60-16

[0274] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-16의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-16의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 77의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-16의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-16의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-16의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 77의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-16의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 항체 S-60-16의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열과 적어도

도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하며, 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-16의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-16의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR의 외부 영역 (즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-소틸린 항체는 그 서열의 번역후 변형을 포함하여, 항체 S-60-16 또는 서열식별번호: 56의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-16의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-16의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-16의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-16의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 77의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하며, 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-16의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 77의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-16의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 77의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR의 외부 영역 (즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-소틸린 항체는 그 서열의 번역후 변형을 포함하여, 항체 S-60-16 또는 서열식별번호: 77의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-16의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-16의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-16의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0275] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 137 또는 서열식별번호: 138의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 137 또는 서열식별번호: 138의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 131의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0276] (9) S-60-18

[0277] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-18의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-18의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 78의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-18의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-18의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-18의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 78의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-18의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 항체 S-60-18의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하며, 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-18의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의

아미노산 서열에서 총 1개 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-18의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR의 외부 영역 (즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-소틸린 항체는 그 서열의 번역후 변형을 포함하여, 항체 S-60-18 또는 서열식별번호: 56의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-18의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-18의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-18의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-18의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 78의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하며, 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-18의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 78의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-18의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 78의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR의 외부 영역 (즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-소틸린 항체는 그 서열의 번역후 변형을 포함하여, 항체 S-60-18 또는 서열식별번호: 78의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-18의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-18의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-18의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0278] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 137 또는 서열식별번호: 138의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 132의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 137 또는 서열식별번호: 138의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 132의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0279] (10) S-60-19

[0280] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-19의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-19의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-19의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-19의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-19의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-19의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 항체 S-60-19의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하며, 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-19의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-19의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR의 외부 영역 (즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-소틸린

항체는 그 서열의 번역후 변형을 포함하여, 항체 S-60-19 또는 서열식별번호: 54의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-19의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-19의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-19의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-19의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 79의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하며, 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-19의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 79의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-19의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 79의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR의 외부 영역 (즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-소틸린 항체는 그 서열의 번역후 변형을 포함하여, 항체 S-60-19 또는 서열식별번호: 79의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-19의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-19의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-19의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0281] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 105 또는 서열식별번호: 106의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 133의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 105 또는 서열식별번호: 106의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 133의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0282] (11) S-60-24

[0283] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-24의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-24의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-24의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 S-60-24의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-24의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 80의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 S-60-24의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 항체 S-60-24의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하며, 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-24의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-24의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR의 외부 영역 (즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-소틸린 항체는 그 서열의 번역후 변형을 포함하여, 항체 S-60-24 또는 서열식별번호: 56의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-24의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-24의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-24의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-24의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호:

80의 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하며, 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-소틸린 항체는 소틸린에 대한 결합 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-24의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 80의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 S-60-24의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 80의 아미노산 서열에서 총 1개 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR의 외부 영역 (즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-소틸린 항체는 그 서열의 번역후 변형을 포함하여, 항체 S-60-24 또는 서열식별번호: 80의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 S-60-24의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 S-60-24의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 S-60-24의 HVR-L3 아미노산 서열.

- [0284] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 137 또는 서열식별번호: 138의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 134의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 137 또는 서열식별번호: 138의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 134의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0285] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-16, S-60-18, S-60-19, 및 S-60-24로 구성된 군으로부터 선택된 항체의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항체와 본질적으로 동일한 소틸린 에피토프에 결합한다.
- [0286] 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 항-소틸린 단클론성 항체 S-60-10이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 S-60-10과 본질적으로 동일한 소틸린 에피토프에 결합하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-10의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-10의 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-10의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.
- [0287] 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 항-소틸린 단클론성 항체 S-60-11이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 S-60-11과 본질적으로 동일한 소틸린 에피토프에 결합하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-11의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-11의 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-11의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.
- [0288] 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 항-소틸린 단클론성 항체 S-60-12이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 S-60-12와 본질적으로 동일한 소틸린 에피토프에 결합하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-12의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-12의 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-12의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.
- [0289] 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 항-소틸린 단클론성 항체 S-60-13이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 S-60-13과 본질적으로 동일한 소틸린 에피토프에 결합하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-13의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-13의 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-13의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.
- [0290] 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 항-소틸린 단클론성 항체 S-60-14이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 S-60-14와 본질적으로 동일한 소틸린 에피토프에 결합하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-14의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-14의 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-14의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.
- [0291] 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 항-소틸린 단클론성 항체 S-60-15이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 S-60-15와 본질적으로 동일한 소틸린 에피토프에 결합하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체

는 단클론성 항체 S-60-15의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-15의 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-15의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.

[0292] 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 항-소틸린 단클론성 항체 S-60-15.1이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 S-60-15.1과 본질적으로 동일한 소틸린 에피토프에 결합하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-15.1의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-15.1의 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-15.1의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.

[0293] 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 항-소틸린 단클론성 항체 S-60-16이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 S-60-16과 본질적으로 동일한 소틸린 에피토프에 결합하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-16의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-16의 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-16의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.

[0294] 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 항-소틸린 단클론성 항체 S-60-18이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 S-60-18과 본질적으로 동일한 소틸린 에피토프에 결합하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-18의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-18의 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-18의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.

[0295] 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 항-소틸린 단클론성 항체 S-60-19이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 S-60-19와 본질적으로 동일한 소틸린 에피토프에 결합하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-19의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-19의 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-19의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.

[0296] 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 항-소틸린 단클론성 항체 S-60-24이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 S-60-24와 본질적으로 동일한 소틸린 에피토프에 결합하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-24의 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-24의 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 단클론성 항체 S-60-24의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체이다.

[0297] 특정 구현예에서, 항-소틸린 항체는 길항제 항체이다. 특정 구현예에서, 항-소틸린 항체는 작용제 항체이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 IgG 부류, IgM 부류, 또는 IgA 부류의 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 IgG 부류의 것이며, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 아이소타입을 갖는다.

[0298] 추가의 항-소틸린 항체, 예를 들어, 본 개시내용의 소틸린 단백질에 특이적으로 결합하는 항체가 당해 분야에 공지된 다양한 검정에 의해 그것의 물리적/화학적 성질 및/또는 생물학적 활성에 대해 식별, 스크리닝, 및/또는 특성화될 수 있다.

[0299] 본 개시내용의 특정 측면은, 함께 사용될 때 상응하는 단일 항-소틸린 항체의 사용과 비교하여 상가적 또는 상승 효과를 나타내는 2종 이상의 항-소틸린 항체의 사용에 관한 것이다.

[0300] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 인간 소틸린 단백질에 결합하는 항체 단편이다.

[0301] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 인간 소틸린, 인간 소틸린의 천연 발생 변이체, 및 인간 소틸린의 질환 변이체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 인간 단백질에 결합하는 항체 단편이다.

[0302] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 단편이며, 여기서 상기 항체 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv, 또는 scFv 단편이다.

[0303] 항체 프레임워크

[0304] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 (표 20-23에 제시됨)로부터 선택된 하나 이상의 (예를 들어, 하나 이상의, 2개 이상의, 3개 이상의, 또는 4개 모두) 프레임워크 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, VH FR1은 QVQLQESGPGLVKPSSETLSL TCAVSG (서열식별

번호: 35)의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH FR2는 WIRQPPGKLEWIG (서열식별번호: 36)의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH FR3은 식 VI: $X_1VTISVDTSKNQFSLX_2LSSVTAADTAVYYC$ (서열식별번호: 39)에 따른 서열을 포함하며, 여기서 X_1 은 Q 또는 R이고, X_2 는 E 또는 K이다. 일부 구현예에서, VH FR3은 서열식별번호: 37-38로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH FR4는 WGQGTTVTVSS (서열식별번호: 40)의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열식별번호: 35의 서열을 포함하는 VH FR1, 서열식별번호: 36의 서열을 포함하는 VH FR2, 식 VI에 따른 VH FR3, 및 서열식별번호: 40의 서열을 포함하는 VH FR4를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0305] 일부 구현예에서, 항체는 서열식별번호: 35의 서열을 포함하는 VH FR1, 서열식별번호: 36의 서열을 포함하는 VH FR2, 서열식별번호: 37-38로부터 선택된 서열을 포함하는 VH FR3, 및 서열식별번호: 40의 서열을 포함하는 VH FR4를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0306] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 (표 20-23에 제시됨)를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0307] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 (표 24-27에 제시됨)로부터 선택된 하나 이상의 (예를 들어, 하나 이상의, 2개 이상의, 3개 이상의, 또는 4개 모두) 프레임워크 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, VL FR1은 식 VII: $DIVMTQSPLSLPVTPGX_1X_2ASISC$ (서열식별번호: 44)에 따른 서열을 포함하며, 여기서 X_1 은 E 또는 G이고, X_2 는 P 또는 S이다. 일부 구현예에서, VL FR1은 서열식별번호: 41-43으로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL FR2는 식 VIII: $WYLQKPGQX_1PQLLIY$ (서열식별번호: 47)에 따른 서열을 포함하며, 여기서 X_1 은 S 또는 P이다. 일부 구현예에서, VL FR2는 서열식별번호: 45-46으로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL FR3은 식 IX: $GVPDRX_1SGSGSGT DFTLKISRX_2EAEDVGX_3YYC$ (서열식별번호: 52)에 따른 서열을 포함하며, 여기서 X_1 은 F 또는 L이고, X_2 는 A 또는 V이고, X_3 은 V 또는 A이다. 일부 구현예에서, VL FR3은 서열식별번호: 48-51로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL FR4는 FGGGTKVEIK (서열식별번호: 53)의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 식 VII에 따른 서열을 포함하는 VL FR1, 식 VIII에 따른 서열을 포함하는 VL FR2, 식 IX에 따른 서열을 포함하는 VL FR3, 및 서열식별번호: 53의 서열을 포함하는 VL FR4를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0308] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 41-43으로부터 선택된 서열을 포함하는 VL FR1, 서열식별번호: 45-46으로부터 선택된 서열을 포함하는 VL FR2, 서열식별번호: 48-51로부터 선택된 서열을 포함하는 VL FR3, 및 서열식별번호: 53의 서열을 포함하는 VL FR4를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0309] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 (표 24-27에 제시됨)를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0310] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 (표 20-23에 제시됨)로부터 선택된 하나 이상의 (예를 들어, 하나 이상의, 2개 이상의, 3개 이상의, 또는 4개 모두) 프레임워크 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 (표 24-27에 제시됨)로부터 선택된 하나 이상의 (예를 들어, 하나 이상의, 2개 이상의, 3개 이상의, 또는 4개 모두) 프레임워크 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 35의 서열을 포함하는 VH FR1, 서열식별번호: 36의 서열을 포함하는 VH FR2, 식 VI에 따른 VH FR3, 및 서열식별번호: 40의 서열을 포함하는 VH FR4를 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 식 VII에 따른 서열을 포함하는 VL FR1, 식 VIII에 따른 서열을 포함하는 VL FR2, 식 IX에 따른 서열을 포함하는 VL FR3, 및 서열식별번호: 53의 서열을 포함하는 VL FR4를 포

함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 35의 서열을 포함하는 VH FR1, 서열식별번호: 36의 서열을 포함하는 VH FR2, 서열식별번호: 37-38로부터 선택된 서열을 포함하는 VH FR3, 및 서열식별번호: 40의 서열을 포함하는 VH FR4를 포함하는 중쇄 가변 영역; 서열식별번호: 41-43으로부터 선택된 서열을 포함하는 VL FR1, 서열식별번호: 45-46으로부터 선택된 서열을 포함하는 VL FR2, 서열식별번호: 48-51로부터 선택된 서열을 포함하는 VL FR3, 및 서열식별번호: 53의 서열을 포함하는 VL FR4를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0311] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 (표 20-23에 제시됨)를 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 항체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, 또는 S-60-24의 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 (표 24-27에 제시됨)를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0312] 항-소틸린 항체 활성

[0313] 임의의 항-소틸린 항체의 특정 측면에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는, 비제한적으로, 소틸린의 세포 수준 (예를 들어, 소틸린의 세포 표면 수준, 소틸린의 세포내 수준, 및/또는 소틸린의 총 수준) 감소; 프로그래놀린 수준 (예를 들어, 프로그래놀린의 세포외 수준 및/또는 프로그래놀린의 세포 수준) 증가; 및 프로그래놀린과 소틸린 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합) 억제 포함하는, 소틸린 단백질의 하나 이상의 활성을 억제할 수 있다. 본 명세서에서 고려되는 바와 같이, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는, 비제한적으로, 본 개시내용의 프로-뉴로트로핀 (프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, pro-NGF, pro-BDNF, 등), 본 개시내용의 뉴로트로핀 (뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등), 뉴로텐신, p75, 소틸린 프로펩티드 (Sort-pro), 아밀로이드 전구체 단백질 (APP), A 베타 펩티드, 지질단백질 리파제 (LpL), 아포지질단백질 AV (APOA5), 아포지질단백질 E (APOE), 및 수용체 관련 단백질 (RAP) 중 하나 이상과의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 억제하고, PCSK9 분비를 감소시키고, 베타 아밀로이드 펩티드의 생산을 증가시키는 것을 포함하여, 소틸린 단백질의 추가 활성을 억제할 수 있다.

[0314] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 항-소틸린 항체를 제공하며, 여기서 (a) 상기 항-소틸린 항체는 프로그래놀린의 세포외 수준을 증가시키거나, 소틸린의 세포 수준을 감소시키거나, 소틸린과 프로그래놀린 사이의 상호작용을 억제하거나, 또는 이들의 임의의 조합이고; (b) 상기 항-소틸린 항체는 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나, 프로그래놀린의 세포외 수준을 증가시키거나, 소틸린과 프로그래놀린 사이의 상호작용을 억제하거나, 또는 이들의 임의의 조합이고; (c) 상기 항-소틸린 항체는 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나, 소틸린의 세포내 수준을 감소시키거나, 소틸린의 총 수준을 감소시키거나, 또는 이들의 임의의 조합이고; (d) 상기 항-소틸린 항체는 소틸린 분해, 소틸린 절단, 소틸린 내재화, 소틸린 하향 조절, 또는 이들의 임의의 조합을 유도하고; (e) 상기 항-소틸린 항체는 소틸린의 세포 수준을 감소시키고, 소틸린과 프로그래놀린 사이의 상호작용을 억제하고; (f) 상기 항-소틸린 항체는 소틸린의 세포 수준을 감소시키고 프로그래놀린의 세포 수준을 증가시키고; 및/또는 (g) 상기 항-소틸린 항체는 프로그래놀린의 유효 농도를 증가시킨다.

[0315] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 항-소틸린 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-소틸린 항체는 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나, 프로그래놀린의 세포외 수준을 증가시키거나, 소틸린과 프로그래놀린 사이의 상호작용을 억제하거나, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0316] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 (a) 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 150 pM 미만의 반최대 유효 농도 (EC₅₀)로 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나; (b) 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 대조군에 비해 1.25 nM IgG에서 약 50% 이상, 0.63 nM IgG에서 약 80% 이상, 또는 150 nM IgG에서 약 69% 이상 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나; 표준 ELISA에 의해 측정될 때, 0.63 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.13배 이상, 또는 50 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.22배 이상 프로그래놀린 분비를 증가시키거나; 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 325 nM 미만의 반최대 유효 농도 (EC₅₀)로 소틸린에 대한 프로그래놀린의 결합을 차단하거나;

(e) 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 대조군에 비해 50 nM IgG에서 약 88% 이상, 또는 150 nM IgG에서 약 27.5% 이상 소틸린에 대한 프로그래놀린의 결합을 차단하거나; 또는 (f) 이들의 임의의 조합이다 (참고, 예를 들어, 실시예 2-4).

[0317] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 (a) 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 681 pM 미만의 반최대 유효 농도 (EC_{50})로 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나; (b) 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 대조군에 비해 1.25 nM IgG에서 약 40% 이상, 0.6 nM IgG에서 약 29% 이상, 또는 150 nM IgG에서 약 62% 이상 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나; (c) 표준 ELISA에 의해 측정될 때, 0.63 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.11배 이상, 또는 50 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.75배 이상 프로그래놀린 분비를 증가시키거나; (d) 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 0.751 nM 미만의 반최대 유효 농도 (EC_{50})로 소틸린에 대한 프로그래놀린의 결합을 차단하거나; (e) 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 대조군에 비해 50 nM IgG에서 약 90% 이상, 또는 150 nM IgG에서 약 95% 이상 소틸린에 대한 프로그래놀린의 결합을 차단하거나; 또는 (f) 이들의 임의의 조합이다 (참고, 예를 들어, 실시예 2-4).

[0318] 소틸린 수준 감소

[0319] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 세포 표면에서 발현된 본 개시내용의 소틸린 단백질에 결합하고 표면-발현된 소틸린 단백질에 결합한 후 본 개시내용의 하나 이상의 소틸린 활성을 조절 (예를 들어, 유도 또는 억제)한다.

[0320] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 *시험관내*에서 소틸린의 세포 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 *생체내*에서 (예를 들어, 개체의 뇌 및/또는 말초 기관에서) 소틸린의 세포 수준을 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 소틸린의 세포 수준 감소는 소틸린의 세포 표면 수준 감소를 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 항-소틸린 항체는, 본 명세서에 기재되거나 당해 분야에 공지된 임의의 *시험관내* 세포-기반 분석법 또는 적합한 *생체내* 모델에 의해 측정된 바와 같이 포화 항체 농도 (예를 들어, 0.6 nM, 0.63 nM, 1.25 nM, 50 nM 또는 150 nM)에서 및/또는 소틸린의 세포 표면 수준에서 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 반응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)에 비해 감소를 유도하는 경우, 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 소틸린의 세포 수준 감소는 소틸린의 세포내 수준 감소를 포함한다. 본 명세서에서 고려되는 바와 같이, 항-소틸린 항체는, 본 명세서에 기재되거나 당해 분야에 공지된 임의의 *시험관내* 세포-기반 분석법 또는 적합한 *생체내* 모델에 의해 측정된 바와 같이 포화 항체 농도에서 및/또는 소틸린의 세포내 수준에서 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 반응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)에 비해 감소를 유도하는 경우, 소틸린의 세포내 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 소틸린의 세포 수준 감소는 소틸린의 총 수준 감소를 포함한다. 본 명세서에서 고려되는 바와 같이, 항-소틸린 항체는, 본 명세서에 기재되거나 당해 분야에 공지된 임의의 *시험관내* 세포-기반 분석법 또는 적합한 *생체내* 모델에 의해 측정된 바와 같이 포화 항체 농도에서 및/또는 소틸린의 총 수준에서 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 반응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)에 비해 감소를 유도하는 경우, 소틸린의 총 수준을 감소시킨다.

[0321] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 소틸린의 수준은 소틸린을 인코딩하는 유전자의 발현 수준; 소틸린을 인코딩하는 하나 이상의 전사체의 발현 수준; 소틸린 단백질의 발현 수준; 및/또는 세포 내 및/또는 세포 표면에 존재하는 소틸린 단백질의 양을 지칭할 수 있다. 유전자 발현, 전사, 번역, 및/또는 단백질 풍부 또는 국제화 수준을 측정하기 위한 당해 분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 소틸린의 수준을 결정할 수 있다.

[0322] 소틸린의 세포 수준은, 비제한적으로, 소틸린의 세포 표면 수준, 소틸린의 세포내 수준, 및 소틸린의 총 수준을 지칭할 수 있다. 일부 구현예에서, 소틸린의 세포 수준 감소는 소틸린의 세포 표면 수준 감소를 포함한다. 일부 구현예에서, 소틸린의 세포 수준 (예를 들어, 소틸린의 세포 표면 수준) 감소는 하기 특징 중 하나 이상을 갖는다: (1) 하나 이상의 소틸린 활성의 억제 또는 감소; (2) 소틸린의 그것의 리간드 중 하나 이상에 대한 결합을 억제 또는 감소시키는 능력; (3) 소틸린-발현 세포에서 소틸린 발현을 감소시키는 능력; (4) 소틸린 단백질과 상호작용하거나 소틸린 단백질에 결합하거나 소틸린 단백질을 인식하는 능력; (5) 소틸린 단백질과 특이적으로 상호작용하거나 소틸린 단백질에 특이적으로 결합하는 능력; 및 (6) 본 명세서에 기재되거나 고려되는 질환 또는 장애의 임의의 측면을 치료, 개선 또는 예방하는 능력.

[0323] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소틸린 항체는 소틸린의 하향조절을 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소틸린 항체는 소틸린의 절단을 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소

틸린 항체는 소틸린의 내재화를 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소틸린 항체는 소틸린의 shedding을 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소틸린 항체는 소틸린의 분해를 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소틸린 항체는 소틸린의 탈감작을 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소틸린 항체는 소틸린을 일시적으로 활성화시키는 리간드 모방체로서 작용한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소틸린 항체는 리간드 모방체로서 작용하며, 소틸린의 세포 수준 감소 및/또는 소틸린과 하나 이상의 소틸린 리간드 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합) 역제를 유도하기 전에 소틸린을 일시적으로 활성화시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소틸린 항체는 리간드 모방체로서 작용하며, 소틸린의 분해를 유도하기 전에 소틸린을 일시적으로 활성화시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소틸린 항체는 리간드 모방체로서 작용하며 소틸린의 절단을 유도하기 전에 소틸린을 일시적으로 활성화시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소틸린 항체는 리간드 모방체로서 작용하며 소틸린의 내재화를 유도하기 전에 소틸린을 일시적으로 활성화시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소틸린 항체 리간드 모방체로서 작용하며 소틸린의 shedding을 유도하기 전에 소틸린을 일시적으로 활성화시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소틸린 항체는 리간드 모방체로서 작용하며 소틸린 발현의 하향조절을 유도하기 전에 소틸린을 일시적으로 활성화시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-소틸린 항체는 리간드 모방체로서 작용하며 소틸린의 탈감작을 유도하기 전에 소틸린을 일시적으로 활성화시킨다.

[0324] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 소틸린 분해를 유도함으로써 소틸린의 세포 수준 (예를 들어, 소틸린의 세포 표면 수준, 소틸린의 세포내 수준, 및/또는 소틸린의 총 수준)을 감소시킬 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 소틸린 분해를 유도한다.

[0325] 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 (예를 들어, 시험관내에서 측정될 때) 피코몰 범위의 반최대 유효 농도 (EC_{50})로 소틸린의 세포 수준 (예를 들어, 세포 표면 수준)을 감소시킬 수 있다. 특정 구현예에서, 항체의 EC_{50} 은 약 680.9 pM 미만이다. 특정 구현예에서, 항체의 EC_{50} 은 약 72.58 pM 내지 약 680.9 nM이다. 특정 구현예에서, 항체의 EC_{50} 은 약 103.6 pM 내지 약 680.9 nM이다. 특정 구현예에서, 항체의 EC_{50} 은 약 600 pM, 500 pM, 400 pM, 300 pM, 200 pM, 100 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 20 pM, 10 pM, 1pM, 또는 0.5 pM 미만이다.

[0326] 일부 구현예에서, 항체의 EC_{50} 은 약 675 pM, 650 pM, 625 pM, 600 pM, 575 pM, 550 pM, 525 pM, 500 pM, 475 pM, 450 pM, 425 pM, 400 pM, 375 pM, 350pM, 325 pM, 300 pM, 275 pM, 250 pM, 225 pM, 200 pM, 175 pM, 150 pM, 125 pM, 100 pM, 90 pM, 80 pM, 70 pM, 60 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 20 pM, 10 pM, 9 pM, 8 pM, 7 pM, 6 pM, 5 pM, 4 pM, 3 pM, 2 pM, 1 pM, 또는 0.5 pM 이하이다.

[0327] 일부 구현예에서, 항체의 EC_{50} 은 약 680.9 pM 미만이다. 일부 구현예에서, 항체의 EC_{50} 은 약 0.1 pM, 0.5pM, 1 pM, 10 pM, 20 pM, 30 pM, 40 pM, 50 pM, 60 pM, 70 pM, 80 pM, 90 pM, 100 pM, 125 pM, 150 pM, 175 pM, 200 pM, 225 pM, 250 pM, 275 pM, 300 pM, 325 pM, 350 pM, 375 pM, 400 pM, 425 pM, 450 pM, 475 pM, 500 pM, 525 pM, 550 pM, 575 pM, 600 pM, 625 pM, 650 pM, 675 pM 이상이다. 즉, 항체의 EC_{50} 은 약 675 pM, 650 nM, 650 pM, 625 pM, 600 pM, 575 pM, 550 pM, 525 pM, 500 pM, 475 pM, 450 pM, 425 pM, 400 pM, 375 pM, 350pM, 325 pM, 300 pM, 275 pM, 250 pM, 225 pM, 200 pM, 175 pM, 150 pM, 125 pM, 100 pM, 90 pM, 80 pM, 70 pM, 60 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 20 pM, 10 pM, 1 pM, 또는 0.5 pM의 상한, 및 약 0.1 pM, 0.5pM, 1 pM, 10 pM, 20 pM, 30 pM, 40 pM, 50 pM, 60 pM, 70 pM, 80 pM, 90 pM, 100 pM, 125 pM, 150 pM, 175 pM, 200 pM, 225 pM, 250 pM, 275 pM, 300 pM, 325 pM, 350 pM, 375 pM, 400 pM, 425 pM, 450 pM, 475 pM, 500 pM, 525 pM, 550 pM, 575 pM, 600 pM, 625 pM, 650 pM, 또는 675 pM의 독립적으로 선택된 하한을 갖는 임의의 범위일 수 있으며, 여기서 상기 하한은 상기 상한보다 더 작다. 일부 구현예에서, 항체의 EC_{50} 은 약 1 pM, 2 pM, 3 pM, 4 pM, 5 pM, 6 pM, 7 pM, 8 pM, 9 pM, 10 pM, 15 pM, 20 pM, 25 pM, 30 pM, 35 pM, 40 pM, 45 pM, 50 pM, 55 pM, 60 pM, 65 pM, 70 pM, 75 pM, 80 pM, 85 pM, 90 pM, 95 pM, 100 pM, 105 pM, 110 pM, 115 pM, 120 pM, 125 pM, 130 pM, 135 pM, 140 pM, 145 pM, 150 pM, 155 pM, 160 pM, 165 pM, 170 pM, 175 pM, 180 pM, 185 pM, 190 pM, 195 pM, 또는 200 pM 중 어느 것이다.

[0328] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 150 pM 미만의 반최대 유효 농도 (EC_{50})로 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체의 EC_{50} 은 약 103.6 pM이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체의 EC_{50} 은 약 72.58 pM이다.

[0329] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 1.25 nM IgG에서 약 40%

이상 또는 0.63 nM IgG에서 약 80% 이상 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 1.25 nM IgG에서 약 60.92%만큼 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 150 nM IgG에서 약 69.3%만큼 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 150 nM IgG에서 약 70.3%만큼 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시킨다.

[0330] 예를 들어, 유세포 분석법 (참고 예를 들어, 실시예 2)을 포함하여, 항체 EC₅₀ 값을 측정하는 다양한 방법이 당해 분야에 공지되어 있다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 인간 소틸린을 발현시키도록 조작된 세포를 사용하여 시험관에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 대략 4℃의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 대략 25℃의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 대략 35℃의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 대략 37℃의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 1가 항체 (예를 들어, Fab) 또는 1가 형태의 전장 항체를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 향상된 Fc 수용체 결합이 입증된 불변 영역을 함유하는 항체를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 감소된 Fc 수용체 결합이 입증된 불변 영역을 함유하는 항체를 사용하여 결정된다.

[0331] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)에 비해 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키는데 더 높은 효능을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)보다 더 낮은 EC₅₀ (예를 들어, 시험관에서 측정됨)으로 소틸린의 세포 수준 (예를 들어, 세포 표면 수준)을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)의 EC₅₀보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 99% 더 낮은 EC₅₀으로 소틸린의 세포 수준 (예를 들어, 세포 표면 수준)을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)의 EC₅₀보다 적어도 약 1배, 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 12.5배, 적어도 약 15배, 적어도 약 17.5배, 적어도 약 20배, 적어도 약 22.5배, 적어도 약 25배, 적어도 약 27.5배, 적어도 약 30배, 적어도 약 50배, 또는 적어도 약 100배 더 낮은 EC₅₀으로 소틸린의 세포 수준 (예를 들어, 세포 표면 수준)을 감소시킨다.

[0332] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)보다 적어도 1.5배 더 낮은 EC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)보다 적어도 1.1배 더 낮은 EC₅₀을 갖는다.

[0333] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 (a) 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 681 pM 미만의 반최대 유효 농도 (EC₅₀)로 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나; (b) 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 대조군에 비해 1.25 nM IgG에서 약 40% 이상, 0.6 nM IgG에서 약 29% 이상, 또는 150 nM IgG에서 약 62% 이상 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시키거나; (c) 표준 ELISA에 의해 측정될 때, 0.63 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.11배 이상, 또는 50 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.75배 이상 프로그래놀린 분비를 증가시키거나; (d) 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 0.751 nM 미만의 반최대 유효 농도 (EC₅₀)로 소틸린에 대한 프로그래놀린의 결합을 차단하거나; (e) 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 대조군에 비해 50 nM IgG에서 약 90% 이상 또는 150 nM IgG에서 약 95% 이상 소틸린에 대한 프로그래놀린의 결합을 차단하거나; 또는 (f) 이들의 임의의 조합이다 (참고, 예를 들어, 실시예 2-4)

[0334] 프로그래놀린 수준 증가

[0335] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 시험관에서 프로그래놀린의 세포외 수준을 증가시킨다. 일

부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 *생체내*에서 (예를 들어, 개체의 뇌, 혈액, 및/또는 말초 기관에서) 프로그래놀린의 세포 수준을 증가시킬 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 항-소틸린 항체는, 본 명세서에 기재되거나 당해 분야에 공지된 임의의 *시험관내* 세포-기반 분석법 또는 조직-기반 (예컨대 뇌 조직-기반) 분석법에 의해 측정된 바와 같이 포화 항체 농도에서 (예를 들어, 0.6 nM, 0.63 nM, 1.25 nM, 50 nM 또는 150 nM) 및/또는 프로그래놀린의 세포의 수준에서 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 반응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)에 비해 증가를 유도하는 경우 프로그래놀린의 세포의 수준을 증가시킨다. 본 명세서에서 고려되는 바와 같이, 항-소틸린 항체는, 본 명세서에 기재되거나 당해 분야에 공지된 임의의 *시험관내* 세포-기반 분석법 또는 조직-기반 (예컨대 뇌 조직-기반) 분석법에 의해 측정된 바와 같이 포화 항체 농도에서 (예를 들어, 0.6 nM, 0.63 nM, 1.25 nM, 50 nM 또는 150 nM) 및/또는 프로그래놀린의 세포 수준에서 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 반응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)에 비해 증가를 유도하는 경우 프로그래놀린의 세포 수준을 증가시킨다.

[0336] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 프로그래놀린의 수준은 프로그래놀린을 인코딩하는 유전자의 발현 수준; 프로그래놀린을 인코딩하는 하나 이상의 전사체의 발현 수준; 프로그래놀린 단백질의 발현 수준; 및/또는 세포로부터 분리된 및/또는 세포 내에 존재하는 프로그래놀린 단백질의 양을 지칭할 수 있다. 유전자 발현, 전사, 번역, 단백질 풍부, 단백질 분비, 및/또는 단백질 국제화의 수준을 측정하기 위한 당해 분야에 공지된 임의의 방법은 프로그래놀린의 수준을 결정하는데 사용될 수 있다.

[0337] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 프로그래놀린 수준은, 비제한적으로, 프로그래놀린의 세포의 수준, 프로그래놀린의 세포내 수준, 및 프로그래놀린의 총 수준을 지칭할 수 있다. 일부 구현예에서, 프로그래놀린의 수준 증가는 프로그래놀린의 세포의 수준 증가를 포함한다.

[0338] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 표준 ELISA에 의해 측정된 바와 같이, 0.63 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.11배 이상 프로그래놀린 분비를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 표준 ELISA에 의해 측정된 바와 같이, 0.63 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.42배만큼 프로그래놀린 분비를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 표준 ELISA에 의해 측정된 바와 같이, 50 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.75배 이상 프로그래놀린 분비를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 표준 ELISA에 의해 측정된 바와 같이, 50 nM IgG에서 대조군에 비해 약 1.97배만큼 프로그래놀린 분비를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 표준 ELISA에 의해 측정된 바와 같이, 50 nM IgG에서 대조군에 비해 약 2.29배만큼 프로그래놀린 분비를 증가시킨다.

[0339] 예를 들어, ELISA (참고 예를 들어, 실시예 2 및 4)를 포함하여, 프로그래놀린 분비를 측정하는 다양한 방법이 당해 분야에 공지되어 있다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 인간 소틸린을 발현시키는 세포를 사용하여 *시험관내*에서 측정된다. 일부 구현예에서, 프로그래놀린 분비는 1가 항체 (예를 들어, Fab) 또는 1가 형태의 전장 항체를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, 프로그래놀린 분비는 향상된 Fc 수용체 결합이 입증된 불변 영역을 함유하는 항체를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, 프로그래놀린 분비는 감소된 Fc 수용체 결합이 입증된 불변 영역을 함유하는 항체를 사용하여 결정된다.

[0340] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 반응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)에 비해 프로그래놀린을 수준을 증가시키는데 더 높은 효능을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 반응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)보다 더 낮은 EC₅₀ (예를 들어, *시험관내*에서 측정됨)으로 프로그래놀린의 수준 (예를 들어, 세포의 수준)을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 반응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 99%만큼 프로그래놀린의 수준 (예를 들어, 세포의 수준)을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 반응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)보다 약 1배, 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 12.5배, 적어도 약 15배, 적어도 약 17.5배, 적어도 약 20배, 적어도 약 22.5배, 적어도 약 25배, 적어도 약 27.5배, 적어도 약 30배, 적어도 약 50배, 또는 적어도 약 100배 이상 프로그래놀린의 수준 (예를 들어, 세포의 수준)을 증가시킨다.

- [0341] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)보다 약 1.1배 이상 프로그래놀린 수준을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)보다 약 1.3배 이상 프로그래놀린 수준을 증가시킨다.
- [0342] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 프로그래놀린의 유효 농도를 증가시킨다. 프로그래놀린의 유효 농도는 혈장 또는 뇌척수액 중의 프로그래놀린의 농도를 지칭한다. 일부 구현예에서, 프로그래놀린의 유효 농도 증가는 1.5배 이상의 증가이다. 일부 구현예에서, 프로그래놀린의 유효 농도는 7-28일 동안 증가된다.
- [0343] 소틸린과 결합 파트너 사이의 상호작용 감소
- [0344] 특정 구현예에서, 항-소틸린 항체는 프로그래놀린, 프로-뉴로트로핀, 뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, 뉴로트로핀-4/5, 프로-신경 성장 인자 (pro-NGF), 신경 성장 인자 (NGF), 프로-뇌-유래-신경영양 인자 (pro-BDNF), 뇌-유래-신경영양 인자 (BDNF), 뉴로텐신, p75, 소틸린 프로펩티드 (Sort-pro), 아밀로이드 전구체 단백질 (APP), A 베타 펩티드, 지질단백질 리파제 (LpL), 아포지질단백질 AV (APOA5), 아포지질단백질 E (APOE), PCSK9, 및 수용체 관련 단백질 (RAP), 및/또는 천연 발생 변이체로부터 선택된 하나 이상의 단백질과 본 개시내용의 소틸린 단백질 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 억제한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 본 개시내용의 소틸린 단백질과 프로그래놀린 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 억제한다.
- [0345] 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 본 개시내용의 소틸린 단백질과 본 개시내용의 뉴로트로핀, 예컨대 프로-뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, pro-NGF, pro-BDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, 및 BDNF 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 억제할 수 있다. 다른 구현예에서, 항-소틸린 항체는 본 개시내용의 소틸린 단백질과 뉴로텐신 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 억제할 수 있다. 다른 구현예에서, 항-소틸린 항체는 본 개시내용의 소틸린 단백질과 p75 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 억제한다. 다른 구현예에서, 항-소틸린 항체는 본 개시내용의 소틸린 단백질과 Sort-pro 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 억제할 수 있다. 다른 구현예에서, 항-소틸린 항체는 본 개시내용의 소틸린 단백질과 APP 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 억제할 수 있다. 다른 구현예에서, 항-소틸린 항체는 A 베타 펩티드의 생산을 억제할 수 있다. 다른 구현예에서, 항-소틸린 항체는 PCSK9의 수송 및 분비를 억제할 수 있다. 다른 구현예에서, 항-소틸린 항체는 본 개시내용의 소틸린 단백질과 LpL 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 억제할 수 있다. 다른 구현예에서, 항-소틸린 항체는 본 개시내용의 소틸린 단백질과 APOA5 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 억제할 수 있다. 다른 구현예에서, 항-소틸린 항체는 본 개시내용의 소틸린 단백질과 APOE 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 억제할 수 있다. 다른 구현예에서, 항-소틸린 항체는 본 개시내용의 소틸린 단백질과 RAP 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 억제할 수 있다.
- [0346] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 세포 표면에서 발현된 본 개시내용의 소틸린 단백질에 결합하고, 네이키드 항체는 소틸린 단백질과 하나 이상의 소틸린 리간드 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 억제한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 소틸린 단백질에 결합하는 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 세포 표면에서 또는 세포 내부에서 이들 단백질과의 상호작용에 이용가능한 소틸린의 유효 수준을 감소시킴으로써 소틸린 단백질과 하나 이상의 소틸린 리간드 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 억제한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 소틸린 단백질에 결합하는 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 소틸린의 분해를 유도함으로써 소틸린 단백질과 하나 이상의 소틸린 리간드 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 억제한다.
- [0347] A. 소틸린과 프로그래놀린 사이의 상호작용 감소
- [0348] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 소틸린과 프로그래놀린 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 차단 (예를 들어 억제)하면서 프로그래놀린 수준을 증가 및/또는 소틸린의 세포 수준을 감소시킨다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 소틸린과 프로그래놀린 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 차단한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 항-소틸린 항체는, 본 명세서에 기재되거나 당해 분야에 공지된 임의의 시험관내 분석법 또는 세포-기반 배양 분석법으로 포화 항체 농도 (예를 들어, 0.6 nM, 0.63 nM, 1.25 nM, 50 nM 또는 150 nM)에서 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)에 비해 소틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 감소시키는 경우 소틸린과 프로그래놀린 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 차단한다.
- [0349] 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 (예를 들어, 시험관내에서 측정될 때) 피코몰 범위의 반최대 유효 농도 (EC₅₀)

로 소틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 감소시킬 수 있다. 특정 구현예에서, 항체의 EC₅₀은 약 2.2 nM 미만이다. 특정 구현예에서, 항체의 EC₅₀은 약 1.22 nM 미만이다. 특정 구현예에서, 항체의 EC₅₀은 약 751 pM 미만이다. 특정 구현예에서, 항체의 EC₅₀은 약 325 pM 내지 약 751nM이다. 특정 구현예에서, 항체의 EC₅₀은 약 405 pM 내지 약 751 nM이다. 특정 구현예에서, 항체의 EC₅₀은 약 588 pM 내지 약 751 nM이다. 특정 구현예에서, 항체의 EC₅₀은 약 2.2 nM, 2.1 nM, 2.0 nM, 1.9 nM, 1.8 nM, 1.7 nM, 1.6 nM, 1.5 nM, 1.4 nM, 1.3 nM, 1.2 nM, 1.1 nM, 1.0 nM, 900 pM, 800 pM, 700 pM, 600 pM, 500 pM, 400 pM, 300 pM, 200 pM, 100 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 20 pM, 10 pM, 1pM, 또는 0.5 pM 미만이다.

[0350] 일부 구현예에서, 소틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 감소시키기 위한 항체의 EC₅₀은 약 2.2 nM, 2.1 nM, 2.0 nM, 1.9 nM, 1.8 nM, 1.7 nM, 1.6 nM, 1.5 nM, 1.4 nM, 1.3 nM, 1.2 nM, 1.1 nM, 1.0 nM, 900 pM, 800 pM, 700 pM, 600 pM, 500 pM, 475 pM, 450 pM, 425 pM, 400 pM, 375 pM, 350pM, 325 pM, 300 pM, 275 pM, 250 pM, 225 pM, 200 pM, 175 pM, 150 pM, 125 pM, 100 pM, 90 pM, 80 pM, 70 pM, 60 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 20 pM, 10 pM, 9 pM, 8 pM, 7 pM, 6 pM, 5 pM, 4 pM, 3 pM, 2 pM, 1 pM, 또는 0.5 pM 이하이다.

[0351] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체의 EC₅₀은 약 1.22 nM이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체의 EC₅₀은 약 588 pM이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체의 EC₅₀은 약 405 pM이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체의 EC₅₀은 약 325 pM이다.

[0352] 예를 들어, 유세포 분석법 (참고 예를 들어, 실시예 3)를 포함하여, 항체 EC₅₀ 값을 측정하는 다양한 방법이 당해 분야에 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 소틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 감소시키기 위한 EC₅₀은 인간 소틸린을 발현시키는 세포를 사용하여 시험관내에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 대략 4℃의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 대략 25℃의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 대략 35℃의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 대략 37℃의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, 소틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 감소시키기 위한 EC₅₀은 1가 항체 (예를 들어, Fab) 또는 1가 형태의 전장 항체를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, EC₅₀은 향상된 Fc 수용체 결합이 입증된 불변 영역을 함유하는 항체를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, 소틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 감소시키기 위한 EC₅₀은 감소된 Fc 수용체 결합이 입증된 불변 영역을 함유하는 항체를 사용하여 결정된다.

[0353] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)에 비해 소틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 감소시키는데 더 높은 효능을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)보다 더 낮은 EC₅₀ (예를 들어, 시험관내에서 측정됨)으로 소틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)의 EC₅₀보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 99% 더 낮은 EC₅₀으로 소틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)의 EC₅₀보다 적어도 약 1배, 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 12.5배, 적어도 약 15배, 적어도 약 17.5배, 적어도 약 20배, 적어도 약 22.5배, 적어도 약 25배, 적어도 약 27.5배, 적어도 약 30배, 적어도 약 50배, 또는 적어도 약 100배 더 낮은 EC₅₀으로 소틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 감소시킨다.

[0354] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)보다 적어도 1.3배 더 낮은 EC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-

소틸린 항체)보다 적어도 1.8배 더 낮은 EC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)보다 적어도 1.9배 더 낮은 EC₅₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항체 (예를 들어 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체)보다 적어도 2.3배 더 낮은 EC₅₀을 갖는다.

[0355] 본 명세서에 기재되거나 당해 분야에 공지된 임의의 시험관내 세포-기반 분석법 또는 적합한 생체내 모델은 소틸린과 하나 이상의 소틸린 리간드 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)의 억제 또는 감소를 측정하는데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 소틸린 발현을 감소시킴으로써 (예를 들어, 소틸린의 세포 표면 수준을 감소시킴으로써) 소틸린과 하나 이상의 소틸린 리간드 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 억제 또는 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 본 명세서에 기재되거나 당해 분야에 공지된 임의의 시험관내 분석법 또는 세포-기반 배양 분석법을 사용하여 포화 항체 농도에서 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 그 이상 소틸린과 하나 이상의 소틸린 리간드 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 억제 또는 감소시킨다.

[0356] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 50 nM IgG에서 약 90% 이상 또는 150 nM IgG에서 약 96% 이상 소틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 차단한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 50 nM IgG에서 약 90.74%만큼 소틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 차단한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 150 nM IgG에서 약 96.5%만큼 소틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 차단한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 유세포 분석법에 의해 측정될 때, 150 nM IgG에서 약 96.9%만큼 소틸린에 대한 프로그래놀린 결합을 차단한다.

[0357] 전-염증 매개체의 발현 감소

[0358] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 세포에서 발현된 소틸린 단백질로의 결합 후 전-염증 매개체의 발현을 감소시킬 수 있다.

[0359] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 전-염증 매개체는 염증 반응을 유도하거나, 활성화시키거나, 촉진하거나, 또는 그렇지 않으면 감소시키는 기전에 직접적으로 또는 간접적으로 (예를 들어, 전-염증 신호전달 경로에 의해) 관여된 단백질이다. 전-염증 매개체를 식별하고 특성화하기 위한 당해 분야에 공지된 임의의 방법이 사용될 수 있다.

[0360] 전-염증 매개체의 예는, 비제한적으로, 사이토카인, 예컨대 I형 및 II형 인터페론, IL-6, IL12p70, IL12p40, IL-1 β , TNF- α , IL-8, CRP, IL-20 패밀리 일원, IL-33, LIF, OSM, CNTF, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, 및 CRP를 포함한다. 전-염증 매개체의 추가 예는, 비제한적으로, 케모카인, 예컨대 CXCL1, CCL2, CCL3, CCL4, 및 CCL5를 포함한다.

[0361] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 전-염증 매개체, IL-6, IL12p70, IL12p40, IL-1 β , TNF- α , CXCL1, CCL2, CCL3, CCL4, 및 CCL5의 기능적 발현 및/또는 분비를 감소시킬 수 있다. 특정 구현예에서, 전-염증 매개체의 발현 감소는 대식세포, 수지상 세포, 단핵구, 과골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, T 세포, 및/또는 미세아교세포에서 발생한다. 발현 감소는, 비제한적으로, 유전자 발현의 감소, 전사 발현의 감소, 또는 단백질 발현의 감소를 포함할 수 있다. 유전자, 전사체 (예를 들어, mRNA) 및/또는 단백질 발현을 결정하기 위해 당해 분야에 공지된 임의의 방법이 사용될 수 있다. 예를 들어, 노던 블롯 분석을 사용하여 전-염증 매개체 유전자 발현 수준을 결정할 수 있고, RT-PCR을 사용하여 전-염증 매개체 전사 수준을 측정할 수 있고, 웨스턴

블롯 분석을 사용하여 전-염증 매개체 단백질 수준을 결정할 수 있다.

[0362] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 전-염증 매개체는 본 개시내용의 작용제 항-소틸린 항체와 같은 소틸린 제제로 처리된 대상체의 하나 이상의 세포에서의 그것의 발현이 작용제 항-소틸린 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체의 하나 이상의 세포에서 발현된 동일한 전-염증 매개체의 발현보다 많으면 발현이 감소될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대상체의 하나 이상의 세포에서의 전-염증 매개체 발현을 예를 들어, 항-소틸린 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체의 하나 이상의 세포에서의 전-염증 매개체 발현과 비교하여, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 100%, 적어도 110%, 적어도 115%, 적어도 120%, 적어도 125%, 적어도 130%, 적어도 135%, 적어도 140%, 적어도 145%, 적어도 150%, 적어도 160%, 적어도 170%, 적어도 180%, 적어도 190%, 또는 적어도 200% 감소시킬 수 있다. 다른 구현예에서, 항-소틸린 항체는 대상체의 하나 이상의 세포에서의 전-염증 매개체 발현을 예를 들어, 항-소틸린 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체의 하나 이상의 세포에서의 전-염증 매개체 발현과 비교하여, 적어도 1.5배, 적어도 1.6배, 적어도 1.7배, 적어도 1.8배, 적어도 1.9배, 적어도 2.0배, 적어도 2.1배, 적어도 2.15배, 적어도 2.2배, 적어도 2.25배, 적어도 2.3배, 적어도 2.35배, 적어도 2.4배, 적어도 2.45배, 적어도 2.5배, 적어도 2.55배, 적어도 3.0배, 적어도 3.5배, 적어도 4.0배, 적어도 4.5배, 적어도 5.0배, 적어도 5.5배, 적어도 6.0배, 적어도 6.5배, 적어도 7.0배, 적어도 7.5배, 적어도 8.0배, 적어도 8.5배, 적어도 9.0배, 적어도 9.5배, 또는 적어도 10배 감소시킬 수 있다.

[0363] 일부 구현예에서, 상기 구현예 중 어느 것에 따른 항-소틸린 항체는 하기 섹션 1-7에 기재된 바와 같은 임의의 특징을 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다:

[0364] (1) 항-소틸린 항체 결합 친화도

[0365] 본 명세서에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 해리 상수 (K_d)가 $< 1 \mu M$, $< 100 nM$, $< 10 nM$, $< 1 nM$, $< 0.1 nM$, $< 0.01 nM$, 또는 $< 0.001 nM$ (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.

[0366] 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 표적 항원 (예를 들어, 인간 소틸린 또는 포유동물 소틸린)에 대한 나노몰 또는 심지어 피코몰 친화도를 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 표적 항원 (예를 들어, 인간 소틸린 또는 포유동물 소틸린)에 대한 본 개시내용의 항-소틸린 항체의 결합 친화도는 해리 상수, K_D 로 측정된다. 해리 상수는 형광 활성화 세포 분류 (FACS), 유세포 분석법, 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA), 표면 플라즈몬 공명 (SPR), 바이오층 간섭계법 (참고, 예를 들어, ForteBio의 Octet System), 메조 스케일 디스커버(meso scale discover) (참고, 예를 들어, MSD-SET), 등온 적정 열량 측정법 (ITC), 시차 주사 열량 측정법 (DSC), 원이색법(circular dichroism; CD), 흐름 정지 분석(stopped-flow analysis), 및 비색 또는 형광 단백질 용융 분석; 또는 세포 결합 검정과 같은 임의의 생화학적 또는 생물물리학적 기술을 포함한 임의의 분석 기술을 통해 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 소틸린의 K_D 는 대략 25°C의 온도에서 결정된다. 일부 구현예에서, 해리 상수 (K_D)는, 예를 들어, FACS 또는 바이오층 간섭계법 검정을 사용하여 4°C 또는 실온에서 결정될 수 있다.

[0367] 일부 구현예에서, 소틸린의 K_D 는 대략 4°C의 온도에서 결정된다. 일부 구현예에서, K_D 는 1가 항체 (예를 들어, Fab) 또는 1가 형태의 전장 항체를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, K_D 는 2가 항체 및 모노머 재조합 소틸린 단백질을 사용하여 결정된다.

[0368] 특정 구현예에서, 인간 소틸린, 포유동물 소틸린, 또는 둘 모두에 대한 본 개시내용의 항-소틸린 항체의 K_D 는 본 명세서에 기재된 FACS를 사용하여 측정된다 (참고, 예를 들어, 실시예 1 및 4). 특정 구현예에서, 인간 소틸린, 포유동물 소틸린, 또는 둘 모두에 대한 본 개시내용의 항-소틸린 항체의 K_D 는 본 명세서에 기재된 바이오층 간섭계법을 사용하여 측정된다 (참고, 예를 들어, 실시예 4).

[0369] 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 서열식별번호: 56의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 79의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-소틸린 항체보다 최대 2.5배 더 낮은 인간 소틸린에 대한 해리 상수 (K_D)를 가지며, 여기서 K_D 는 FACS로 결정된다 (참고, 예를 들어, 실시예 1). 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체는 약 $1.10E-8 M$ 내지 약 $4.68E-10 M$ (여기서 K_D 는 FACS로 결정됨 (참고, 예를 들어, 실시예 1)), 또는

약 270 내지 약 2910 pM (여기서 K_D 는 바이오-층 간섭계법으로 결정됨 ((참고, 예를 들어, 실시예 4))) 범위의 인간 소틸린에 대한 해리 상수 (K_D)를 갖는다.

[0370] 특정 구현예에서, 인간 소틸린, 포유동물 소틸린, 또는 둘 모두에 대한 본 개시내용의 항-소틸린 항체의 K_D 는 100nM 미만, 90 nM 미만, 80 nM 미만, 70 nM 미만, 60 nM 미만, 50 nM 미만, 40 nM 미만, 30 nM 미만, 20 nM 미만, 10 nM 미만, 9 nM 미만, 8 nM 미만, 7 nM 미만, 6 nM 미만, 5 nM 미만, 4 nM 미만, 3 nM 미만, 2 nM 미만, 1 nM 미만, 0.5 nM 미만, 0.1 nM 미만, 0.09 nM 미만, 0.08 nM 미만, 0.07 nM 미만, 0.06 nM 미만, 0.05 nM 미만, 0.04 nM 미만, 0.03 nM 미만, 0.02 nM 미만, 0.01 nM 미만, 0.009 nM 미만, 0.008 nM 미만, 0.007 nM 미만, 0.006 nM 미만, 0.005 nM 미만, 0.004 nM 미만, 0.003 nM 미만, 0.002 nM 미만, 0.001 nM 미만, 또는 0.001 nM 미만일 수 있다.

[0371] 인간 소틸린, 포유동물 소틸린, 또는 둘 모두에 대한 항-소틸린 항체의 해리 상수 (K_D)는 10 nM 미만, 9.5 nM 미만, 9 nM 미만, 8.5 nM 미만, 8 nM 미만, 7.5 nM 미만, 7 nM 미만, 6.9 nM 미만, 6.8 nM 미만, 6.7 nM 미만, 6.6 nM 미만, 6.5 nM 미만, 6.4 nM 미만, 6.3 nM 미만, 6.2 nM 미만, 6.1 nM 미만, 6 nM 미만, 5.5 nM 미만, 5 nM 미만, 4.5 nM 미만, 4 nM 미만, 3.5 nM 미만, 3 nM 미만, 2.5 nM 미만, 2 nM 미만, 1.5 nM 미만, 1 nM 미만, 0.95 nM 미만, 0.9 nM 미만, 0.89 nM 미만, 0.88 nM 미만, 0.87 nM 미만, 0.86 nM 미만, 0.85 nM 미만, 0.84 nM 미만, 0.83 nM 미만, 0.82 nM 미만, 0.81 nM 미만, 0.8 nM 미만, 0.75 nM 미만, 0.7 nM 미만, 0.65 nM 미만, 0.64 nM 미만, 0.63 nM 미만, 0.62 nM 미만, 0.61 nM 미만, 0.6 nM 미만, 0.55 nM 미만, 0.5 nM 미만, 0.45 nM 미만, 0.4 nM 미만, 0.35 nM 미만, 0.3 nM 미만, 0.29 nM 미만, 0.28 nM 미만, 0.27 nM 미만, 0.26 nM 미만, 0.25 nM 미만, 0.24 nM 미만, 0.23 nM 미만, 0.22 nM 미만, 0.21 nM 미만, 0.2 nM 미만, 0.15 nM 미만, 0.1 nM 미만, 0.09 nM 미만, 0.08 nM 미만, 0.07 nM 미만, 0.06 nM 미만, 0.05 nM 미만, 0.04 nM 미만, 0.03 nM 미만, 0.02 nM 미만, 0.01 nM 미만, 0.009 nM 미만, 0.008 nM 미만, 0.007 nM 미만, 0.006 nM 미만, 0.005 nM 미만, 0.004 nM 미만, 0.003 nM 미만, 0.002 nM 미만, 또는 0.001 nM 미만일 수 있다.

[0372] 특정 구현예에서, 소틸린에 대한 항체의 해리 상수 (K_D)는, 예를 들어 K_D 가 FACS로 결정될 때 약 0.560 nM 내지 약 1.63 nM이다. 특정 구현예에서, 소틸린에 대한 항체의 해리 상수 (K_D)는, 예를 들어 K_D 가 바이오층 간섭계법으로 결정될 때 약 0.270 nM 내지 약 2.910 nM이다. 일부 구현예에서, 항체는 약 0.36 nM 내지 약 0.43 nM 범위, 또는 1.02 nM 미만의 인간 소틸린, 마우스 소틸린, 또는 둘 모두에 대한 해리 상수 (K_D)를 갖는다. 일부 구현예에서, 해리 상수는 1.02 nM 미만이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 .560 nM 이하의 인간 소틸린에 대한 해리 상수를 갖는다.

[0373] 하나의 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 약 .560 nM의 인간 소틸린에 대한 해리 상수를 갖는다. 하나의 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 약 .423 nM의 인간 소틸린에 대한 해리 상수를 갖는다. 하나의 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 약 .365 nM의 인간 소틸린에 대한 해리 상수를 갖는다. 하나의 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 약 .344 nM의 인간 소틸린에 대한 해리 상수를 갖는다. 하나의 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 약 .298 nM의 인간 소틸린에 대한 해리 상수를 갖는다. 하나의 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 약 .270 nM의 인간 소틸린에 대한 해리 상수를 갖는다. 또 다른 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 약 .260 nM의 인간 소틸린에 대한 해리 상수를 갖는다.

[0374] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 대조군 항-소틸린 항체 (예를 들어, S-60에 반응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조군 항-소틸린 항체보다 더 낮은 소틸린에 대한 해리 상수 (K_D)를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 표적에 대한 대조군 항-소틸린 항체 (예를 들어, S-60에 반응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조군 항-소틸린 항체의 K_D 보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 99% 더 낮은 표적 (예를 들어, 인간 소틸린)에 대한 K_D 를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 표적에 대한 대조군 항-소틸린 항체 (예를 들어, S-60에 반응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조군 항-소틸린 항체의 K_D 보다 적어도 약 1배, 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도

도 약 12.5배, 적어도 약 15배, 적어도 약 17.5배, 적어도 약 20배, 적어도 약 22.5배, 적어도 약 25배, 적어도 약 27.5배, 적어도 약 30배, 적어도 약 50배, 적어도 약 100배, 적어도 약 200배, 적어도 약 300배, 적어도 약 400배, 적어도 약 500배, 적어도 약 600배, 적어도 약 700배, 적어도 약 800배, 적어도 약 900배, 또는 적어도 약 1000배 더 낮은 표적 (예를 들어, 인간 소틸린)에 대한 K_D 를 갖는다.

[0375] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체보다 적어도 100배 더 낮은 인간 소틸린에 대한 K_D 를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체보다 적어도 50배 더 낮은 인간 소틸린에 대한 K_D 를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체보다 적어도 10배 더 낮은 인간 소틸린에 대한 K_D 를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체보다 적어도 5배 더 낮은 인간 소틸린에 대한 K_D 를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체보다 적어도 2배 더 낮은 인간 소틸린에 대한 K_D 를 갖는다.

[0376] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체보다 약 2.79배 더 낮은 인간 소틸린에 대한 K_D 를 갖는다. 또 다른 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 S-60에 상응하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-소틸린 항체보다 약 2.05배 더 낮은 인간 소틸린에 대한 K_D 를 갖는다.

[0377] (2) 항체 단편

[0378] 본 명세서에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 항체 단편이다. 항체 단편은, 비제한적으로, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv, 및 scFv 단편, 및 하기 기재된 다른 단편을 포함한다. 특정 항체 단편의 검토를 위해, Hudson 등 *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)를 참조한다. scFv 단편의 검토를 위해, 예를 들어, WO 93/16185; 및 미국 특허 번호 5571894 및 5587458을 참조한다. 셀비지(salvage) 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하고 생체내 반감기가 증가된 Fab 및 F(ab')₂ 단편의 논의에 대해서는, 미국 특허 번호 5869046을 참조한다.

[0379] 디아바디는 2가 또는 이중특이적일 수 있는 2개의 항원-결합 부위를 갖는 항체 단편이다. 참고, 예를 들어, EP404097; WO 1993/01161; Hudson 등 *Nat. Med.* 9:129-134 (2003). 트리아바디 및 테트라바디도 하기에 기재되어 있다: Hudson 등 *Nat. Med.* 9:129-134 (2003). 단일-도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부 또는 경쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 특정 구현예에서, 단일-도메인 항체는 인간 단일-도메인 항체이다 (참고, 예를 들어, 미국 특허 번호 6248516).

[0380] 항체 단편은, 비제한적으로, 온전한 항체의 단백질분해 소화뿐만 아니라 명세서에 기재된 재조합 숙주 세포 (예를 들어, *이. 콜라이* 또는 파지)에 의한 생산을 포함하는 다양한 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0381] 일부 구현예에서, 항체 단편은 제2 소틸린 항체 및/또는 하기로부터 선택된 질환 유발 단백질에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 항체와 함께 사용된다: 아밀로이드 베타 또는 이의 단편, 타우(Tau), IAPP, 알파-시누클레인, TDP-43, FUS 단백질, 프리온 단백질, PrPSc, 헌팅틴, 칼시토닌, 초과산화물 디스무타제, 아탁신, 루이소체, 심방나트륨 이뇨 인자, 섬 아밀로이드 폴리펩티드, 인슐린, 아포지질단백질 AI, 혈청 아밀로이드 A, 메딘, 프로락틴, 트랜스티레틴, 리소자임, 베타 2 마이크로글로불린, 젤슬린, 케라토에피텔린, 시스타틴, 면역글로불린 경쇄 AL, S-IBM 단백질, 반복체-관련된 비-ATG (RAN) 번역 생성물, 디펩티드 반복체 (DPR) 펩티드, 글리신-알라닌 (GA) 반복 펩티드, 글리신-프롤린 (GP) 반복 펩티드, 글리신-아르기닌 (GR) 반복 펩티드, 프롤린-알라닌 (PA) 반복 펩티드, 프롤린-아르기닌 (PR) 반복 펩티드 및 이들의 임의의 조합.

[0382] (3) 키메라성 및 인간화된 항체

[0383] 본 명세서에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 키메라성 항체이다. 특정 키메라성 항체가, 예를 들어, 미국 특허 번호 4816567에 기재되어 있다. 일 예로, 키메라성 항체는 비-인간 가변 영역 (예를 들어, 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼, 또는 비-인간 영장류, 예컨대 원숭이로부터 유래된 가변 영역) 및 인간 불변 영역을 포함한다. 추가 예로, 키메라성 항체는 부류 또는 하위부류가 모 항체의 것으로부터 변경된 "부류 전환된"

항체이다. 키메라성 항체는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0384] 본 명세서에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 인간화된 항체이다. 전형적으로, 비-인간 항체는 모 비-인간 항체의 특이성 및 친화성을 유지하면서 인간에 대한 면역원성을 감소시키도록 인간화된다. 특정 구현예에서, 인간화된 항체는 인간에서 실질적으로 비-면역원성이다. 특정 구현예에서, 인간화된 항체는 인간화된 항체가 유래되는 또 다른 종의 항체와 실질적으로 동일한 표적에 대한 친화성을 갖는다. **참고, 예를 들어,** 미국 특허 번호 5530101, 5693761; 5693762; 및 5585089. 특정 구현예에서, 면역원성을 감소시키면서 항원 결합 도메인의 고유 친화성을 감소시키지 않고 변형될 수 있는 항체 가변 도메인의 아미노산이 식별된다. **참고, 예를 들어,** 미국 특허 번호 5766886 및 5869619. 일반적으로, 인간화된 항체는 HVR (또는 이의 일부)이 비-인간 항체로부터 유래되고, FR (또는 이의 일부)이 인간 항체 서열로부터 유래되는 하나 이상의 가변 도메인을 포함한다. 인간화된 항체는 선택적으로 인간 불변 영역의 적어도 일부를 또한 포함할 것이다. 일부 구현예에서, 인간화된 항체의 일부 FR 잔기는, 예를 들어, 항체 특이성 또는 친화성을 복원 또는 개선하기 위해 비-인간 항체 (**예를 들어,** HVR 잔기가 유래된 항체)로부터의 상응하는 잔기로 치환된다

[0385] 인간화된 항체 및 그것의 제조 방법은, 예를 들어, Almagro 등 *Front. Biosci.* 13:161 9-1633 (2008)에서 검토되며, 예를 들어, 하기에 추가로 기재되어 있다: 미국 특허 번호 5821337, 7527791, 6982321, 및 7087409. 인간화에 사용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은 비제한적으로 하기를 포함한다: "최적-적합" 방법을 사용하여 선택된 프레임워크 영역 (**참고, 예를 들어,** Sims 등 *J. Immunol.* 151:2296 (1993)); 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 특정 하위군의 인간 항체의 공통 서열로부터 유래된 프레임워크 영역 (**참고, 예를 들어,** Carter 등 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:4285 (1992); 및 Presta 등, *J. Immunol.* 151 :2623 (1993)); 인간 성숙 (체세포 돌연변이된) 프레임워크 영역 또는 인간 생식계열 프레임워크 영역 (**참고, 예를 들어,** Almagro and Fransson *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)); 및 스크리닝 FR 라이브러리로부터 유래된 프레임워크 영역 (**참고, 예를 들어,** Baca 등 *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) 및 Rosok 등 *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)).

[0386] (4) 인간 항체

[0387] 본 명세서에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 인간 항체이다. 인간 항체는 당해 분야에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 인간 항체는 일반적으로 하기에 기재되어 있다: van Dijk 등 *Curr. Opin. Pharmacol.* 5:368-74 (2001) 및 Lonberg *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008).

[0388] 인간 항체는 항원 펩티드에 반응하여 인간 가변 영역을 갖는 온전한 인간 항체 또는 온전한 항체를 생산하도록 변형된 트랜스제닉 동물에 면역원을 투여함으로써 제조될 수 있다. 마우스가 마우스 항체의 부재 하에 인간 항체를 생산할 것으로 예상하면서, 인간 Ig 유전자좌의 큰 단편으로 마우스 항체 생산이 결핍된 마우스 균주를 조작할 수 있다. 큰 인간 Ig 단편은 큰 가변 유전자 다양성뿐만 아니라 항체 생산 및 발현의 적절한 조절을 보존할 수 있다. 항체 다양화 및 선택을 위한 마우스 기구 및 인간 단백질에 대한 면역학적 내성의 결여를 이용함으로써, 이들 마우스 균주에서 재생된 인간 항체 레퍼토리는 인간 항원을 포함하여 임의의 관심 항원에 대해 높은 친화성 전장 인간 항체를 산출할 수 있다. 하이브리도마 기술을 사용하여, 원하는 특이성을 갖는 항원-특이적 인간 MAb가 생산되고 선택될 수 있다. 특정 예시적인 방법이 하기에 기재되어 있다: 미국 특허 번호 5545807, EP 546073, 및 EP 546073. 또한, **예를 들어,** XENOMOUSE™ 기술을 설명하는 미국 특허 번호 6075181 및 6150584; HUMAB® 기술을 설명하는 미국 특허 번호 5770429; K-M MOUSE® 기술을 설명하는 미국 특허 번호 7041870, 및 VELOCIMOUSE® 기술을 설명하는 미국 특허 출원 공개 번호 US 2007/0061900을 참고한다. 그와 같은 동물에 의해 생성된 온전한 항체로부터의 인간 가변 영역은, **예를 들어,** 상이한 인간 불변 영역과 조합함으로써 추가로 변형될 수 있다.

[0389] 인간 항체는 또한, 하이브리도마-기반 방법으로 제조될 수 있다. 인간 단클론성 항체의 생산을 위한 인간 골수종 및 마우스-인간 이종 골수종 세포주가 기재되었다 (**참고, 예를 들어,** Kozbor *J. Immunol.* 133:3001 (1984) 및 Boerner 등 *J. Immunol.* 147:86 (1991)). 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체도 하기에 기재되어 있다: Li 등 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1 03:3557-3562 (2006). 추가 방법은, 예를 들어, 하기에 기재된 것을 포함한다: 미국 특허 번호 7189826 (하이브리도마 세포주로부터 단클론성 인간 IgM 항체의 생산을 설명함). 인간 하이브리도마 기술 (Trioma 기술)도 하기에 기재되어 있다: Vollmers 등 *Histology and Histopathology* 20(3) :927-937 (2005) 및 Vollmers 등 *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 27(3):185-91 (2005). 인간 항체는 또한, 인간-유래 파지 디스플레이 라이브러리로부터 선택된 Fv 클론 가변 도메인 서열을 분리함으로써 생성될 수 있다. 이어서 그와 같은 가변 도메인 서열은 원하는 인간

불변 도메인과 조합될 수 있다. 항체 라이브러리로부터 인간 항체를 선택하는 기술은 하기 기재되어 있다.

[0390] 본 명세서에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 *시험관내* 방법 및/또는 원하는 활성 또는 활성들을 갖는 항체에 대한 조합 라이브러리의 스크리닝에 의해 단리된 인간 항체이다. 적합한 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 파지 디스플레이 (CAT, Morphosys, Dyax, Biosite/Medarex, Xoma, Symphogen, Alexion (이전에 Proliferon), Affimed) 리보솜 디스플레이 (CAT), 효모-기반 플랫폼 (Adimab) 등. 특정 파지 디스플레이 방법에서, VH 및 VL 유전자의 레퍼토리는 중합효소 연쇄 반응 (PCR)에 의해 개별적으로 클로닝되고 파지 라이브러리에서 무작위로 재조합되며, 이어서 하기에 기재된 바와 같이 항원-결합 파지에 대해 스크리닝될 수 있다: Winter 등 *Ann. Rev. Immunol.* 12: 433-455 (1994). 예를 들어, 파지 디스플레이 라이브러리를 생성하고 원하는 결합 특성을 갖는 항체에 대해 그와 같은 라이브러리를 스크리닝하는 다양한 방법이 당해 분야에 공지되어 있다. 또한, 참고 Sidhu 등 *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310, 2004; Lee 등 *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093, 2004; Fellouse *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34):12467-12472 (2004); 및 Lee 등 *J. Immunol. Methods* 284(-2):1 19-132 (2004). 파지는 전형적으로 단일-사슬 Fv (scFv) 단편 또는 Fab 단편으로서 항체 단편을 나타낸다. 면역 공급원으로부터의 라이브러리는 하이브리도마를 구축할 필요 없이 면역원에 대한 고친화성 항체를 제공한다. 대안적으로, 나이브(naive) 레퍼토리를 (예를 들어, 인간으로부터) 클로닝하여 하기에 기재된 바와 같이 면역화 없이 광범위한 비-자가 및 자가-항원에 대한 단일의 항체 공급원을 제공할 수 있다: Griffiths 등 *EMBO J.* 12: 725-734 (1993). 마지막으로, 나이브 라이브러리는 또한, 하기에 기재된 바와 같이, 줄기 세포로부터 재배열되지 않은 V-유전자 세그먼트를 클로닝하고, 매우 가변적인 HVR3 영역을 인코딩하고 *시험관내* 재배열을 달성하기 위해 랜덤 서열을 포함하는 PCR 프라이머를 사용함으로써 합성적으로 제조될 수 있다: Hoogenboom 등 *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388, 1992. 인간 항체 파지 라이브러리를 설명하는 특허 공보는, 예를 들어, 하기를 포함한다: 미국 특허 번호 5750373, 및 미국 특허 공개 번호 2007/0292936 및 2009/0002360. 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체는 본 명세서에서 인간 항체 또는 인간 항체 단편으로 간주된다.

[0391] (5) Fc 영역을 포함하는 불변 영역

[0392] 본 명세서에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 Fc를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc는 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 및/또는 IgG4 아이소타입이다. 일부 구현예에서, 항체는 IgG 부류, IgM 부류, 또는 IgA 부류의 것이다.

[0393] 본 명세서에 제공된 항체 중 어느 것의 특정 구현예에서, 항체는 IgG2 아이소타입을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 IgG2 불변 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 인간 IgG2 불변 영역은 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 하나 이상의 소틸린 활성을 유도하거나 Fc 수용체에 독립적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 항체는 억제성 Fc 수용체에 결합한다. 특정 구현예에서, 상기 억제성 Fc 수용체는 억제성 Fc-감마 수용체 IIB (Fc γ IIB)이다.

[0394] 본 명세서에 제공된 항체 중 어느 것의 특정 구현예에서, 항체는 IgG1 아이소타입을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 마우스 IgG1 불변 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 인간 IgG1 불변 영역은 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 억제성 Fc 수용체에 결합한다. 특정 구현예에서, 상기 억제성 Fc 수용체는 억제성 Fc-감마 수용체 IIB (Fc γ IIB)이다.

[0395] 본 명세서에 제공된 항체 중 어느 것의 특정 구현예에서, 항체는 IgG4 아이소타입을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 IgG4 불변 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 인간 IgG4 불변 영역은 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 억제성 Fc 수용체에 결합한다. 특정 구현예에서, 상기 억제성 Fc 수용체는 억제성 Fc-감마 수용체 IIB (Fc γ IIB)이다.

[0396] 본 명세서에 제공된 항체 중 어느 것의 특정 구현예에서, 항체는 하이브리드 IgG2/4 아이소타입을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 IgG2의 EU 넘버링에 따른 아미노산 118 내지 260 및 인간 IgG4의 EU 넘버링에 따른 아미노산 261-447을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다 (WO 1997/11971; WO 2007/106585).

[0397] 일부 구현예에서, Fc 영역은 아미노산 치환을 포함하지 않는 Fc 영역을 포함하는 상응하는 항체와 비교하여 보체를 활성화시키지 않고 클러스터링을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항체는 항체에 특이적으로 결합되는 표적의 하나 이상의 활성을 유도한다. 일부 구현예에서, 항체는 소틸린에 결합한다.

[0398] 효과기 기능을 변형시키고/시거나 항체의 혈청 반감기를 증가시키기 위해 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 변형시키는 것이 또한 바람직할 수 있다. 예를 들어, 불변 영역 상의 Fc 수용체 결합 부위는 항체-의존성 세포-매개된 세포독성을 감소시키기 위해 Fc γ RI, Fc γ RII, 및/또는 Fc γ RIII과 같은 특정 Fc 수용체에 대한 결합 친화

성을 제거하거나 감소시키도록 변형되거나 돌연변이될 수 있다. 일부 구현예에서, 효과기 기능은 항체의 Fc 영역의 (예를 들어, IgG의 CH2 도메인에서) N-글리코실화를 제거함으로써 손상된다. 일부 구현예에서, 효과기 기능은 하기에 기재된 바와 같이 인간 IgG의 233-236, 297, 및/또는 327-331과 같은 영역을 변형시킴으로써 손상된다: WO 99/58572 및 Armour 등 *Molecular Immunology* 40: 585-593 (2003); Reddy 등 *J. Immunology* 164:1925-1933 (2000). 다른 구현예에서, 항체 의존성 세포-매개된 세포독성 및 항체-의존성 세포 식균작용을 포함하는 체액성 반응을 활성화시키지 않으면서 인접 세포 상의 소틸린 항체의 클러스터링을 증가시키기 위해 ITIM-함유 FcγRIIb (CD32b)에 대한 발견 선택성을 증가시키기 위한 효과기 기능을 변형시키기 위해 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 변형시키는 것이 또한 바람직할 수 있다.

[0399] 항체의 혈청 반감기를 증가시키기 위해, 예를 들어, 미국 특허 5739277에 기재된 바와 같이 셀비지 수용체 결합 에피토프를 항체 (특히 항체 단편) 내로 혼입시킬 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "셀비지 수용체 결합 에피토프"는 IgG 분자의 생체내 혈청 반감기를 증가시키는 역할을 하는 IgG 분자 (예를 들어, IgG₁, IgG₂, IgG₃, 또는 IgG₄)의 Fc 영역의 에피토프를 지칭한다. 다른 아미노산 서열 변형.

[0400] (6) 다중특이적 항체

[0401] 다중특이적은 동일한 또는 또 다른 폴리펩티드 (예를 들어, 본 개시내용의 하나 이상의 소틸린 폴리펩티드) 상의 것을 포함하는, 적어도 2개의 상이한 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 항체이다. 일부 구현예에서, 다중특이적 항체는 이중특이적 항체일 수 있다. 일부 구현예에서, 다중특이적 항체는 삼중특이적 항체일 수 있다. 일부 구현예에서, 다중특이적 항체는 사중특이적 항체일 수 있다. 그와 같은 항체는 전장 항체 또는 항체 단편 (예를 들어, F(ab')₂ 이중특이적 항체)으로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, 다중특이적 항체는 소틸린 상의 제1 부위에 결합하는 제1 항원 결합 영역을 포함하고, 소틸린 상의 제2 부위에 결합하는 제2 항원 결합 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 다중특이적 항체는 소틸린에 결합하는 제1 항원 결합 영역 및 제2 폴리펩티드에 결합하는 제2 항원 결합 영역을 포함한다.

[0402] 소틸린에 결합하는, 본 명세서에 기재된 항체의 6개의 HVR을 포함하는 제1 항원 결합 영역, 및 제2 폴리펩티드에 결합하는 제2 항원 결합 영역을 포함하는 다중특이적 항체가 본 명세서에 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 제1 항원 결합 영역은 본 명세서에 기재된 항체의 V_H 또는 V_L를 포함한다.

[0403] 다중특이적 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 제2 폴리펩티드는 a) 혈액-뇌-장벽을 가로질러 수송을 촉진하는 항원; (b) 트랜스페린 수용체 (TR), 인슐린 수용체 (HIR), 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (IGFR), 저밀도 지단백질 수용체 관련 단백질 1 및 2(LPR-1 및 2), 디프테리아 독소 수용체, CRM197, 라마 단일 도메인 항체, TMEM 30(A), 단백질 형질도입 도메인, TAT, Syn-B, 페넨트라틴, 폴리-아르기닌 펩티드, 안지오펙 펩티드, 및 ANG1005로부터 선택된 혈액-뇌-장벽을 가로질러 수송을 촉진하는 항원; (c) 아밀로이드 베타, 올리고머성 아밀로이드 베타, 아밀로이드 베타 플라크, 아밀로이드 전구체 단백질 또는 이의 단편, 타우, IAPP, 알파-시누클레인, TDP-43, FUS 단백질, C9orf72 (염색체 9 열린 해독물 72), c9RAN 단백질, 프리온 단백질, PrPSc, 헌팅틴, 칼시토닌, 초과산화물 디스무타제, 아탁신, 아탁신 1, 아탁신 2, 아탁신 3, 아탁신 7, 아탁신 8, 아탁신 10, 루이소체, 심방나트륨 이노 인자, 섬 아밀로이드 폴리펩티드, 인슐린, 아포지질단백질 AI, 혈청 아밀로이드 A, 메딘, 프로락틴, 트랜스티레틴, 리소자임, 베타 2 마이크로글로불린, 겔술린, 케라토포에틸린, 시스타틴, 면역글로불린 경쇄 AL, S-IBM 단백질, 반복체-관련된 비-ATG (RAN) 번역 생성물, 디펩티드 반복체 (DPR) 펩티드, 글리신-알라닌 (GA) 반복 펩티드, 글리신-프롤린 (GP) 반복 펩티드, 글리신-아르기닌 (GR) 반복 펩티드, 프롤린-알라닌 (PA) 반복 펩티드, 유비퀴틴, 및 프롤린-아르기닌 (PR) 반복 펩티드로부터 선택된 질환-유발 단백질; (d) 면역 세포에서 발현된 리간드 및/또는 단백질 (여기서 상기 리간드 및/또는 단백질은 CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, BTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3, 및 포스포타일세린으로부터 선택됨); 및/또는 (e) 하나 이상의 중양 세포에서 발현되는 단백질, 지질, 다당류, 또는 당지질, 및 이들의 임의의 조합이다.

[0404] 혈액-뇌 장벽을 통한 수송을 용이하게 하는 수많은 항원이 당해 분야에 공지되어 있다 (참고, 예를 들어, Gabathuler R. *Neurobiol. Dis.* 37:48-57 (2010)). 그와 같은 제2 항원은, 비제한적으로, 트랜스페린 수용체 (TR), 인슐린 수용체 (HIR), 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (IGFR), 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (LPR-1 및 2), CRM197 (디프테리아 독소의 무독성 돌연변이체)을 포함하는 디프테리아 독소 수용체, 라마 단일 도메인 항체 예컨대 TMEM 30(A) (폴립과아제), 단백질 형질도입 도메인 예컨대 TAT, Syn-B, 또는 페넨트라틴, 폴리-아르기닌 또는 일반적으로 양으로 하전된 펩티드, 안지오펙 펩티드 예컨대 ANG1005 (참고, 예를 들어, Gabathuler,

2010), 및 혈액-뇌 장벽 내피 세포가 풍부한 다른 세포 표면 단백질 (참고, 예를 들어, Daneman 등 *PLoS One* 5(10):e13741 (2010))을 포함한다.

[0405] 다가 항체는 소틸린 항원뿐만 아니라 비제한적으로 추가 항원 A β 펩티드, 항원 또는 α -시누클레인 단백질 항원 또는, 타우 단백질 항원 또는, TDP-43 단백질 항원 또는, 프리온 단백질 항원 또는, 헌팅틴 단백질 항원, 또는 RAN, 글리신-알라닌 (GA), 글리신-프롤린 (GP), 글리신-아르기닌 (GR), 프롤린-알라닌 (PA), 또는 프롤린-아르기닌 (PR)으로 구성된 디펩티드 반복체, (DPR 펩티드)를 포함하는 번역 생성물 항원, 인슐린 수용체, 인슐린 유사 성장 인자 수용체를 인식할 수 있다. 트랜스페린 수용체 또는 임의의 다른 항원은 혈액 뇌 장벽을 통한 항체 전달을 용이하게 한다. 일부 구현예에서, 제2 폴리펩티드는 트랜스페린이다. 일부 구현예에서, 제2 폴리펩티드는 타우이다. 일부 구현예에서, 제2 폴리펩티드는 A β 이다. 일부 구현예에서, 제2 폴리펩티드는 TREM2이다. 일부 구현예에서, 제2 폴리펩티드는 α -시누클레인이다.

[0406] 다가 항체는 적어도 하나의 폴리펩티드 사슬 (및 바람직하게는 2개의 폴리펩티드 사슬)을 함유하며, 여기서 상기 폴리펩티드 사슬 또는 사슬들은 2개 이상의 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 상기 폴리펩티드 사슬 또는 사슬들은 VD1-(X1)_n-VD2-(X2)_n-Fc를 포함할 수 있으며, 여기서 VD1은 제1 가변 도메인이고, VD2는 제2 가변 도메인이고, Fc는 Fc 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬이고, X1 및 X2는 폴리펩티드의 아미노산을 나타내고, n은 0 또는 1이다. 유사하게, 상기 폴리펩티드 사슬 또는 사슬들은 V_H-C_H1-가요성 링커-V_H-C_H1-Fc 영역 사슬; 또는 V_H-C_H1-V_H-C_H1-Fc 영역 사슬을 포함할 수 있다. 본 명세서의 다가 항체는 바람직하게는 적어도 2개 (및 바람직하게는 4개)의 경쇄 가변 도메인 폴리펩티드를 추가로 포함한다. 본 명세서의 다가 항체는, 예를 들어, 약 2 내지 약 8개의 경쇄 가변 도메인 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 여기서 고려되는 경쇄 가변 도메인 폴리펩티드는 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 선택적으로, CL 도메인을 추가로 포함한다.

[0407] 다중특이적 항체를 제조하는 기술은, 비제한적으로, 특이성이 상이한 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 재조합 공-발현 (참고 Milstein and Cuello *Nature* 305: 537 (1983), WO 93/08829, 및 Traunecker 등 *EMBO J.* 10:3655 (1991)), 및 "놈-인-홀(knob-in-hole)" 엔지니어링 (참고, 예를 들어, 미국 특허 번호 5731168)을 포함한다. 또한, WO 2013/026833 (CrossMab)을 참조한다. 다중-특이적 항체는 또한, 항체 Fc- 이중이량체 분자를 제조하기 위한 정전기적 스티어링 효과(electrostatic steering effect)를 조작하고 (WO 2009/089004A1); 2종 이상의 항체를 가교결합하고 (참고, 예를 들어, 미국 특허 번호 4676980); 류신을 사용하고; 이중특이적 항체 단편을 제조하기 위한 "디아바디" 기술을 사용하고 (참고, 예를 들어, Hollinger 등 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448 (1993)); 단일-사슬 Fv (scFv) 이량체를 사용하고 (참고, 예를 들어, Gruber 등 *J. Immunol.* 152:5368 (1994)); 예를 들어, Tutt 등 *J. Immunol.* 147: 60 (1991)에 기재된 바와 같이 삼중특이적 항체를 제조함으로써 제조될 수 있다

[0408] "옥토퍼스 항체(Octopus antibody)"를 포함하여, 3개 이상의 기능적 항원 결합 부위를 갖는 조작된 항체가 또한 본 명세서에 포함된다 (참고, 예를 들어, US 2006/0025576). 본 명세서의 항체는 또한 다수의 소틸린에 결합하는 항원 결합 부위를 포함하는 "이중 작용 FAb" 또는 "DAF"를 포함한다 (예를 들어, 참고, US 2008/0069820).

[0409] (7)안정성이 개선된 항체

[0410] 제조, 저장 및 생체내 투여 동안 안정성을 개선시키기 위한 본 개시내용의 항-소틸린 항체, 또는 이의 항체 단편의 아미노산 서열 변형이 또한 고려된다. 예를 들어, 비제한적으로, 산화 및 탈아미드화를 포함하는 다수의 경로를 통해 본 개시내용의 항체 또는 항체 단편의 분해를 감소시키는 것이 바람직할 수 있다. 항체 또는 항체 단편의 아미노산 서열 변이체는 항체 또는 항체 단편을 인코딩하는 핵산에 적절한 뉴클레오타이드 변화를 도입함으로써, 또는 펩티드 합성에 의해 제조된다. 그와 같은 변형은, 예를 들어, 항체의 아미노산 서열 내의 잔기로부터의 결실 및/또는 상기 잔기 내로의 삽입 및/또는 상기 잔기의 치환을 포함한다. 최종 작제물이 원하는 특징 (즉, 분해에 대한 감소된 감수성)을 갖는다면, 결실, 삽입 및 치환의 임의의 조합이 최종 작제물에 도달하도록 이루어질 수 있다.

[0411] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체의 HVR-L1 영역에서 아스파라긴 (N33) 부위는 탈아미드화에 의해 분해되기 쉬울 수 있다. 특정 구현예에서, S-60-15 (서열식별번호:8)의 HVR-L1 영역에서 아스파라긴 (N33) 부위는 탈아미드화되기 쉬울 수 있다. 탈아미드화시, S-60-15의 HVR-L1 영역에서 아스파라긴 (N33) 부위는 Asn에서 Asp/IsoAsp로 변화를 일으킨다. 특정 구현예에서, S-60-15의 HVR-L1 영역에서 아스파라긴 (N33) 부위는 탈아미드화를 예방하거나 감소시키기 위해 치환될 수 있다. HVR-L1 영역의 아스파라긴 (N33) 부위에서 아미노산 치환을 갖는 S-60-15의 비제한적이고 예시적인 아미노산 서열 변이체는 S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S],

S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], 또는 S-60-15.17 [N33L]을 포함한다.

(8) 항체 변이체

본 명세서에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체의 아미노산 서열 변이체가 고려된다. 예를 들어, 항체의 결합 친화도 및/또는 다른 생물학적 특성을 개선시키는 것이 바람직할 수 있다.

(i) 치환, 삽입, 및 결실 변이체

본 명세서에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 항체 변이체가 제공된다. 항체의 아미노산 서열 변이체는 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 적절한 변형을 도입함으로써, 또는 펩티드 합성에 의해 제조될 수 있다. 그와 같은 변형은, 예를 들어, 항체의 아미노산 서열 내의 잔기로부터의 결실, 및/또는 상기 잔기 내로의 삽입 및/또는 상기 잔기의 치환을 포함한다. 표 37: 아미노산 치환

최초 잔기	예시적 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)	Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노르류신	Leu

항체의 생물학적 특성의 실질적인 변형은 (a) 치환의 영역에서, 예를 들어, 시트 또는 나선 형태로서의 폴리펩티드 골격의 구조, (b) 상기 표적 부위에서의 분자의 전하 또는 소수성, 또는 (c) 측쇄의 벌크를 유지하는 것에 대한 그것의 효과가 현저히 다른 치환을 선택함으로써 달성된다. 자연 발생 잔기는 일반적인 측쇄 특성에 기반하여 하기의 군으로 나뉜다:

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

(2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

(3) 산성: Asp, Glu;

(4) 염기성: His, Lys, Arg;

(5) 쇠 배향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro; 및

(6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

- [0424] 예를 들어, 비-보존적 치환은 이들 부류 중 하나의 구성원의 또 다른 부류의 구성원으로 교환하는 것을 포함할 수 있다. 그와 같은 치환된 잔기는, 예를 들어, 비-인간 항체와 상동성인 인간 항체의 영역, 또는 분자의 비-상동성 영역으로 도입될 수 있다.
- [0425] 특정 구현예에 따르면, 본원에 기재된 폴리펩티드 또는 항체를 변경함에 있어서, 아미노산의 수치 지수(hydropathic index)가 고려될 수 있다. 각 아미노산에는 그것의 소수성 및 전하 특성에 기초하여 수치 지수가 부여되었다. 그것은 다음과 같다: 이소류신 (+4.5); 발린 (+4.2); 류신 (+3.8); 페닐알라닌 (+2.8); 시스테인/시스틴 (+2.5); 메티오닌 (+1.9); 알라닌 (+1.8); 글리신 (-0.4); 트레오닌 (-0.7); 세린 (-0.8); 트립토판 (-0.9); 티로신 (-1.3); 프롤린 (-1.6); 히스티딘 (-3.2); 글루타메이트 (-3.5); 글루타민 (-3.5); 아스파르트레이트 (-3.5); 아스파라긴 (-3.5); 라이신 (-3.9); 및 아르기닌 (-4.5).
- [0426] 단백질에 상호적인 생물학적 기능을 부여하는데 있어서 수치 아미노산 지수의 중요성은 당해 분야에서 이해된다. Kyte 등 *J. Mol. Biol.*, 157:105-131 (1982). 특정 아미노산은 유사한 수치 지수 또는 점수를 갖는 다른 아미노산으로 치환될 수 있으며 여전히 유사한 생물학적 활성을 보유하는 것으로 알려져 있다. 특정 구현예에서, 수치 지수에 기반하여 변화시키는데 있어서, 수치 지수가 ± 2 이내인 아미노산의 치환이 포함된다. 특정 구현예에서, ± 1 이내인 것이 포함되며, 특정 구현예에서, ± 0.5 이내인 것이 포함된다.
- [0427] 특히 생성된 생물학적 기능성 단백질 또는 펩티드가 본 경우에서와 같이 면역학적 구현예에서 사용되도록 의도된 경우, 유사 아미노산의 치환은 친수성에 기초하여 효과적으로 이루어질 수 있음이 당해 분야에서 또한 이해된다. 특정 구현예에서, 인접한 아미노산의 친수성에 의해 좌우되는, 단백질의 가장 큰 국소 평균 친수성은 그것의 면역원성 및 항원성, 즉, 단백질의 생물학적 특성과 관련이 있다.
- [0428] 이들 아미노산 잔기에는 하기 친수성 값이 배정되었다: 아르기닌 (+3.0); 라이신 (+3.0 $\pm$ 1); 아스파르트레이트 (+3.0 $\pm$ 1); 글루타메이트 (+3.0 $\pm$ 1); 세린 (+0.3); 아스파라긴 (+0.2); 글루타민 (+0.2); 글리신 (0); 트레오닌 (-0.4); 프롤린 (-0.5 $\pm$ 1); 알라닌 (-0.5); 히스티딘 (-0.5); 시스테인 (-1.0); 메티오닌 (-1.3); 발린 (-1.5); 류신 (-1.8); 이소류신 (-1.8); 티로신 (-2.3); 페닐알라닌 (-2.5) 및 트립토판 (-3.4). 특정 구현예에서, 유사한 친수성 값에 기반하여 변화시키는데 있어서, 친수성 값이 ± 2 이내인 아미노산의 치환이 포함되며, 특정 구현예에서, ± 1 이내의 것이 포함되고, 특정 구현예에서, ± 0.5 이내의 것이 포함된다. 친수성에 기반하여 1차 아미노산 서열로부터의 에피토프를 식별할 수도 있다. 이들 영역은 "에피토프 코어 영역"으로도 지칭된다.
- [0429] 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은, 그와 같은 변경이 항체가 항원에 결합하는 능력을 실질적으로 감소시키지 않는 한, 하나 이상의 HVR 내에서 일어날 수 있다. 예를 들어, 결합 친화도를 실질적으로 감소시키지 않는 보존적 변경 (예를 들어, 본 명세서에 제공된 보존적 치환)이 HVR에 이루어질 수 있다. 그와 같은 변경은, 예를 들어, HVR에서 항원 접촉 잔기의 외부에 존재할 수 있다. 상기 제공된 변이 VH 및 VL 서열의 특정 구현예에서, 각각의 HVR은 변경되지 않거나 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 치환을 함유한다.
- [0430] 아미노산 서열 삽입은 하나 또는 다수의 아미노산 잔기의 서열내 삽입뿐만 아니라 하나의 잔기에서 수백 또는 그 이상의 잔기를 포함하는 폴리펩티드까지의 길이 범위의 아미노- 및/또는 카르복실-말단 융합물을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 항체의 N-또는 C-말단에 대한 효소 (예를 들어, ADEPT의 경우) 또는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 폴리펩티드에의 융합을 포함한다.
- [0431] 항체의 적절한 형태를 유지하는데 관여하지 않는 임의의 시스테인 잔기는 또한, 일반적으로 세린으로 치환되어 분자의 산화 안정성을 개선시키고 비정상적인 가교결합을 방지할 수 있다. 반대로, 시스테인 결합(들)은 안정성 (특히 항체가 Fv 단편과 같은 항체 단편인 경우)을 개선시키기 위해 항체에 첨가될 수 있다.
- [0432] (ii) 글리코실화 변이체
- [0433] 본 명세서에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 항체가 글리코실화되는 정도를 증가시키거나 감소시키도록 변경된다. 항체에 글리코실화 부위의 첨가 또는 결실은 하나 이상의 글리코실화 부위가 생성 또는 제거되도록 아미노산 서열을 변경함으로써 편리하게 달성될 수 있다.
- [0434] 항체의 글리코실화는 전형적으로 N-연결되거나 O-연결된다. N-연결은 아스파라긴 잔기의 측쇄에 탄수화물 모이어티의 부착을 지칭한다. X가 프롤린을 제외한 임의의 아미노산인, 트리펩티드 서열 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌은 아스파라긴 측쇄에 탄수화물 모이어티의 효소 부착을 위한 인식 서열이다. 따라서, 폴리펩

티드에서 이들 트리펩티드 서열 중 어느 하나의 존재는 잠재적인 글리코실화 부위를 생성한다. 0-연결된 글리코실화는 하이드록시아미노산, 가장 통상적으로 세린 또는 트레오닌에 당류 N-아세틸갈락토사민, 갈락토오스, 또는 자일로스 중 하나의 부착을 지칭하지만, 5-하이드록시프롤린 또는 5-하이드록시라이신도 사용될 수 있다.

[0435] 항체에 대한 글리코실화 부위의 첨가는 (N-연결된 글리코실화 부위의 경우) 상기 기재된 트리펩티드 서열 중 하나 이상을 함유하도록 아미노산 서열을 변경시킴으로써 편리하게 달성된다. 상기 변형은 또한 (0-연결된 글리코실화 부위의 경우) 최초 항체의 서열에 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기를 첨가하거나 치환함으로써 이루어질 수 있다.

[0436] 항체가 Fc 영역을 함유하는 경우, 이에 부착된 탄수화물은 변형될 수 있다. 포유동물 세포에 의해 생산된 천연 항체는 전형적으로 Fc 영역의 CH2 도메인의 카 바트 넘버링에 따라 Asn297에 대해 일반적으로 N-연결에 의해 부착된 분지형, 비안테나리(biantennary) 올리고당을 포함한다. 올리고당은 다양한 탄수화물, 예를 들어, 만노오스, N-아세틸 글루코사민 (GlcNAc), 갈락토오스, 및 시알산뿐만 아니라 비안테나리 올리고당 구조의 "줄기"에서 GlcNAc에 부착된 푸코오스를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체에서 올리고당의 변형은 특정한 개선된 특성을 갖는 항체 변이체를 생성하기 위해 이루어질 수 있다.

[0437] 일 구현예에서, Fc 영역에 (직접적으로 또는 간접적으로) 부착된 푸코오스가 결여된 탄수화물 구조를 갖는 항체 변이체가 제공된다. 참고, 예를 들어, 미국 특허 공개 번호 2003/0157108 및 2004/0093621. "탈푸코실화" 또는 "푸코오스-결핍" 항체 변이체와 관련된 출판물의 예는 다음을 포함한다: US 2003/0157108; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; Okazaki 등 *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki 등 *Biotech. Bioeng.* 87:614 (2004). 탈푸코실화된 항체를 생산할 수 있는 세포주의 예는 단백질 푸코실화가 결핍된 Led 3 CHO 세포 (Ripka 등 *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); US 2003/0157108), 및 녹아웃 세포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실트랜스퍼라제 유전자, FUT8, 녹아웃 CHO 세포 (참고, 예를 들어, Yamane-Ohnuki 등 *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004) 및 Kanda 등 *Biotechnol. Bioeng.* 94(4):680-688 (2006))를 포함한다

[0438] (iii) 변형된 불변 영역

[0439] 본 명세서에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체 Fc는 항체 Fc 아이소타입 및/또는 변형이다. 일부 구현예에서, 항체 Fc 아이소타입 및/또는 변형은 Fc 감마 수용체에 결합할 수 있다.

[0440] 본 명세서에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 변형된 항체 Fc는 IgG1 변형된 Fc이다. 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 하나 이상의 변형을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 하나 이상의 아미노산 치환 (예를 들어, 동일한 아이소타입의 야생형 Fc 영역에 대해)을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 N297A (Bolt S 등 (1993) *Eur J Immunol* 23:403-411), D265A (Shields 등 (2001) *R. J. Biol. Chem.* 276, 6591-6604), L234A, L235A (Hutchins 등 (1995) *Proc Natl Acad Sci USA*, 92:11980-11984; Alegre 등, (1994) *Transplantation* 57:1537-1543. 31; Xu 등, (2000) *Cell Immunol*, 200:16-26), G237A (Alegre 등 (1994) *Transplantation* 57:1537-1543. 31; Xu 등 (2000) *Cell Immunol*, 200:16-26), C226S, C229S, E233P, L234V, L234F, L235E (McEarchern 등, (2007) *Blood*, 109:1185-1192), P331S (Sazinsky 등, (2008) *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105:20167-20172), S267E, L328F, A330L, M252Y, S254T, 및/또는 T256E로부터 선택되며, 여기서 아미노산 위치는 EU 넘버링 규약에 따른다. 본 명세서에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 IgG1 아이소타입이고, Fc 영역은 L234A, L235A, 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함하며, 여기서 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다.

[0441] IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 N297A 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 D265A 및 N297A 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 D270A 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 L234A 및 L235A 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 L234A 및 G237A 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 L234A, L235A 및 G237A 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 P238D, L328E, E233, G237D, H268D, P271G 및 A330R 돌연변이 중 하나 이상 (전부 포함)을 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 S267E/L328F 돌연변이 중 하나 이상을 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 P238D, L328E, E233D, G237D, H268D, P271G 및 A330R 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 P238D, L328E, G237D, H268D, P271G 및 A330R 돌연변이를 포함

한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 P238D, S267E, L328E, E233D, G237D, H268D, P271G 및 A330R 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 P238D, S267E, L328E, G237D, H268D, P271G 및 A330R 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 C226S, C229S, E233P, L234V, 및 L235A 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 L234F, L235E, 및 P331S 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 S267E 및 L328F 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 S267E 돌연변이를 포함한다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 IgG1의 불변 무거운 1 (CH1) 및 힌지 영역을 CH1로 대체하고 IgG2의 힌지 영역 (EU 넘버링에 따른 IgG2의 아미노산 118-230)을 카파 경쇄로 대체하는 것을 포함한다.

[0442] IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 2개 이상의 아미노산 치환을 포함하지 않는 Fc 영역을 갖는 상응하는 항체와 비교하여 보체를 활성화시키지 않고 항체 클러스터링을 증가시키는 2개 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 따라서, IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 Fc 영역을 포함하는 항체이며, 여기서 항체는 E430G 위치에서의 아미노산 치환 및 EU 넘버링에 따른 L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 잔기 위치에서 Fc 영역에서의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, L243A, L235A, 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G 및 K322A 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, A330S, 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, K322A, A330S, 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, K322A, 및 A330S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, K322A, 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다.

[0443] IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 보체 활성화를 제거하기 위해, EU 넘버링 규약에 따라서, A330L 돌연변이 (Lazar 등 *Proc Natl Acad Sci USA*, 103:4005-4010 (2006)), 또는 L234F, L235E, 및/또는 P331S 돌연변이 중 하나 이상 (Sazinsky 등 *Proc Natl Acad Sci USA*, 105:20167-20172 (2008))을 추가로 본 명세서에서 포함할 수 있고 이와 조합될 수 있다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 A330L, A330S, L234F, L235E, 및/또는 P331S 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 인간 혈청에서 항체 반감기를 개선시키기 위해 하나 이상의 돌연변이 (예를 들어, EU 넘버링 규약에 따른 M252Y, S254T, 및 T256E 돌연변이 중 하나 이상 (전부 포함))을 추가로 포함할 수 있다. IgG1 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, IgG1 변형된 Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, 및/또는 S440W 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다.

[0444] 본 개시내용의 다른 측면은 변형된 불변 영역 (즉, Fc 영역)을 갖는 항체에 관한 것이다. 표적화된 수용체를 활성화시키기 위해 FcγR 수용체에 대한 결합에 의존하는 항체는 FcγR 결합을 제거하도록 조작된 경우 그것의 작용제 활성을 상실할 수 있다 (참고, 예를 들어, Wilson 등 *Cancer Cell* 19:101-113 (2011); Armour 등 *Immunology* 40:585-593 (2003); 및 White 등 *Cancer Cell* 27:138-148 (2015)). 이와 같이, 항체가 인간 IgG2 아이소타입 (CH1 및 힌지 영역)으로부터의 Fc 도메인 또는 억제성 FcγRIIB r 수용체, 또는 이의 변이체에 우선적으로 결합할 수 있는 또 다른 유형의 Fc 도메인을 갖는 경우, 올바른 에피토프 특이성을 갖는 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 부작용을 최소화하면서 표적 항원을 활성화시킬 수 있는 것으로 사료된다.

[0445] 본 명세서에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 변형된 항체 Fc는 IgG2 변형된 Fc이다. 일부 구현예에서, IgG2 변형된 Fc는 하나 이상의 변형을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, IgG2 변형된 Fc는 하나 이상의 아미노산 치환 (예를 들어, 동일한 아이소타입의 야생형 Fc 영역에 대해)을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 EU 넘버링 규약에 따라서 V234A (Alegre 등 *Transplantation* 57:1537-1543 (1994); Xu 등 *Cell Immunol*, 200:16-26 (2000)); G237A (Cole 등 *Transplantation*, 68:563-571 (1999)); H268Q, V309L, A330S, P331S (US 2007/0148167; Armour 등 *Eur J Immunol* 29: 2613-2624 (1999); Armour 등 *The Haematology Journal* 1(Suppl.1):27 (2000); Armour 등 *The Haematology Journal* 1(Suppl.1):27 (2000)), C219S, 및/또는 C220S (White 등 *Cancer Cell* 27, 138-148 (2015)); S267E, L328F (Chu 등 *Mol Immunol*, 45:3926-3933 (2008)); 및 M252Y, S254T, 및/또는 T256E로부터 선택된다. IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 V234A 및 G237A 위치에서의

아미노산 치환을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 C219S 또는 C220S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 A330S 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 S267E 및 L328F 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다.

[0446] IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링 규약에 따른 C127S 아미노산 치환을 포함한다 (White 등, (2015) *Cancer Cell* 27, 138-148; Lightle 등 *Protein Sci.* 19:753-762 (2010); 및 WO 2008/079246). IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 EU 넘버링 규약에 따른 C214S 아미노산 치환을 포함하는 카파 경쇄 불변 도메인을 갖는 IgG2 아이소타입을 갖는다 (White 등 *Cancer Cell* 27:138-148 (2015); Lightle 등 *Protein Sci.* 19:753-762 (2010); 및 WO 2008/079246).

[0447] IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링 규약에 따른 C220S 아미노산 치환을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 EU 넘버링 규약에 따른 C214S 아미노산 치환을 포함하는 카파 경쇄 불변 도메인을 갖는 IgG2 아이소타입을 갖는다.

[0448] IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링 규약에 따른 C219S 아미노산 치환을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 EU 넘버링 규약에 따른 C214S 아미노산 치환을 포함하는 카파 경쇄 불변 도메인을 갖는 IgG2 아이소타입을 갖는다.

[0449] IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 IgG2 아이소타입 중쇄 불변 도메인 1(CH1) 및 힌지 영역을 포함한다 (White 등 *Cancer Cell* 27:138-148 (2015)). IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 특정 구현예에서, IgG2 아이소타입 CH1 및 힌지 영역은 EU 넘버링에 따른 118-230의 아미노산 서열을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체 Fc 영역은 EU 넘버링 규약에 따른 S267E 아미노산 치환, L328F 아미노산 치환, 또는 둘 모두, 및/또는 N297A 또는 N297Q 아미노산 치환을 포함한다.

[0450] IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, 및 S440W 위치에서의 하나 이상의 아미노산 치환을 추가로 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 인간 혈청에서 항체 반감기를 개선시키기 위해 하나 이상의 돌연변이 (EU 넘버링 규약에 따른 M252Y, S254T, 및 T256E 돌연변이 중 하나 이상 (전부 포함))를 추가로 포함할 수 있다. IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 A330S 및 P331S를 추가로 포함할 수 있다.

[0451] IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 IgG2/4 하이브리드 Fc이다. 일부 구현예에서, IgG2/4 하이브리드 Fc는 IgG2 aa 118 내지 260 및 IgG4 aa 261 내지 447을 포함한다. IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 H268Q, V309L, A330S, 및 P331S 위치에서의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다.

[0452] IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 A330L, L234F; L235E, 또는 P331S; 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 추가 아미노산 치환을 포함한다.

[0453] IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 특정 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 잔기 위치에서의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, L243A, L235A, 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G 및 K322A 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, A330S, 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, K322A, A330S, 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, K322A, 및 A330S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, K322A, 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 S267E 및 L328F 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 C127S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG1 및/또는 IgG2 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E345R, E430G 및 S440Y 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다.

- [0454] 본 명세서에 제공된 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 변형된 항체 Fc는 IgG4 변형된 Fc이다. 일부 구현예에서, IgG4 변형된 Fc는 하나 이상의 변형을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, IgG4 변형된 Fc는 하나 이상의 아미노산 치환 (예를 들어, 동일한 아이소타입의 야생형 Fc 영역에 대해)을 포함한다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 EU 넘버링 규약에 따른 L235A, G237A, S229P, L236E (Reddy 등 *J Immunol* 164:1925-1933(2000)), S267E, E318A, L328F, M252Y, S254T, 및/또는 T256E로부터 선택된다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링 규약에 따른 L235A, G237A, 및 E318A를 추가로 포함할 수 있다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링 규약에 따른 S228P 및 L235E를 추가로 포함할 수 있다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, IgG4 변형된 Fc는 EU 넘버링 규약에 따른 S267E 및 L328F를 추가로 포함할 수 있다.
- [0455] IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, IgG4 변형된 Fc는 항체 안정성을 개선시키기 위해 EU 넘버링 규약에 따른 S228P 돌연변이 (Angai 등 *Mol Immunol.* 30:105-108 (1993)) 및/또는 (Peters 등 *J Biol Chem.* 287(29):24525-33 (2012))에 기재된 하나 이상의 돌연변이를 포함하고 이와 조합될 수 있다.
- [0456] IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, IgG4 변형된 Fc는 인간 혈청에서 항체 반감기를 개선시키기 위해 하나 이상의 돌연변이 (예를 들어, EU 넘버링 규약에 따른 M252Y, S254T, 및 T256E 돌연변이 중 하나 이상 (전부 포함))를 추가로 포함할 수 있다.
- [0457] IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 L235E를 포함한다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 특정 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 C127S, F234A, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, E345R, E430G, S440Y, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 잔기 위치에서의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G, L243A, L235A, 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G 및 P331S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430G 및 K322A 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E430 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc 영역은 EU 넘버링에 따른 E430G 및 K322A 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 S267E 및 L328F 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 C127S 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다. IgG4 변형된 Fc 중 어느 것의 일부 구현예에서, Fc는 EU 넘버링에 따른 E345R, E430G 및 S440Y 위치에서의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0458] (9)다른 항체 변형
- [0459] 항체 중 어느 것의 일부 구현예에서, 항체는 유도체이다. 용어 "유도체"는 아미노산 (또는 핵산)의 삽입, 결실 또는 치환 이외의 화학적 변형을 포함하는 분자를 지칭한다. 특정 구현예에서, 유도체는, 비제한적으로, 폴리머, 지질, 또는 다른 유기 또는 무기 모이어티와의 화학적 결합을 포함하는 공유 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 화학적으로 변형된 항원 결합 단백질은 화학적으로 변형되지 않은 항원 결합 단백질보다 더 큰 순환 반감기를 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 화학적으로 변형된 항원 결합 단백질은 원하는 세포, 조직, 및/또는 기관에 대한 개선된 표적화 능력을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 유도체 항원 결합 단백질은, 비제한적으로, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 글리콜, 또는 폴리프로필렌 글리콜을 포함하는 하나 이상의 수용성 폴리머 부착물을 포함하도록 공유 변형된다. 참고, 예를 들어, 미국 특허 번호 4640835, 4496689, 4301144, 4670417, 4791192 및 4179337. 특정 구현예에서, 유도체 항원 결합 단백질은, 비제한적으로, 모노메톡시-폴리에틸렌 글리콜, 텍스트란, 셀룰로오스, , 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 코폴리머, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1, 3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/말레산 무수물 코폴리머, 폴리아미노산 (호모폴리머 또는 랜덤 코폴리머), 폴리-(N-비닐 피롤리돈)-폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 호모폴리머, 폴리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 코폴리머, 폴리옥시에틸화된 폴리올 (예를 들어, 글리세롤) 및 폴리비닐 알코올, 뿐만 아니라 그와 같은 폴리머의 혼합물을 포함하는 하나 이상의 폴리머를 포함한다.
- [0460] 특정 구현예에서, 유도체는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 서브유닛과 공유 변형된다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 수용성 폴리머는 유도체의 하나 이상의 특정 위치, 예를 들어 아미노 말단에서 결합된다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 수용성 폴리머는 유도체의 하나 이상의 측쇄에 무작위로 부착된다. 특정 구현예에서, PEG는 항원 결합 단백질의 치료 능력을 개선시키는데 사용된다. 특정 구현예에서, PEG는 인간화된 항체의 치료 능력을 개선시키는데 사용된다. 그와 같은 특정 방법은, 예를 들어, 임의의 목적을 위해 본원에 참고로 포함된 미국 특허 번

호 6133426에서 논의된다.

- [0461] 펩티드 유사체는 주형 펩티드와 유사한 특성을 갖는 비-펩티드 약물로서 제약 산업에서 일반적으로 사용된다. 이러한 유형의 비-펩티드 화합물은 "펩티드 모방체" 또는 "펩티도미메틱"으로 지칭된다. 임의의 목적을 위해 본원에 참고로 포함된, Fauchere, *J. Adv. Drug Res.*, 15:29 (1986); 및 Evans 등 *J. Med. Chem.*, 30:1229 (1987). 그와 같은 화합물은 종종 컴퓨터화된 분자 모델링의 도움으로 개발된다. 치료적으로 유용한 펩티드와 구조적으로 유사한 펩티드 모방체는 유사한 치료 또는 예방 효과를 생성하는데 사용될 수 있다. 일반적으로 펩티도미메틱은 인간 항체와 같이 패러다임 폴리펩티드 (즉, 생화학적 특성 또는 약리학적 활성을 갖는 폴리펩티드)와 구조적으로 유사하지만, 당해 분야에 잘 알려진 방법에 의해, $-CH_2NH-$, $-CH_2S-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$ (시스 및 트랜스), $-COCH_2-$, $-CH(OH)CH_2-$, 및 $-CH_2SO-$ 로부터 선택된 연결로 선택적으로 대체된 하나 이상의 펩티드 연결을 갖는다. 보다 안정한 펩티드를 생성하기 위해 공통 서열의 하나 이상의 아미노산을 동일한 유형의 D-아미노산 (예를 들어, L-라이신 대신에 D-라이신)으로 체계적으로 치환하는 것이 특정 구현예에서 사용될 수 있다. 또한, 공통 서열 또는 실질적으로 동일한 공통 서열 변형을 포함하는 제한 펩티드(constrained peptide)는 당해 분야에 공지된 방법에 의해 (Rizo and Gierasch *Ann. Rev. Biochem.*, 61:387 (1992), 임의의 목적을 위해 본원에 참고로 포함됨); 예를 들어, 펩티드를 고리화시키는 분자내 이황화 브릿지를 형성할 수 있는 내부 시스테인 잔기를 첨가함으로써 생성될 수 있다.
- [0462] 약물 컨주게이션은 생물학적 활성 세포독성 (항암) 페이로드 또는 약물을 특정 종양 마커를 특이적으로 표적화하는 항체 (예를 들어 이상적으로는, 종양 세포에서만 또는 종양 세포 상에서만 발견되는 폴리펩티드)에 커플링시키는 것을 포함한다. 항체는 이러한 단백질을 체내에서 추적하여 그 자체를 암세포 표면에 부착시킨다. 항체와 표적 단백질 (항원) 사이의 생화학적 반응은 종양 세포에서 신호를 유발하며, 이는 이어서 세포독소와 함께 항체를 흡수하거나 내재화시킨다. ADC가 내재화된 후, 세포독성 약물이 방출되어 암을 사멸시킨다. 이러한 표적화로 인해, 이상적으로 약물은 부작용이 적고 다른 화학요법제보다 더 넓은 치료 범위를 제공한다. 항체를 접합시키는 기술이 당해 분야에 개시되고 공지되어 있다 (참고, 예를 들어, Jane de Lartigue *OncLive* July 5, 2012; ADC Review on antibody-drug conjugates; 및 Ducry 등 *Bioconjugate Chemistry* 21 (1):5-13 (2010).
- [0463] 결합 검정 및 다른 검정
- [0464] 본 개시내용의 항-소틸린 항체는, 예를 들어, ELISA, 표면 플라즈몬 공명 (SPR), 웨스턴 블롯, 유세포 분석법, FACS, 바이오-층 간섭계법 등과 같은 공지된 방법에 의해 항원 결합 활성에 대해 시험될 수 있다.
- [0465] 일부 구현예에서, 경쟁 검정은 본 명세서에 기재된 임의의 항체와 경쟁하는 항체를 식별하는데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 경쟁 검정은 소틸린에 대한 결합에 대해 표 1-30에 열거되거나, 또는 S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-7, S-60-8, S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16, S-60-18, S-60-19, 및 S-60-24로부터 선택된 항체의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 임의의 항체와 경쟁하는 항체를 식별하는데 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 그와 같은 경쟁 항체는 표 1-30에 열거된 임의의 항체에 의해 결합되거나, 또는 S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-7, S-60-8, S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16, S-60-18, S-60-19, 및 S-60-24로부터 선택된 항체의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 동일한 에피토프 (예를 들어, 선형 또는 입체형대적 에피토프)에 결합한다. 항체가 결합하는 에피토프를 맵핑하기 위한 상세한 예시적인 방법은 하기에 제공된다: Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," in *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ).
- [0466] 예시적인 경쟁 검정에서, 세포 표면 상에 고정된 소틸린 또는 소틸린을 발현시키는 세포는 소틸린에 결합하는 제1 표지된 항체 (예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류), 및 소틸린에 대한 결합에 대해 제1 항체와 경쟁하는 능력에 대해 시험되는 제2 비표지된 항체를 포함하는 용액에서 인큐베이션된다. 제2 항체는 하이브리도마 상층액에서 존재할 수 있다. 대조군으로서, 고정된 소틸린 또는 소틸린을 발현시키는 세포는 제1 표지된 항체를 포함하지만 제2 비표지된 항체는 없는 용액에서 인큐베이션된다. 제1 항체의 소틸린에 대한 결합에 허용하는 조건

하에서 인큐베이션한 후, 과량의 비결합된 항체를 제거하고, 고정된 소틸린 또는 소틸린을 발현시키는 세포와 관련된 표지의 양을 측정한다. 고정된 소틸린 또는 소틸린을 발현시키는 세포와 관련된 표지의 양이 대조 샘플에 비해 시험 샘플에서 실질적으로 감소되면, 이는 제2 항체가 소틸린에 대한 결합에 대해 제1 항체와 경쟁하고 있음을 지시한다. *참고*, Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

[0467] 리간드 결합 검정

[0468] 인간 소틸린 (서열식별번호: 81)의 His131, Val132, Pro133, Leu134, Val135, Ile136, Met137, Thr138, Arg196, Phe198, Arg199, Phe203, Lys205, Phe207, Thr210, Thr218, Tyr222, Ser223, Ser227, Ser242, Lys243, Lys248, Lys254, Lys260, Ser305, Phe306, Gly307, Arg311, Phe314, Ser316, Arg325, Arg326, Ile327, Phe350, Tyr351, Ser352, Ile353, Asn373, Ser379, Arg382, Tyr386, Ser595, 및/또는 Glu700; 또는 서열식별번호: 81의 하나 이상의 아미노산 잔기 His131, Val132, Pro133, Leu134, Val135, Ile136, Met137, Thr138, Arg196, Phe198, Arg199, Phe203, Lys205, Phe207, Thr210, Thr218, Tyr222, Ser223, Ser227, Ser242, Lys243, Lys248, Lys254, Lys260, Ser305, Phe306, Gly307, Arg311, Phe314, Ser316, Arg325, Arg326, Ile327, Phe350, Tyr351, Ser352, Ile353, Asn373, Ser379, Arg382, Tyr386, Ser595, 및/또는 Glu700에 상응하는 포유동물 소틸린의 아미노산 잔기에 결합하여 소틸린과 소틸린 리간드 (예를 들어, 프로그래놀린, 프로-뉴로트로핀, pro-NGF, pro-BDNF, 프로-NT3, p75, APP, LpL, APOA5, APOE) 사이의 상호작용을 차단하는 항-소틸린 항체를 스크리닝하는 방법이 본 명세서에 추가로 제공된다. 일부 구현예에서, 소틸린 단백질이 하나의 아미노산 잔기로 분리된 연속적인 15-량체 및 25-량체 펩티드로 해부된 후 필터 상에 스팟팅되는 펩티드 라이브러리가 합성될 수 있다. 이어서 소틸린 리간드의 결합은, 예를 들어, SPOT 결합 분석에 의해 항-소틸린 항체의 존재 또는 부재 하에 인간 소틸린 라이브러리의 His131, Val132, Pro133, Leu134, Val135, Ile136, Met137, Thr138, Arg196, Phe198, Arg199, Phe203, Lys205, Phe207, Thr210, Thr218, Tyr222, Ser223, Ser227, Ser242, Lys243, Lys248, Lys254, Lys260, Ser305, Phe306, Gly307, Arg311, Phe314, Ser316, Arg325, Arg326, Ile327, Phe350, Tyr351, Ser352, Ile353, Asn373, Ser379, Arg382, Tyr386, Ser595, 및/또는 Glu700에서 돌연변이된 수용체 펩티드 또는 펩티드들과 상호작용하는 능력에 대해 시험될 수 있다 (예를 들어, Frank, R and Overwin, H (1996) *Methods. Mol. Biol.* 66, 149-169; Reineke, U 등, (2002) *J. Immunol. Methods* 267, 13-26; 및 Andersen, OS 등, (2010) *J. Biological Chemistry* 285, 12210-12222).

[0469] 소틸린과 소틸린 리간드 (예를 들어, 프로그래놀린, 프로-뉴로트로핀, pro-NGF, pro-BDNF, 프로-NT3, p75, APP, LpL, APOA5, APOE) 사이의 상호작용 (예를 들어, 결합)을 차단하는 항-소틸린 항체를 스크리닝하는 방법이 본 명세서에 추가로 제공된다. 일부 구현예에서, 소틸린과 소틸린 리간드 (예를 들어, 프로그래놀린, 프로-뉴로트로핀, pro-NGF, pro-BDNF, 프로-NT3, p75, APP, LpL, APOA5, APOE) 사이의 상호작용은 표면 플라즈몬 공명 분석 (예를 들어, Skeldal, S 등, (2012) *J Biol Chem.*, 287:43798; 및 Andersen, OS 등, (2010) *The Journal Of Biological Chemistry*, 285,12210-12222, 풀다운 검정(pulldown assay) (예를 들어, Andersen, OS 등, (2010) *The Journal Of Biological Chemistry*, 285,12210-12222, 셀룰로오스-결합된 단백질 (예를 들어, Andersen, OS 등, (2010) *The Journal Of Biological Chemistry*, 285,12210-12222), 근접 결합 검정 (proximity ligation assay) (예를 들어, Gustafsen, C 등, (2013) *The Journal of Neuroscience*, 33:64-71), 및/또는 세포 결합 검정에서의 알칼리성 포스포타제-태그된 리간드 (예를 들어, Hu, F 등, (2010) *Neuron* 68, 654-667)를 사용하여 특성화될 수 있다.

[0470] 세포-기반 분석법

[0471] 추가로, 제제 (예를 들어, 항-소틸린 항체)를 그것의 세포 표면에서 소틸린 단백질을 발현시키는 세포와 접촉시키는 것을 포함하는, 소틸린 항체와 같은 소틸린 결합 길항제를 스크리닝하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 제제와 세포는 본 개시내용의 소틸린 리간드와 추가로 접촉된다. 일부 구현예에서, 상기 세포 자체는 본 개시내용의 소틸린 리간드를 발현시킨다. 세포-기반 방법은 세포의 맥락에서 소틸린과 소틸린 리간드 사이의 상호작용에 미치는 영향을 평가함으로써 소틸린 결합 길항제 (예를 들어, 항-소틸린 항체)를 스크리닝하고 검증하는데 특히 적합하다.

[0472] 따라서, 본 개시내용의 특정 측면은 세포 표면 상에서 본 개시내용의 소틸린 단백질을 발현시키는 세포에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 세포는 본 개시내용의 소틸린 단백질을 내인성으로 발현시킨다. 일부 구현예에서, 세포는 본 개시내용의 소틸린 단백질을 발현시키도록 재조합적으로 조작된다. 이들 구현예 중 어느 것에서, 폴리뉴클레오티드로 인코딩된 본 개시내용의 소틸린 단백질 (내인성이든 재조합적이든)은 바람직하게는 비제한적으

로 신호 펩티드 및 막통과 도메인을 포함하는, 번역후 프로세싱, 막 전위, 및 세포 표면에 대한 표적화에 필요한 최소한 단백질 도메인을 포함할 것이다. 일부 구현예에서, 신호 펩티드 및/또는 막통과 도메인은 내인성 소틸린 신호 펩티드 및/또는 막통과 도메인을 지칭할 수 있다. 다른 구현예에서, 신호 펩티드 및/또는 막통과 도메인은 원하는 숙주 세포에서 세포 표면 발현을 촉진시키는 것으로 알려진 외인성 신호 펩티드 및/또는 막통과 도메인을 지칭할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 소틸린 단백질은 또한, 본 개시내용의 소틸린 리간드에 결합하기에 충분한 도메인을 함유할 것이다.

[0473] 이들 구현예에서, 세포 표면 상에서 본 개시내용의 소틸린 단백질을 발현시키는 임의의 세포가 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 세포는 그것의 세포 표면 상에서 본 개시내용의 소틸린 단백질을 내인성으로 발현시킨다. 일부 구현예에서, 상기 세포는 그것의 세포 표면 상에서 본 개시내용의 소틸린 단백질을 발현시키도록 재조합적으로 조작된다. 세포 표면 상에 발현된 소틸린 단백질에 결합하는 능력을 보유하도록 본 개시내용의 임의의 적합한 소틸린 리간드가 사용될 수 있다. 소틸린 리간드는 형광 표지될 필요가 없다. 소틸린 리간드의 수준은 비제한적으로 ELISA, SPR, 웨스턴 블롯팅, 질량 분석법, 면역침강법, 펩티드 마이크로어레이, 등을 포함하여, 당해 분야에 공지된 임의의 검정에 의해 검출될 수 있다.

[0474] 일부 구현예에서, 본 명세서에 개시된 방법은 소틸린 단백질과 소틸린 리간드가 발현되고 소틸린 리간드가 배지로 방출되는 조건 하에서 세포 표면 상에서 소틸린 단백질 및 배지에서 소틸린 리간드 둘 모두를 발현시키는 세포를 배양시키는 단계; 소틸린 단백질이 소틸린 리간드에 결합할 수 있는 조건 하에서 상기 세포를 제제 (예를 들어, 항-소틸린 항체)와 접촉시키는 단계; 및 제제의 부재 하에 배지 중의 소틸린 리간드의 수준과 비교하여, 배지 중의 소틸린 리간드 수준의 증가를 검출하는 단계를 포함한다. 소틸린 리간드 수준의 증가는 상기 제제가 소틸린 결합 길항제임을 나타낸다. 이론에 구속시키고자 하지 않으면서, 세포 표면 상에 발현된 소틸린 단백질과 분비된 소틸린 리간드 사이의 상호작용은 소틸린 리간드의 세포내이입 및 리소좀 분해를 초래할 것으로 사료된다. 따라서, (예를 들어, 본 개시내용의 소틸린 결합 길항제를 첨가함으로써) 이러한 상호작용을 감소시키는 것은 시간 경과에 따라 배지 중의 소틸린 리간드의 수준을 증가시키는 것으로 사료된다.

[0475] 이들 구현예에서, 세포 표면 상에서 본 개시내용의 소틸린 단백질을 발현시키고 본 개시내용의 소틸린 리간드를 발현 및 분비하는 임의의 세포가 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 세포는 그것의 세포 표면 상에서 본 개시내용의 소틸린 단백질을 내인성으로 발현시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 세포는 본 개시내용의 소틸린 리간드를 내인성으로 발현시키고 분비할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 세포는 U-251 세포이고, 소틸린 리간드는 프로그래놀린 단백질이다. 일부 구현예에서, 상기 세포는 그것의 세포 표면 상에서 본 개시내용의 소틸린 단백질을 발현시키도록 재조합적으로 조작될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 세포는 본 개시내용의 소틸린 리간드를 발현시키고 분비하도록 재조합적으로 조작될 수 있다.

[0476] 본 명세서에 기재된 임의의 세포-기반 분석법에서, 본 개시내용의 소틸린 리간드가 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 소틸린 리간드는 프로그래놀린 단백질이다. 소틸린 리간드는 전장 단백질일 수 있거나, 또는 이의 소틸린-결합 펩티드 단편일 수 있다.

[0477] 핵산, 벡터, 및 숙주 세포

[0478] 본 개시내용의 항-소틸린 항체는, 예를 들어, 미국 특허 번호 4816567에 기재된 바와 같이 재조합 방법 및 조성을 사용하여 생산될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체 중 어느 것을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는 단리된 핵산이 제공된다. 그와 같은 핵산은 항-소틸린 항체의 V_L 을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 V_H 를 포함하는 아미노산 서열 (예를 들어, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)을 인코딩할 수 있다. 일부 구현예에서, 그와 같은 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터 (예를 들어, 발현 벡터)가 제공된다. 일부 구현예에서, 그와 같은 핵산을 포함하는 숙주 세포가 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 하기를 포함한다 (예를 들어, 하기로 형질도입되었다): (1) 항체의 V_L 을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 V_H 를 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 (2) 항체의 V_L 을 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 항체의 V_H 를 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 제2 벡터. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 진핵 세포, 예를 들어 차이니스 햄스터 난소 (CHO) 세포 또는 림프계 세포 (예를 들어, YO, NS0, Sp20 세포)이다. 본 개시내용의 숙주 세포는 또한, 비제한적으로, 단리된 세포, 시험관내 배양 세포, 및 생체의 배양 세포를 포함한다.

[0479] 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 제조하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 항체의 발현에 적합한 조건 하에서, 항-소틸린 항체를 인코딩하는 핵산을 포함하는 본 개시내용의 숙주 세포를 배양하는 단계를 포

함한다. 일부 구현예에서, 항체는 숙주 세포 (또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 이후 제거된다

- [0480] 본 개시내용의 항-소틸린 항체의 재조합적 생산을 위해, 항-소틸린 항체를 인코딩하는 핵산을 단리하고, 추가의 클로닝 및/또는 숙주 세포에서의 발현을 위한 하나 이상의 벡터 내로 삽입한다. 그와 같은 핵산은 종래의 절차를 사용하여 (예를 들어, 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용하여) 용이하게 단리 및 서열분석될 수 있다.
- [0481] 임의의 본 개시내용의 항-소틸린 항체, 또는 이의 세포-표면 발현된 단편 또는 폴리펩티드 본 명세서에 기재된 폴리펩티드 (항체 포함)를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 적합한 벡터는, 비제한적으로, 클로닝 벡터 및 발현 벡터를 포함한다. 적합한 클로닝 벡터는 표준 기술에 따라 작제될 수 있거나, 당해 분야에서 이용가능한 다수의 클로닝 벡터로부터 선택될 수 있다. 선택된 클로닝 벡터는 사용하려는 숙주 세포에 따라 다양할 수 있지만, 유용한 클로닝 벡터는 일반적으로 자기 복제 능력을 가지며, 특정 제한 엔도뉴클레아제에 대한 단일 표적을 보유할 수 있고, 및/또는 벡터를 포함하는 클론을 선택하는데 사용될 수 있는 마커에 대한 유전자를 보유할 수 있다. 적합한 예는 플라스미드 및 박테리아 바이러스, 예를 들어, pUC18, pUC19, Bluescript (예를 들어, pBS SK+) 및 그것의 유도체, mp18, mp19, pBR322, pMB9, ColE1, pCR1, RP4, 파지 DNA, 및 서틀 벡터 예컨대 pSA3 및 pAT28을 포함한다. 이들 및 다수의 다른 클로닝 벡터는 BioRad, Strategene 및 Invitrogen과 같은 상업적 공급업체로부터 입수된다.
- [0482] 항체-인코딩 벡터의 클로닝 또는 발현에 적합한 숙주 세포는 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는, 특히 글리코실화 및 Fc 효과기 기능이 필요하지 않을 때, 박테리아에서 생산될 수 있다. 박테리아에서 항체 단편 및 폴리펩티드의 발현의 대해 (예를 들어, 미국 특허 번호 5648237, 5789199, 및 5840523. 발현 후, 항체는 박테리아 세포 페이스트로부터 가용성 분획으로 단리될 수 있고 추가로 정제될 수 있다.
- [0483] 원핵생물에 더하여, 사상성 진균 또는 효모와 같은 진핵 미생물은 또한, 글리코실화 경로가 "인간화되어" 부분적으로 또는 완전히 인간 글리코실화 패턴을 갖는 항체를 생산하는 진균 및 효모 균주를 포함하는, 항체-인코딩 벡터를 위한 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다 (예를 들어, Gerngross *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004); 및 Li 등 *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)).
- [0484] 글리코실화된 항체의 발현에 적합한 숙주 세포는 또한, 다세포 유기체 (무척추동물 및 척추동물)로부터 유래될 수 있다. 무척추동물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다. 곤충 세포와 함께, 특히 *스포돔테라 프루기페르다*(*Spodoptera frugiperda*) 세포의 형질감염을 위해 사용될 수 있는 수많은 바큇로바이러스 균주가 식별되었다. 식물 세포 배양물도 숙주로서 사용될 수 있다 (예를 들어, 트랜스제닉 식물에서 항체를 생산하기 위한 PLANTIBODIES™ 기술을 설명하는, 미국 특허 번호 5959177, 6040498, 6420548, 7125978, 및 6417429).
- [0485] 척추동물 세포도 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 현탁액에서 성장하도록 적응된 포유동물 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 SV40 (COS-7)으로 형질전환된 원숭이 신장 CV1 주 (line); 인간 배아 신장 주 (예를 들어, Graham 등 *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)에 기재된 바와 같이 293 또는 293 세포); 아기 햄스터 신장 세포 (BHK); 마우스 세르톨리 세포 (예를 들어, Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)에 기재된 바와 같은 TM4 세포); 원숭이 신장 세포 (CV1); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 (VERO-76); 인간 자궁경부 암종 세포 (HELA); 개과 신장 세포 (MDCK; 버팔로 랫트 간세포 (BRL 3A); 인간 폐세포 (W138); 인간 간세포 (Hep G2); 마우스 유방 종양 (MMT 060562); 예를 들어, Mather 등 *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)에 기재된 바와 같은 TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 다른 유용한 포유동물 숙주 세포주는 DHFR- CHO 세포를 포함하는 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포 (Urlaub 등 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); 및 골수종 세포주 예컨대 Y0, NS0 및 Sp2/0를 포함한다. 항체 생산에 적합한 특정 포유동물 숙주 세포주의 검토를 위해, 예를 들어, Yazaki and Wu, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)을 참조한다.
- [0486] **약제학적 조성물**
- [0487] 본 개시내용의 항-소틸린 항체 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물 및/또는 약제학적 제형이 본 명세서에 제공된다.
- [0488] 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 담체는 바람직하게는 사용되는 복용량 및 농도에서 수용자에게 무독성이다. 본 명세서에 기재된 항체는 고체, 반-고체, 액체 또는 기체 형태의 제제로 제형화될 수 있다. 그와 같은 제형의 예는, 비제한적으로, 정제, 캡슐, 분말, 과립, 연고, 용액, 좌제, 주사액, 흡입제, 젤, 마이크로구형

체, 및 에어로졸을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 담체는, 원하는 제형에 따라, 동물 또는 인간 투여용 약제학적 조성물을 제형화하는데 일반적으로 사용되는 비히클인, 원하는 약제학적으로-허용가능한, 비-독성 담체 또는 희석제를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은, 예를 들어, 조성물의 pH, 삼투압, 점도, 투명성, 색상, 등장성, 냄새, 무균성, 안정성, 용해 또는 방출 속도, 흡착 또는 침투를 변형, 유지 또는 보존하기 위한 제형 물질을 포함할 수 있다.

[0489] 특정 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 담체는, 비제한적으로, 아미노산 (예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 라이신); 향미생물제; 향산화제 (예컨대 아스코르브산, 아황산나트륨 또는 아황산수소나트륨); 완충제 (예컨대 보레이트, 비카보네이트, 트리스-HCl, 시트레이트, 포스페이트 또는 다른 유기산); 증량제 (예컨대 만니톨 또는 글리신); 킬레이트제 (예컨대 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA)); 착화제 (예컨대 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-사이클로덱스트린 또는 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린); 충전제; 단당류; 이당류; 및 다른 탄수화물 (예컨대 글루코오스, 만노오스 또는 텍스트린); 단백질 (예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린); 착색제, 향미제 및 희석제; 유화제; 친수성 폴리머 (예컨대 폴리비닐피롤리돈); 저분자량 폴리펩티드; 염-형성 반대이온 (예컨대 나트륨); 보존제 (예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 벤조산, 살리실산, 티메로살, 페네틸 알코올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산 또는 과산화수소); 용매 (예컨대 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜); 당알코올 (예컨대 만니톨 또는 소르비톨); 현탁제; 계면활성제 또는 습윤제 (예컨대 플루로닉, PEG, 소르비탄 에스테르, 폴리소르베이트 예컨대 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 트리톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 타이록사팔); 안정성 향상제 (예컨대 수크로오스 또는 소르비톨); 등장성 향상제(tonicity enhancing agent) (예컨대 알칼리 금속 할라이드, 바람직하게는 염화나트륨 또는 염화칼륨, 만니톨 소르비톨); 전달 비히클; 희석제; 부형제 및/또는 약제학적 보조제를 포함한다. 다양한 투여 유형에 적합한 제형의 추가의 예는 하기에서 확인할 수 있다: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Pharmaceutical Press 22nd ed. (2013). 약물 전달 방법에 대한 간단한 검토를 위해, 하기를 참조한다: Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990).

[0490] 비경구 투여에 적합한 제형은 향산화제, 완충제, 정균제, 및 제형을 의도된 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질을 포함할 수 있는 수성 및 비-수성, 등장성 멸균 주사 용액, 및 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정제, 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다.

[0491] 제형은 뇌 또는 중추신경계에서의 체류 및 안정화를 위해 최적화될 수 있다. 제제가 두개골 구획 내로 투여될 때, 제제는 상기 구획 내에 유지되고, 혈액 뇌 장벽을 확산하거나 가로지르지 않는 것이 바람직하다. 안정화 기술은 분자량 증가를 달성하기 위해 폴리에틸렌 글리콜, 폴리알킬아미드, 중성 단백질 담체 등과 같은기에 가교결합, 다량체화 또는 연결하는 것을 포함한다.

[0492] 체류를 증가시키기 위한 다른 전략은 생분해성 또는 생침식성 임플란트에 본 개시내용의 항-소틸린 항체와 같은 항체의 포획을 포함한다. 치료적 활성제의 방출 속도는 폴리머 매트릭스를 통한 수송 속도, 및 임플란트의 생분해에 의해 제어된다. 임플란트는 입자, 시트, 패치, 플라크, 섬유, 마이크로캡슐 등일 수 있으며, 선택된 삽입 부위와 호환되는 임의의 크기 또는 형상일 수 있다. 사용될 수 있는 생분해성 폴리머 조성물은 유기 에스테르 또는 에테르일 수 있으며, 이는 분해될 때 모노머를 포함하여, 생리학적으로 허용가능한 분해 생성물을 초래한다. 무수물, 아마이드, 오르토에스테르 등은 그 자체로 또는 다른 모노머와 함께 사용될 수 있다. 폴리머는 축합 폴리머일 것이다. 폴리머는 가교결합되거나 비-가교결합될 수 있다. 하이드록시지방족 카르복실산의 폴리머 (호모폴리머 또는 코폴리머), 및 다당류가 특히 관심 대상이다. 관심있는 폴리에스테르 중에는 D-락트산, L-락트산, 라세미 락트산, 글리콜산, 폴리카프로락톤, 및 이들의 조합의 중합체가 포함된다. 관심있는 다당류 중에는 갈슘 알기네이트, 및 작용화된 셀룰로오스, 특히 수 불용성, 약 5 kD 내지 500 kD의 분자량 등을 특징으로 하는 카르복시메틸셀룰로오스 에스테르가 있다. 생분해성 하이드로겔이 또한 본 발명의 임플란트에 사용될 수 있다. 하이드로겔은 전형적으로 액체를 흡수하는 능력을 특징으로 하는 코폴리머 물질이다.

[0493] 약제학적 복용량

[0494] 본원에 제공된 항체 (및 임의의 추가 치료제)는 비경구, 폐내, 비강내, 병변내 투여, 뇌척수내, 두개내, 척추내, 활액내, 경막내, 경구, 국소, 또는 흡입 경로를 포함한, 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 볼루스로서 근육내, 정맥내 투여 또는 일정 기간에 걸친 연속적인 주입, 동맥내, 관절내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 투여는 정맥내 투여이다. 일부 구현예에서, 투여는 피하이다. 투약은 임의의 적합한 경로, 예를 들어 투여가 짧은 지 만성인지에 부분적으로 좌우되는, 정맥내 또는 피하 주사와 같은 주사에 의한 것일 수 있다. 비제한적으로, 다양한 시점에 걸친 단일 또는 다중 투여, 볼루스 투여,

및 펄스 주입을 포함하는 다양한 투약 스케줄이 본 명세서에서 고려된다.

[0495] 본원에 제공된 항체는 우수한 의료 행위와 일치하는 방식으로 제형화, 투약 및 투여될 것이다. 이러한 맥락에서 고려할 요소는 치료되는 특정 장애, 치료되는 특정 포유동물, 개별 환자의 임상 상태, 장애의 원인, 제제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄, 및 의료 종사자에게 알려진 기타 요인을 포함한다. 항체는 필요하지는 않지만, 해당 장애를 예방 또는 치료하기 위해 현재 사용되는 하나 이상의 제제와 선택적으로 제형화된다. 그와 같은 다른 제제의 유효량은 제형에 존재하는 항체의 양, 장애 또는 치료의 유형, 및 상기 논의된 다른 인자에 의존한다. 이들은 일반적으로, 본원에 기재된 것과 동일한 복용량 및 투여 경로, 또는 본원에 기재된 복용량의 약 1 내지 99%, 또는 경험적으로/임상적으로 적절한 것으로 결정된 임의의 복용량 및 임의의 경로로 사용된다.

[0496] 특정 항-소틸린 항체에 대한 복용량은 항-소틸린 항체의 1회 이상의 투여를받은 개체에서 경험적으로 결정될 수 있다. 개체에게는 항-소틸린 항체의 증분 용량이 제공된다. 항-소틸린 항체의 효능을 평가하기 위해, 본 개시내용의 질환, 장애 또는 병태 중 어느 것의 임상 증상 (예를 들어, 전두측두엽 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 발작, 망막 이영양증, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 장기간 우울증, 죽상경화성 혈관 질환, 및 바람직하지 않은 정상적 노화 증상)이 모니터링될 수 있다.

[0497] 질환의 예방 또는 치료를 위해, 본 발명의 항체의 적절한 복용량 (단독으로 또는 하나 이상의 다른 추가 치료제와 함께 사용되는 경우)은 치료될 질환의 유형, 항체의 유형, 질환의 중증도 및 과정, 항체가 예방 또는 치료 목적으로 투여되는지 여부, 이전 요법, 환자의 임상 이력 및 항체에 대한 반응, 및 주치의의 재량에 따라 달라질 것이다. 항체는 한번에 또는 일련의 치료에 걸쳐 환자에게 적합하게 투여된다.

[0498] 질환의 유형 및 중증도에 따라, 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 15 mg/kg (예를 들어, 0.1 mg/kg -10 mg/kg)의 항체는, 예를 들어, 하나 이상의 개별 투여 또는 연속 주입에 의해 환자에게 투여하기 위한 초기 후보 복용량일 수 있다. 하나의 전형적인 1일 복용량은 상기 언급된 인자에 따라, 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 100 mg/kg 이상의 범위일 수 있다. 상태에 따라, 수일 또는 그 이상에 걸친 반복 투여의 경우, 원하는 질환 증상의 억제가 발생할 때까지 치료는 일반적으로 지속될 것이다. 하나의 예시적인 항체 복용량은 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 범위일 것이다. 따라서, 약 0.5 mg/kg , 2.0 mg/kg , 4.0 mg/kg 또는 10 mg/kg (또는 이들의 임의의 조합)의 하나 이상 용량이 환자에게 투여될 수 있다. 그와 같은 용량은 간헐적으로, 예를 들어 매주 또는 3주마다 (예를 들어, 환자가 약 2회 내지 약 20회, 또는 예를 들어, 약 6회 용량의 항체를 수용하도록) 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 투여 빈도는 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 격일에 1회, 매주 1회, 2주에 1회, 4주에 1회, 5주에 1회, 6주에 1회, 7주에 1회, 8주에 1회, 9주에 1회, 10주에 1회, 또는 매월 1회, 2달에 1회, 3개월에 1회, 또는 그 이상이다. 초기에 더 높은 로딩 용량에 이어 하나 이상의 더 낮은 용량이 투여될 수 있다. 그러나, 다른 투여 요법이 유용할 수 있다. 이 요법의 진행은 종래의 기술 및 분석에 의해 쉽게 모니터링된다.

[0499] 치료 용도

[0500] 특정 측면에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 질환, 장애 또는 손상을 갖는 개체를 예방, 위험 감소, 또는 치료하는데 사용될 수 있다. 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 세포사 (예를 들어, 뉴런 세포사), 전두측두엽 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 발작, 망막 이영양증, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 장기간 우울증, 죽상경화성 혈관 질환, 바람직하지 않은 정상적 노화 증상, 치매, 혼합형 치매, 크로이츠펠트-야콥병, 정상압 수두증, 근위축성 측색경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 뇌졸중, 급성 외상, 만성 외상, 낭창, 급성 및 만성 대장염, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 말라리아, 본태 떨림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이소체 치매, 다계통 위축증, 추간판 퇴화, 샤이-드레거 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화 질환, 연령 관련 황반변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 변성, 기도 감염, 폐혈증, 눈 감염, 전신 감염, 염증성 장애, 관절염, 다발성 경화증, 대사 장애, 비만, 인슐린 저항성, 2형 당뇨병, 조직 또는 혈관 손상, 부상, 및/또는 하나 이상의 바람직하지 않은 정상적 노화 증상을 예방, 위험 감소, 또는 치료하는데 사용될 수 있다.

[0501] 특정 측면에서, 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 그것이 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 질환, 장애 또는 손상을 갖는 개체를 예방, 위험 감소, 또는 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 질환, 장애 또는 손상은 전두측두엽 치매, 진행성 핵상 마비, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 발작, 망막 이영양증, 근위축성 측색경화증, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 치매, 뇌졸중, 파킨슨병, 급성 파종성 뇌척수염, 망막 변성, 연령 관련 황반변성, 녹내장, 다발성 경화증, 폐혈성 쇼크, 박테리아 감염, 관절염, 및 골관절염으로 구성된 군으로부터 선택된다.

- [0502] 본 개시내용의 특정 측면은 치료적 유효량의 하나 이상의 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 개체에게 투여함으로써 그것이 필요한 개체에서, 예컨대 개체의 뇌, 혈액, 및/또는 말초 기관에서 프로그래놀린 수준을 증가시키는 방법을 제공한다. 본 개시내용의 다른 측면은 하나 이상의 세포를 하나 이상의 본 개시내용의 항-소틸린 항체와 접촉시킴으로써 프로그래놀린의 세포의 수준을 증가시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 프로그래놀린 수준은 소틸린의 세포 수준을 감소시키지 않고 증가된다. 본 개시내용의 다른 측면은 치료적 유효량의 하나 이상의 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 개체에게 투여함으로써 그것이 필요한 개체에서, 예컨대 개체의 뇌 및/또는 말초 기관에서 소틸린의 세포 수준을 감소시키는 방법을 제공한다. 본 개시내용의 다른 측면은 하나 이상의 세포를 하나 이상의 본 개시내용의 항-소틸린 항체와 접촉시키는 것을 포함하는, 하나 이상의 세포의 소틸린의 세포 수준을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0503] 본 개시내용의 추가 측면은 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 개체에게 투여함으로써 그것이 필요한 개체에서 프로그래놀린의 유효 농도를 증가시키고, 및/또는 본 개시내용의 뉴로트로핀 (예를 들어, 프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, 프로-뉴로트로핀, pro-NGF, pro-BDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등), 뉴로텐신, p75, 소틸린 프로펩티드 (Sort-pro), 아밀로이드 전구체 단백질 (APP), A 베타 펩티드, 지질단백질 리파제 (LpL), 아포지질단백질 AV (APOA5), 아포지질단백질 E (APOE), PCSK9, 및 수용체 관련 단백질 (RAP)의 유효 농도를 감소시켜 소틸린과 프로그래놀린, 본 개시내용의 뉴로트로핀 (예를 들어, 프로-뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, pro-NGF, pro-BDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등), 뉴로텐신, p75, 소틸린 프로펩티드 (Sort-pro), 아밀로이드 전구체 단백질 (APP), A 베타 펩티드, 지질단백질 리파제 (LpL), 아포지질단백질 AV (APOA5), 아포지질단백질 E (APOE), 및/또는 수용체 관련 단백질 (RAP) 사이의 상호작용을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0504] 본 개시내용은 또한, 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 개체에게 투여함으로써 개체에서 소틸린과 프로그래놀린, 본 개시내용의 뉴로트로핀 (예를 들어, 프로-뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, pro-NGF, pro-BDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등), 뉴로텐신, p75, 소틸린 프로펩티드 (Sort-pro), 아밀로이드 전구체 단백질 (APP), A 베타 펩티드, 지질단백질 리파제 (LpL), 아포지질단백질 AV (APOA5), 아포지질단백질 E (APOE), PCSK9, 및/또는 수용체 관련 단백질 (RAP) 사이의 상호작용; 뿐만 아니라 소틸린, 프로그래놀린, 본 개시내용의 뉴로트로핀 (예를 들어, 프로-뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, pro-NGF, pro-BDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등), 뉴로텐신, p75, 소틸린 프로펩티드 (Sort-pro), 아밀로이드 전구체 단백질 (APP), A 베타 펩티드, 지질단백질 리파제 (LpL), 아포지질단백질 AV (APOA5), 아포지질단백질 E (APOE), 및/또는 수용체 관련 단백질 (RAP)의 하나 이상의 활성을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0505] 특정 측면에서, 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 그것이 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 질환, 장애 또는 손상을 갖는 개체를 예방, 위험 감소, 또는 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0506] 본 명세서에 개시된 바와 같이, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 전두측두엽 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 발작, 망막 이영양증, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 장기간 우울증, 죽상경화성 혈관 질환, 바람직하지 않은 정상적 노화 증상, 치매, 혼합형 치매, 크로이츠펠트-야콥병, 정상압 수두증, 근위축성 측색경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 뇌졸중, 급성 외상, 만성 외상, 낭창, 급성 및 만성 대장염, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 말라리아, 본태 떨림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이소체 치매, 다계통 위축증, 추간판 퇴화, 샤이-드레거 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화 질환, 연령 관련 황반변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 변성, 기도 감염, 패혈증, 눈 감염, 전신 감염, 염증성 장애, 관절염, 다발성 경화증, 대사 장애, 비만, 인슐린 저항성, 2형 당뇨병, 조직 또는 혈관 손상, 부상, 및 하나 이상의 바람직하지 않은 정상적 노화 증상을 예방, 위험 감소, 또는 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0507] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 개체에게 투여하여 (i) 소틸린과 프로그래놀린, 본 개시내용의 뉴로트로핀 (예를 들어, 프로-뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, pro-NGF, pro-BDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등), 뉴로텐신, p75, 소틸린 프로펩티드 (Sort-pro), 아밀로이드 전구체 단백질 (APP), A 베타 펩티드, 지질단백질 리파제 (LpL), 아포지질단백질 AV (APOA5), 아포지질단백질 E (APOE), 및/또는 수용체 관련 단백질 (RAP) 사이의 상호작용을 억제하고; 및/또는 (ii) 소틸린, 프로그래놀린, 본 개시내용의 뉴로트로핀 (예를 들어, 프로-뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, pro-NGF, pro-BDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등), 뉴로텐신, p75, 소틸린 프로펩티드 (Sort-pro), 아밀로이드 전구체 단백질 (APP), A 베타 펩티드, 지질단백질 리파제 (LpL), 아포지질단백질 AV (APOA5), 아포지질단백질 E (APOE), 및/또는 수용체 관련 단백질 (RAP)의 하나 이상의 활성을 억

제함으로써 그것이 필요한 개체에서, 전두측두엽 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 발작, 망막 이영양증, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 장기간 우울증, 죽상경화성 혈관 질환, 바람직하지 않은 정상적 노화 증상, 치매, 혼합형 치매, 크로이츠펔트-야콥병, 정상압 수두증, 근위축성 측색경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 뇌졸중, 급성 외상, 만성 외상, 낭창, 급성 및 만성 대장염, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 말라리아, 본태 떨림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이소체 치매, 다계통 위축증, 추간관 퇴화, 샤이-드레거 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화 질환, 연령 관련 황반변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 변성, 기도 감염, 패혈증, 눈 감염, 전신 감염, 염증성 장애, 관절염, 다발성 경화증, 대사 장애, 비만, 인슐린 저항성, 2형 당뇨병, 조직 또는 혈관 손상, 부상, 및 하나 이상의 바람직하지 않은 정상적 노화 증상을 갖는 개체를 예방, 위험 감소, 또는 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 개체에게 투여함으로써 그것이 필요한 개체에서 상처 치유를 유도하는 방법을 제공한다.

[0508] 본 개시내용은 또한, 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 투여하여 소틸린과 프로그래놀린, 본 개시내용의 뉴로트로핀 (예를 들어, 프로-뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, pro-NGF, pro-BDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등), 뉴로텐신, p75, 아밀로이드 전구체 단백질 (APP), 및 A 베타 펩티드 사이의 상호작용을 억제함으로써 세포 생존, 예컨대 신경 세포 생존을 촉진하는 방법을 제공한다. 항-소틸린 항체는 세포 생존을 촉진시키기 위해 *시험관내*에서 세포에 투여될 수 있다. 대안적으로, 항-소틸린 항체는 세포 생존을 촉진시키기 위해 *생체내*에서 (예를 들어, 항체를 개체에 투여함으로써) 투여될 수 있다.

[0509] 특정 측면에서, 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 신경염증, 짧은 축삭 돌출 및 이상 분지를 특징으로 하는 축삭병증, 미세아교세포 활성화, 및 염증 반응 중 하나 이상을 억제하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0510] 본 개시내용은 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 투여하여 소틸린과 프로그래놀린, 본 개시내용의 뉴로트로핀 (예를 들어, 프로-뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, pro-NGF, pro-BDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등), 뉴로텐신, p75, 아밀로이드 전구체 단백질 (APP), 및 A 베타 펩티드 사이의 상호작용을 억제함으로써 신경염증, 짧은 축삭 돌출 및 이상 분지를 특징으로 하는 축삭병증, 미세아교세포 활성화, 및 염증 반응을 억제하고 상처 치유, 자가포식 및 응집 단백질 제거를 촉진하는 방법을 제공한다. 항-소틸린 항체는 *시험관내*에서 세포에 투여될 수 있다. 대안적으로, 항-소틸린 항체는 *생체내*에서 (예를 들어, 항체를 개체에 투여함으로써) 투여될 수 있다.

[0511] 특정 측면에서, 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상처 치유, 자가포식, 및 응집 단백질 제거 중 하나 이상을 촉진하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0512] 특정 측면에서, 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 관절염을 갖는 개체를 예방, 위험 감소, 또는 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0513] 본 개시내용은 또한, 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 그것이 필요한 개체에게 투여함으로써 하나 이상의 전-염증 매개체의 발현을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 전-염증 매개체는 IL-6, IL12p70, IL12p40, IL-1 β , TNF- α , CXCL1, CCL2, CCL3, CCL4, 및 CCL5로부터 선택된다.

[0514] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 2개 이상의 항-소틸린 항체를 포함하는 항-소틸린 항체를 포함한다.

[0515] *치매*

[0516] 치매는, 정상 노화로부터 기대될 수 있는 것을 넘어, 이전에 장애가 없는 사람에서 전반적인 인지 능력의 심각한 손실을 나타내는 비-특이적 증후군 (즉, 일련의 징후 및 증상)이다. 치매는 특유의 전반적인 뇌 손상의 결과로서 정적일 수 있다. 대안적으로, 치매는 진행성이므로 신체의 손상 또는 질환으로 인해 장기간 감퇴를 초래할 수 있다. 치매가 노인 집단에서 훨씬 더 흔하지만, 65세 이전에도 발생할 수 있다. 치매에 영향을 받는 인지 영역은, 비제한적으로, 기억, 주의 범위(attention span), 언어, 및 문제 해결을 포함한다. 일반적으로, 증상은 개체가 치매로 진단되기 이전 적어도 6개월 동안 나타나야 한다.

[0517] 치매의 예시적인 형태는, 비제한적으로, 전두측두엽 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 의미 치매(semantic dementia), 및 루이소체 치매를 포함한다.

[0518] 이론에 구속시키고자 하지 않으면서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 투여하여 치매를 예방, 위험 감소, 및/또는 치료할 수 있는 것으로 여겨진다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체를 투여하여 치매를 갖는 개체에서 하나

이상의 프로그래놀린 활성 (예를 들어, 뉴런에 대한 신경영양 및/또는 생존 활성, 및 항염증 활성을 유도할 수 있다.

[0519] 전두측두엽 치매

[0520] 전두측두엽 치매 (FTD)는 뇌의 전두엽의 진행성 악화에서 비롯하는 병태이다. 시간이 지남에 따라, 퇴행은 측두엽으로 진행될 수 있다. 유병률에서 알츠하이머병 (AD)에 버금가는, FTD는 초로기 치매 사례의 20%를 차지한다. FTD의 임상 특징은 기억력 결핍, 행동 비정상, 인격 변화, 및 언어 장애를 포함한다 (Cruts, M. & Van Broeckhoven, C., *Trends Genet.* 24:186-194 (2008); Neary, D., 등, *Neurology* 51:1546-1554 (1998); Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K. & Hodges, J. R., *Neurology* 58:1615-1621 (2002)).

[0521] FTD 사례의 상당 부분은 상염색체 우성 방식으로 유전되지만, 한 가족에서조차, 증상은 행동 장애가 있는 FTD로부터, 1차 진행성 실어증까지, 피질-기저 신경절 변성까지의 범위에 걸쳐있을 수 있다. 대부분의 신경퇴행성 질환처럼, FTD는 이환된 뇌에서 특정 단백질 응집물의 병리적 존재를 특징으로 할 수 있다. 역사적으로, FTD의 최초 설명은 신경섬유 엉킴 또는 픽(Pick) 마디에서 과인산화된 타우 단백질의 뉴런내 축적의 존재를 인식하였다. 미세소관 관련 단백질 타우에 대한 인과적 역할은 몇 개의 계열내 타우 단백질을 인코딩하는 유전자에서 돌연변이의 식별에 의해 뒷받침되었다 (Hutton, M., 등, *Nature* 393:702-705 (1998)). 그러나, 다수의 FTD 뇌는 과인산화된 타우의 축적을 나타내지 않지만 유비퀴틴 (Ub) 및 TAR DNA 결합 단백질 (TDP43)에 대한 면역반응성을 나타낸다 (Neumann, M., 등, *Arch. Neurol.* 64:1388-1394 (2007)). Ub 내포물 (FTD-U)을 갖는 FTD 사례의 대부분은 프로그래놀린 유전자에서 돌연변이를 보유하는 것으로 나타났다.

[0522] 프로그래놀린 돌연변이는 반가불충분성(haploinsufficiency)을 초래하고, 가족성 FTD 사례의 거의 50%에 존재하는 것으로 알려져 있어, 프로그래놀린 돌연변이는 FTD의 주요 유전적 기여자이다. 이론에 구속시키고자 하지 않으면서, 프로그래놀린 돌연변이의 기능-상실 이형접합성 특성은, 건강한 개체에서, 프로그래놀린 발현이 건강한 개인을 FTD의 발병으로부터 보호하는데 있어서 용량-의존적이고, 결정적인 역할을 한다는 것을 나타내는 것으로 여겨진다. 따라서, 소틸린과 프로그래놀린 사이의 상호작용을 억제함으로써 프로그래놀린의 수준을 증가시켜 FTD를 예방, 위험 감소, 및/또는 치료할 수 있다.

[0523] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 투여하여 FTD를 예방, 위험 감소, 및/또는 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체를 투여하여 FTD를 갖는 개체에서 하나 이상의 소틸린 활성을 조절할 수 있다.

[0524] 알츠하이머병

[0525] 알츠하이머병 (AD)은 치매의 가장 흔한 형태이다. 질환에 대한 치료법은 없으며, 진행될수록 악화되어 결국에는 사망으로 이어진다. 대부분, AD는 65세 넘는 사람에서 진단된다. 그러나, 유병률이 낮은 초기-발병 알츠하이머병이 훨씬 일찍 발생할 수 있다.

[0526] 알츠하이머병의 흔한 증상은 행동 증상, 예컨대 최근 사건 기억의 어려움; 인지 증상, 혼란, 과민성 및 공격성, 감정 기복, 언어 장애, 및 장기 기억 상실을 포함한다. 질환이 진행됨에 따라 신체 기능이 상실되고, 궁극적으로 사망에 이르게 된다. 알츠하이머병은 완전히 명백해지기 전에 알려지지 않은 다양한 시간 동안 발생하며, 수년간 진단되지 않은 상태로 진행될 수 있다.

[0527] 소틸린은 아밀로이드 전구체 단백질 (APP) 및 APP 처리 효소 BACE1에 결합하는 것으로 나타났다. 이론에 구속시키고자 하지 않으면서, 이러한 상호작용은 알츠하이머병과 관련이 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 그리고 이론에 구속시키고자 하지 않으면서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 그와 같은 상호작용을 억제하고 그것이 필요한 개체에서 알츠하이머병을 예방, 위험 감소, 또는 치료하기 위해 사용될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0528] 일부 구현예에서, 그리고 이론에 구속시키고자 하지 않으면서, 소틸린과 본 개시내용의 뉴로트로핀 (예를 들어, 프로-뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, pro-NGF, pro-BDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등), p75, 아밀로이드 전구체 단백질 (APP), 및/또는 A 베타 펩티드 사이의 상호작용을 억제하거나, 또는 소틸린의 하나 이상의 활성을 억제하는 본 개시내용의 항-소틸린 항체가 그것이 필요한 개체에서 알츠하이머병을 예방, 위험 감소, 또는 치료하는데 사용될 수 있다고 여겨진다.

[0529] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 투여하여 알츠하이머병을 예방, 위험 감소, 및/또는 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체를 투여하여 알츠하이머병을 갖는 개체에서 하나 이상의 소틸린 활성을 조절할 수 있다.

- [0530] 혈관성 치매
- [0531] 혈관성 치매 (VaD)는 뇌혈관 질환 (뇌 내의 혈관 질환)으로 인한 것으로 여겨지는 기억 및 기타 인지 기능의 미묘한 점진적인 악화이다. 뇌혈관 질환은 뇌 (대뇌)의 혈관 (혈관계)의 점진적인 변화이다. 연령과 관련된 가장 일반적인 혈관 변화는 혈관벽에 콜레스테롤 및 기타 물질의 축적이다. 이로 인해 벽이 두꺼워지고 경화될 뿐만 아니라 혈관이 좁아져 영향을 받는 동맥에 의해 공급되는 뇌 영역으로의 혈류가 감소되거나 심지어 완전히 중단될 수 있다. 혈관성 치매 환자는 종종 알츠하이머병 (AD) 환자와 유사한 증상을 나타낸다. 그러나, 뇌의 관련 변화는 AD 병리로 인한 것이 아니라 결국 치매를 초래하는, 뇌에서 만성적으로 감소된 혈류로 인한 것이다. VaD는 노인에서 가장 흔한 치매 유형 중 하나로 간주된다. VaD의 증상에는 기억 장애, 체체화 및 복잡한 문제 해결의 어려움, 느린 생각, 주의산만 또는 "건망증(absent mindedness)", 기억에서 단어를 검색하는데 어려움, 기분 또는 행동의 변화 예컨대 우울증, 과민성, 또는 무관심, 및 환각 또는 망상이 포함된다.
- [0532] 이론에 구속시키고자 하지 않으면서, 소틸린의 하나 이상의 활성화, 또는 소틸린과 프로그래놀린, 본 개시내용의 뉴로트로핀 (예를 들어, 프로-뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, pro-NGF, pro-BDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등), 뉴로텐신, 지질단백질 리파제, 아포지질단백질 AV, 및/또는 수용체-관련 단백질 사이의 하나 이상의 상호작용이 혈관성 치매와 관련 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 그리고 이론에 구속시키고자 하지 않으면서, 소틸린과 본 개시내용의 뉴로트로핀 (예를 들어, 프로-뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, pro-NGF, pro-BDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등), 뉴로텐신, p75, 소틸린 프로펩티드 (Sort-pro), 아밀로이드 전구체 단백질 (APP), A 베타 펩티드, 지질단백질 리파제 (LpL), 아포지질단백질 AV (APOA5), 아포지질단백질 E (APOE), 및/또는 수용체 관련 단백질 (RAP) 사이의 상호작용을 억제하거나; 또는 소틸린의 하나 이상의 활성을 억제하는 본 개시내용의 항-소틸린 항체가 그것이 필요한 개체에서 혈관성 치매를 예방, 위험 감소, 또는 치료하는데 사용될 수 있다고 여겨진다.
- [0533] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 투여하여 VaD를 예방, 위험 감소, 및/또는 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체를 투여하여 VaD를 갖는 개체에서 하나 이상의 소틸린 활성을 조절할 수 있다.
- [0534] 발작, 망막 이영양증, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 및 장기간 우울증
- [0535] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 망막 이영양증은 망막의 퇴행을 수반하는 임의의 질환 또는 상태를 지칭한다. 그와 같은 질환 또는 상태는 시력 상실 또는 완전한 실명으로 이어질 수 있다.
- [0536] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 발작은 또한, 간질 발작을 포함하며, 뇌에서 비정상적인 과도한 또는 동기적인 신경 활동의 일시적 증상을 나타낸다. 표면상의 효과는 거친 스래싱 움직임(wild thrashing movement)처럼 극심하거나 잠깐의 인식 상실처럼 경미할 수 있다. 발작은 정신 상태, 긴장성 또는 간헐적 움직임, 경련, 및 기타 다양한 정신 증상의 변화로 나타날 수 있다.
- [0537] 외상성 뇌손상 (TBI)은 또한, 두개내 손상으로도 알려져 있을 수 있다. 외상성 뇌손상은 외력이 뇌에 외상을 입힐 때 발생한다. 외상성 뇌손상은 중증도, 기전 (폐쇄 또는 관통 두부 손상), 또는 기타 특징 (예를 들어, 특정 위치 또는 광범위한 영역에서 발생)에 따라 분류될 수 있다.
- [0538] 척수 손상 (SCI)은 질환 대신 외상에 의해 야기된 임의의 척수 손상을 포함한다. 척수와 신경 뿌리가 손상된 부위에 따라, 통증에서 마비, 실금에 이르기까지 증상이 크게 달라질 수 있다. 척수 손상은 다양한 수준의 "불완전"으로 설명되는데, 이는 환자에게 영향을 미치지 않는 것부터 완전한 기능 상실을 의미하는 "완전한" 손상까지 다양할 수 있다.
- [0539] 장기간 우울증 (LTD)은 긴 패턴화된 자극 후 수 시간 또는 그 이상 지속되는 뉴런 시냅스의 효능의 활성화-의존적 감소이다. 장기간 우울증은 뇌 영역과 발달 진행에 따라 다양한 메커니즘으로 중추신경계의 많은 영역에서 발생할 수 있다. 장기간 우울증은 해마, 소뇌, 및 다양한 신경전달물질을 방출하는 상이한 유형의 뉴런에서 발생할 수 있다. 이론에 구속시키고자 하지 않으면서, 장기간 우울증은 신경퇴행, 치매, 및 알츠하이머병과 관련이 있을 수 있다고 여겨진다.
- [0540] 프로-뉴로트로핀 (예를 들어, 프로- 뉴로트로핀-4/5, 뉴로트로핀-4/5, pro-NGF, pro-BDNF, 등)은 발작, 망막 이영양증, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 및 장기간 우울증에서 역할을 하는 것으로 나타났다.
- [0541] 따라서, 그리고 이론에 구속시키고자 하지 않으면서, 소틸린과 본 개시내용의 뉴로트로핀 (예를 들어, 프로-뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, pro-NGF, pro-BDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등) 사이의 상호작용을 억제하거나; 또는 소틸린의 하나 이상의 활성을 억제하는 본 개시내용의 항-소틸

린 항체는 그것이 필요한 개체에서 발작, 망막 이영양증, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 및/또는 장기간 우울증을 예방, 위험 감소, 또는 치료하는데 사용될 수 있다고 여겨진다.

[0542] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 투여하여 발작, 망막 이영양증, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 및/또는 장기간 우울증을 예방, 위험 감소, 또는 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체를 투여하여 발작, 망막 이영양증, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 및/또는 장기간 우울증을 갖는 개체에서 하나 이상의 소틸린 활성을 조절할 수 있다.

[0543] *죽상경화성 혈관 질환*

[0544] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "죽상경화성 혈관 질환", "ASVD" 및 "죽상동맥경화증"은 상호교환적으로 사용되며, 콜레스테롤, 지질, 및 트리글리세리드와 같은 지방 물질이 축적되어 동맥 벽이 두꺼워지는 임의의 상태를 나타낸다. 죽상경화성 혈관 질환은, 비제한적으로, 혈전증, 뇌졸중, 허혈, 경색, 관상동맥혈전증, 심근경색증 (예를 들어, 심장 마비), 및 파행을 포함하는, 임의의 ASVD-관련 상태, 장애, 또는 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0545] 본 명세서에 개시된 바와 같이, 본 개시내용의 소틸린 단백질은 지질-관련 단백질, 예컨대 수용체 관련 단백질, 지질단백질 리파제 및 아포지질단백질(apolipoprotein) APOA5 및 APOE를 결합시킴으로써 지질 조절에 관여한다.

[0546] 따라서, 그리고 이론에 구속시키고자 하지 않으면서, 소틸린과 지질단백질 리파제 (LpL), 아포지질단백질 AV (APOA5), 아포지질단백질 E (APOE), 및/또는 수용체 관련 단백질 (RAP) 사이의 상호작용을 억제하거나; 또는 소틸린의 하나 이상의 활성을 억제하는 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 그것이 필요한 개체에서 하나 이상의 죽상경화성 혈관 질환을 예방, 위험 감소, 또는 치료하는데 사용될 수 있다고 여겨진다.

[0547] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 투여하여 죽상경화성 혈관 질환을 예방, 위험 감소, 또는 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체를 투여하여 죽상경화성 혈관 질환을 갖는 개체에서 하나 이상의 소틸린 활성을 조절할 수 있다.

[0548] *바람직하지 않은 노화 증상*

[0549] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 바람직하지 않은 노화 증상은, 비제한적으로, 기억 상실, 행동 변화, 치매, 알츠하이머병, 망막 변성, 죽상경화성 혈관 질환, 청력 상실, 및 세포 파괴를 포함한다.

[0550] 일부 구현예에서, 그리고 이론에 구속시키고자 하지 않으면서, 소틸린과 프로그래놀린, 본 개시내용의 뉴로트로핀 (예를 들어, 프로-뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, pro-NGF, pro-BDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등), 뉴로텐신, p75, 지질단백질 리파제 (LpL), 아포지질단백질 AV (APOA5), 및/또는 수용체 관련 단백질 (RAP) 사이의 상호작용을 억제하거나; 또는 소틸린의 하나 이상의 활성을 억제하는 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 하나 이상의 바람직하지 않은 노화 증상을 예방, 위험 감소, 또는 치료하는데 사용될 수 있다고 여겨진다.

[0551] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 투여하여 하나 이상의 바람직하지 않은 노화 증상을 예방, 위험 감소, 및/또는 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체를 투여하여 하나 이상의 바람직하지 않은 노화 증상을 갖는 개체에서 하나 이상의 소틸린 활성을 조절할 수 있다.

[0552] *근위축성 측색경화증 (ALS)*

[0553] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 근위축성 측색경화증 (ALS) 또는 운동 뉴런 질환 또는 루게릭병은 상호교환적으로 사용되며, 급속하게 진행되는 약화, 근육 위축 및 근섬유다발수축, 근육 경직, 말하기 어려움 (마비말장애), 삼키기 어려움 (연하곤란), 및 호흡 곤란 (호흡장애)을 특징으로 하는 다양한 병인을 갖는 쇠약성 질환을 지칭한다.

[0554] GRN 유전자에서 이형접합성 기능-상실 돌연변이로 인한 PGRN 반가불충분성은 CSF PGRN 수준의 감소를 초래하고, TDP-43 병리학을 갖는 전두측두엽 치매 (FTD)의 발생 원인이다 (Sleegers 등, (2009) Ann Neurol 65:603; Smith 등, (2012) Am J Hum Genet 90:1102). TDP-43은 또한, ALS에서 주요 병리학적 단백질로 식별되어 ALS와 FTD 사이의 유사성을 시사한다.

[0555] 예를 들어, 산발성 및 가족성 ALS 환자에서 TDP-43에서 20개가 넘는 우세한 돌연변이가 식별되었으며 (Lagier-Tourenne 등, (2009) Cell 136:1001), ALS 사례의 대략 95%에서 TDP-43 양성 응집물이 발견된다 (Prasad 등,

(2019) Front Mol Neurosci 12:25). 또한 MOBP, C9ORF72, MOBKL2B, NSF 및 FUS와 같은 ALS 위험 유전자도 FTD를 유발할 수 있다 (Karch 등, (2018) JAMA Neurol 75:860). 또한, PGRN 및 C9ORF72 돌연변이 둘 다 FTD 및 ALS의 또 다른 일반적인 병리인 것으로 보이는 비정상적인 미세아교세포 활성화와 관련이 있다 (Haukedal 등, (2019) J Mol Biol 431:1818). 다른 증거는 또한, ALS와 FTD가 유전적, 신경병리학적, 임상적 특징이 중첩되는 조건과 밀접한 관련이 있음을 시사한다 (Weishaupt 등, (2016) Trends Mol Med 22:769; McCauley 등, (2018) Acta Neuropathol 137:715). 종합하면, 이들 결과는 두 질환이 공유 치료로부터 이익을 얻을 수 있고 PGRN 유전적 변이성이 ALS 과정의 조절제로서 작용한다는 것을 시사한다.

[0556] 일부 구현예에서, 그리고 이론에 구속시키고자 하지 않으면서, 소틸린과 프로그래놀린, 본 개시내용의 뉴로트로핀 (예를 들어, 프로-뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, pro-NGF, pro-BDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등), 뉴로텐신, p75, 지질단백질 리파제 (LpL), 아포지질단백질 AV (APOA5), 및/또는 수용체 관련 단백질 (RAP) 사이의 상호작용을 억제하거나; 또는 소틸린의 하나 이상의 활성을 억제하는 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 ALS의 바람직하지 않은 하나 이상의 증상을 예방 또는 치료하는데 사용될 수 있다고 여겨진다.

[0557] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 투여하여 ALS를 예방, 위험 감소, 및/또는 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체를 투여하여 ALS를 갖는 개체에서 하나 이상의 소틸린 활성을 조절할 수 있다.

[0558] 우울증

[0559] 명세서에 사용된 바와 같이, 우울증 또는 주요 우울 장애 (MDD), 임상 우울증, 주우울증, 단극성 우울증, 단극성 장애, 재발성 우울증 또는 기분부전장애는 상호교환적으로 사용되며, 낮은 자존감 및 일반적으로 즐거운 활동에 대한 관심 또는 즐거움 상실이 동반되는 모든 것을 포함하는 낮은 기분(all-encompassing low mood)의 에피소드로 특징으로 하는 정신 장애를 나타낸다.

[0560] 따라서, 그리고 이론에 구속시키고자 하지 않으면서, 소틸린과 프로그래놀린, 본 개시내용의 뉴로트로핀 (예를 들어, 프로-뉴로트로핀, 프로-뉴로트로핀-3, 프로-뉴로트로핀-4/5, pro-NGF, pro-BDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4/5, NGF, BDNF, 등), 뉴로텐신, p75, 지질단백질 리파제 (LpL), 아포지질단백질 AV (APOA5), 및/또는 수용체 관련 단백질 (RAP) 사이의 상호작용을 억제하거나; 또는 소틸린의 하나 이상의 활성을 억제하는 본 개시내용의 항-소틸린 항체는 우울증의 바람직하지 않은 하나 이상의 증상을 예방 또는 치료하는데 사용될 수 있다고 여겨진다.

[0561] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 투여하여 우울증을 예방, 위험 감소, 및/또는 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체를 투여하여 우울증을 갖는 개체에서 하나 이상의 소틸린 활성을 조절할 수 있다.

[0562] 파킨슨병

[0563] 특발성 또는 원발성 파킨슨증, 운동기능감퇴 경직 증후군 (hypokinetic rigid syndrome; HRS), 또는 진전 마비로 지칭될 수 있는 파킨슨병은 운동 신경 조절에 영향을 미치는 신경퇴행성 뇌 장애이다. 뇌에서 도파민-생성 세포의 점진적인 사멸은 파킨슨병의 주요 증상으로 이어진다. 대부분, 파킨슨병은 50세 이상의 사람들에서 진단된다. 파킨슨병은 대부분의 사람들에게 특발성 (원인 불명)이다. 그러나, 유전적 요인도 질환에 역할을 한다.

[0564] 파킨슨병의 증상은, 비제한적으로, 손, 팔, 다리, 턱 및 얼굴의 떨림, 팔다리 및 몸통의 근육 경직, 운동 둔화 (운동완서), 자세 불안정, 보행 장애, 신경정신의학적 문제, 언어 또는 행동 변화, 우울증, 불안, 통증, 정신병, 치매, 환각, 및 수면 문제를 포함한다.

[0565] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 투여하여 파킨슨병을 예방, 위험 감소, 및/또는 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체를 투여하여 파킨슨병을 갖는 개체에서 하나 이상의 프로그래놀린 활성을 유도할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체를 투여하여 파킨슨병을 갖는 개체에서 하나 이상의 소틸린 활성을 조절할 수 있다.

[0566] 헌팅턴병

[0567] 헌팅턴병 (HD)은 헌팅턴 유전자 (HTT)에서 상염색체 우성 돌연변이에 의해 야기된 유전성 신경퇴행성 질환이다. 헌팅턴 유전자 내에서 사이토카인-아데닌-구아닌 (CAG) 트리플렛 반복체의 확장은 상기 유전자로 인코딩된 돌연변이 형태의 헌팅턴 단백질 (Htt)의 생성을 초래한다. 이 돌연변이 헌팅턴 단백질 (mHtt)은 독성이 있으며 뉴런 사멸에 기여한다. 헌팅턴병의 증상은 35세에서 44세 사이에 가장 흔하게 나타나지만, 어떤 나이에든 나타날 수

있다.

[0568] 헌팅틴병의 증상은, 비제한적으로, 운동 제어 문제, 격동(jerky), 무작위 움직임 (무도증), 비정상적인 안구 운동, 균형 장애, 발작, 저작 곤란, 삼키기 어려움, 인지 문제, 언어 변경(altered speech), 기억 결함, 사고 어려움, 불면증, 피로, 치매, 성격 변화, 우울증, 불안, 및 강박 행동을 포함한다.

[0569] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 투여하여 헌팅틴병을 예방, 위험 감소, 및/또는 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체를 투여하여 헌팅틴병을 갖는 개체에서 하나 이상의 프로그래블린 활성을 유도할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체를 투여하여 헌팅틴병을 갖는 개체에서 하나 이상의 소틸린 활성을 조절할 수 있다.

[0570] *타우병증 질환*

[0571] 타우병증 질환, 또는 타우병증은 뇌 내의 미세소관-관련 단백질 타우의 응집에 의해 야기된 신경퇴행성 질환의 부류이다. 알츠하이머병 (AD)은 가장 널리-공인된 타우병증 질환이고, 불용성 신경섬유 엉킴 (NFT)의 형태로 뉴런 내에 타우 단백질의 축적을 포함한다. 다른 타우병증 질환 및 장애는 하기를 포함한다: 진행성 핵상 마비, 권투선수 치매 (크로믹 외상성 뇌병증(chronic traumatic encephalopathy)), 염색체 17에 연결된 전두측두엽 치매 및 파킨슨증, 라이티코-보디그 질환(Lytico-Bodig disease) (광의 파킨슨-치매 복합증), 엉킴-우세한 치매, 신경절교종 및 신경절세포종, 수막혈관증, 아급성 경화 범뇌염, 납 독성뇌증, 결절성 경화증, 할러포르텐-스파츠병, 지질갈색소증, 피크병, 피질기저 퇴행, 은친화성 입자 질환 (AGD), 헌팅틴병, 및 전측두엽 변성.

[0572] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 투여하여 타우병증 질환을 예방, 위험 감소, 및/또는 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체를 투여하여 타우병증 질환을 갖는 개체에서 하나 이상의 프로그래블린 활성을 유도할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체를 투여하여 타우병증 질환을 갖는 개체에서 하나 이상의 소틸린 활성을 조절할 수 있다.

[0573] *다발성 경화증*

[0574] 다발성 경화증 (MS)은 또한, 파종성 경화증 또는 파종성 뇌척수염으로 지칭될 수 있다. MS는 뇌 및 척수의 축삭 돌기 주변의 지방 수초가 손상되어, 탈수초화 및 흉터 뿐만 아니라 광범위한 징후 및 증상을 유발하는 염증성 질환이다.

[0575] MS의 증상은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 감각의 변화, 예컨대 감수성 또는 따끔거림의 상실; 얼얼함 또는 저림, 예컨대 감각저하 및 지각이상증; 근육 약화; 간헐성경련; 근경련; 이동 어려움; 협응 및 균형의 어려움, 예컨대 운동실조; 언어 문제, 예컨대 구음장애, 또는 삼키기 문제, 예컨대 연하곤란; 시각적 문제, 예컨대 안구 진탕, 안내섬광을 포함하는 시신경염, 및 복시; 피로; 급성 또는 만성 통증; 및 방광 및 장 곤란; 다양한 정도의 인지 손상; 우울증 또는 불안정한 기분의 정서적 증상; 보통 주위 온도보다 더 높은 주위 온도에 노출로 인한 현존하는 증상의 악화인, 우토프 현상(Uthoff's phenomenon); 및 목을 구부릴 때 등을 타고 아래로 움직이는 전기 감각인, 레미떼 징후(Lhermitte's sign).

[0576] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 투여하여 다발성 경화증을 예방, 위험 감소, 및/또는 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체를 투여하여 다발성 경화증을 갖는 개체에서 하나 이상의 프로그래블린 활성을 유도할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체를 투여하여 다발성 경화증을 갖는 개체에서 하나 이상의 소틸린 활성을 조절할 수 있다.

[0577] *녹내장 및 황반 변성*

[0578] 녹내장은 시력 상실 및 실명을 초래하는 시신경 손상을 특징으로 하는 질환 군을 비제한적으로 기술한다. 녹내장은 일반적으로 각막 아래의 전방 챔버에서 증가된 유체 압력 (= 안압)에 의해 야기된다. 녹내장은 시력에 중요한 망막 신경절 세포의 연속적인 손실을 초래한다. 연령-관련 황반 변성은 보통 노인들에게 영향을 미치며 주로 중심 시야인 황반의 시력 상실을 유발한다. 황반 변성은, 비제한적으로, 드루젠(drusen), 색소 변화, 왜곡된 시력(distorted vision), 눈의 출혈, 위축, 시력 감소, 흐린 시력, 중심 암점(central scotomas), 색각 감소 및 대비 민감도 감소를 유발한다.

[0579] 이론에 구속시키고자 하지 않으면서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 투여하여 녹내장 및 황반 변성을 예방, 위험 감소, 및/또는 치료할 수 있는 것으로 여겨진다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체를 투여하여 녹내장 또는 황반 변성을 갖는 개체에서 하나 이상의 프로그래블린 활성을 유도할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소틸린

항체를 투여하여 녹내장 또는 황반 변성을 갖는 개체에서 하나 이상의 소틸린 활성을 조절할 수 있다.

[0580] 퇴행성 디스크 질환 (DDD)

[0581] 퇴행성 디스크 질환 (DDD)은, 비제한적으로, 추간관 (IVD)이 광범위한 형태학적 및 생체역학적 변화를 겪고, 일반적으로 요통 환자에서 임상적으로 나타나는 질환 그룹을 기술한다. 퇴행성 디스크는 전형적으로 퇴행성 섬유연골 및 수복을 암시하는 연골세포의 클러스터를 나타낸다. 염증은 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. DDD에서 병리학적 소견은 척추의 돌출, 척추분리증 및/또는 아탈구 (척추전방전위증(spondylolisthesis)) 및 척추 협착증을 포함한다.

[0582] 이론에 구속시키고자 하지 않으면서, 본 개시내용의 항-소틸린 항체를 투여하여 DDD를 예방, 위험 감소, 및/또는 치료할 수 있는 것으로 여겨진다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체를 투여하여 DDD를 갖는 개체에서 하나 이상의 프로그래블린 활성을 유도할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-소틸린 항체를 투여하여 DDD를 갖는 개체에서 하나 이상의 소틸린 활성을 조절할 수 있다.

[0583] 통증

[0584] 통증은, 비제한적으로, 신경 손상, 예를 들어, 외상 또는 질환으로 인한 신경병성 통증을 기술한다. 그와 같은 손상은 말초 신경 및/또는 척수 손상을 포함할 수 있다. 소틸린 길항제는 신경병성 통증을 완화시키는 것으로 나타났다. (Richner M 등 (2019) *Sci. Adv.* 5: eaav9946.)

[0585] 키트/제조 물품

[0586] 본원에 기재된 항-소틸린 항체를 포함하는 제조 물품 (예를 들어, 키트)이 본 명세서에 제공된다. 제조 물품은 본 명세서에 기재된 항체를 포함하는 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 용기는, 비제한적으로, 바이알, 보틀, 병, 가요성 포장재 (예를 들어, 밀봉된 마일라 또는 비닐 봉투) 등을 포함하는 임의의 적합한 포장제일 수 있다. 용기는 단위 용량, 벌크 패키지 (예를 들어, 다중-용량 패키지) 또는 하위-단위 용량일 수 있다.

[0587] 일부 구현예에서, 키트는 제2 제제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 제2 제제는, 비제한적으로, 예컨대 주사용 정균적 멸균수 (bacteriostatic water for injection; BWFI), 포스페이트-완충 식염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 약제학적으로-허용가능한 완충제 또는 희석제이다. 일부 구현예에서, 상기 제2 제제는 약제학적 활성제이다.

[0588] 제조 물품 중 어느 것의 일부 구현예에서, 제조 물품은 본 개시내용의 방법에 따라 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 설명서는 일반적으로 의도된 치료를 위한 복용량, 투여 스케줄, 및 투여 경로에 관한 정보를 포함한다. 일부 구현예에서, 이러한 설명서는 본 개시내용의 임의의 방법에 따라서 하기로부터 선택된 질환, 장애, 또는 손상을 갖는 개체를 예방, 위험 감소, 또는 치료하기 위해 본 개시내용의 단리된 항체 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 항-소틸린 항체)를 투여하는 것에 관한 설명을 포함한다: 치매, 전두측두엽 치매, 알츠하이머병, 고서병(gauche's disease), 혈관성 치매, 발작, 망막 이영양증, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 측상경화성 혈관 질환, 바람직하지 않은 정상적 노화 증상, 근위축성 측색경화증 (ALS), 장기간 우울증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 다발성 경화증, 연령 관련 황반변성, 녹내장, 퇴행성 디스크 질환 (DDD), 크로이츠펔트-야콥병, 정상압 수두증, 나수-하코라병(Nasu-Hakola disease), 뇌졸중, 급성 외상, 만성 외상, 낭창, 급성 및 만성 대장염, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 말라리아, 본태 떨림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 혼합형 치매, 루이소체 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레거 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화 질환, 색소성 망막염, 망막 변성, 기도 감염, 폐혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 및 상처 치유. 일부 구현예에서, 상기 질환, 장애, 또는 손상은 전두측두엽 치매이다. 일부 구현예에서, 상기 설명서는 항-소틸린 항체 및 제2 제제 (예를 들어, 제2 약제학적 활성제)의 사용을 위한 설명서를 포함한다.

[0589] 진단 용도

[0590] 본 개시내용의 단리된 항체 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 항-소틸린 항체)는 또한, 진단적 유용성을 갖는다. 따라서 본 개시내용은 개체 또는 개체로부터 유래된 조직 샘플에서 소틸린 단백질의 검출과 같은 진단 목적을 위해 본 개시내용의 항체 또는 이의 기능적 단편을 사용하는 방법을 제공한다.

[0591] 일부 구현예에서, 상기 개체는 인간이다. 일부 구현예에서, 상기 개체는 본 개시내용의 질환, 장애, 또는 손상을 겪고 있거나 발병 위험이 있는 인간 환자이다. 일부 구현예에서, 진단 방법은 생검 표본, 조직, 또는 세포와 같은 생물학적 샘플에서 소틸린 단백질을 검출하는 것을 포함한다. 본 명세서에 기재된 항-소틸린 항체는 생물

학적 샘플과 접촉되며 항원-결합된 항체가 검출된다. 예를 들어, 질환 관련 세포를 검출 및/또는 정량화하기 위해 생검 표본을 본 명세서에 기재된 항-소틸린 항체로 염색할 수 있다. 검출 방법은 항원-결합된 항체의 정량화를 수반할 수 있다. 생물학적 샘플에서 항체 검출은 면역형광 현미경법, 면역세포화학, 면역조직화학, ELISA, FACS 분석, 면역침강법, 또는 마이크로-양전자 방출 단층촬영을 포함하여, 당해 분야에 공지된 임의의 방법으로 발생할 수 있다. 특정 구현예에서, 항체는, 예를 들어, ^{18}F 로 방사성표지되고, 이어서 마이크로-양전자 방출 단층촬영 분석을 사용하여 검출된다. 항체-결합은 또한, 양전자 방출 단층촬영 (PET), X-선 컴퓨터 단층촬영, 단일광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT), 컴퓨터 단층촬영 (CT), 및 컴퓨터 축 단층촬영 (computed axial tomography; CAT)과 같은 비침습적 기술에 의해 환자에서 정량화될 수 있다.

[0592] 다른 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항체 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 항-소틸린 항체)는, 예를 들어, 전임상 질환 모델 (예를 들어, 비인간 질환 모델)로부터 취한 뇌 표본에서 미세아교세포를 검출 및/또는 정량화하기 위해 사용될 수 있다. 이와 같이, 본 개시내용의 단리된 항체 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 항-소틸린 항체)는 대조군과 비교하여 신경계 질환 또는 손상 예컨대 전두측두엽 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 발작, 망막 이영양증, 죽상경화성 혈관 질환, 나수-하코라병, 또는 다발성 경화증에 대한 모델에서의 치료 후 치료 반응을 평가하는데 유용할 수 있다.

[0593] 본 개시내용은 하기 실시예를 참조하여 보다 완전하게 이해될 것이다. 그러나, 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본 개시내용 전체에 걸친 모든 인용은 명백히 참고로 본원에 포함된다.

[0594] 실시예

[0595] 실시예 1-3은 항-인간 소틸린 항체, S-60의 친화성-성숙된 변이체의 생성, 및 SORT1에 대한 그것의 결합 친화도 뿐만 아니라 SORT1 발현의 하향조절, PGRN 분비 증가 및 PGRN-SORT1 결합 차단에서의 그것의 생물학적 활성과 관련하여 이들 변이체의 특성을 기술한다. 놀랍게도, 개선된 생물학적 활성이 친화도 증가와 반드시 관련이 있는 것은 아니라는 것이 밝혀졌다.

[0596] 실시예 1: S-60 변이체의 생성 및 SORT1 결합 친화도의 측정

[0597] 하기 실시예의 목적은 항-인간 소틸린 항체, S-60의 친화성-성숙된 변이체를 생성하고, 친화성-성숙된 항체의 인간 소틸린 (SORT1)에 대한 결합을 특성화하는 것이었다.

[0598] S-60 친화성 성숙된 변이체

[0599] 인간 소틸린 (SORT1)에 대한 친화성-성숙된 항체를 생성하고, SORT1에 대한 이의 결합을 측정하였다. 항-SORT1 항체, S-60, 뿐만 아니라 S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, 및 S-60-9는 W02016164637에 기재되었다. W02016164637에서 S-60-9 및 S60에 대한 V_H 및 V_L 서열은 동일하며, S-60은 본 명세서에서 항체를 지칭하는데 사용될 것이다. W02016164637에서 S-60-5, S-60-6, 및 S-60-7에 대한 V_H and V_L 서열은 동일하며, S-60-7은 본 명세서에서 항체를 지칭하는데 사용될 것이다. S-60은 SORT1 수준의 강력한 하향조절제 및 SORT1과 PGRN 사이의 강력한 결합 차단제인 것으로 밝혀졌다 (참고, 예를 들어, W02016164637에서 표 8-10 및 도 6a 및 10d). 따라서, 추가의 친화성 성숙을 위해 S-60을 선택하였다.

[0600] 항-SORT1 변이체 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15, S-60-16, S-60-18, S-60-19, 및 S-60-24를 하기 기재된 바와 같이 생성하였다.

[0601] S-60 친화성 성숙된 변이체의 제조

[0602] 항-SORT1 항체 S-60은 친화성-성숙되었다. 간략하게, 다양한 항체 라이브러리는 각각의 출발 모 항체에 대해 효모에서 생성되었다. 친화성 성숙의 1차 라운드에서의 다양성은 모 중쇄 HVR-H3 및 경쇄 (LC)를 중쇄 (HC)의 HVR-H1 및 HVR-H2 영역의 기존 유전적 다양성과 조합하기 위해 표준 분자 클로닝 기술을 사용함으로써 생성되었다 ("H1/H2" 최적화로 지칭됨). 친화성 성숙의 제2 라운드에서는, 특히 HVR-H3에 중점을 둔 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L) 서열 둘 모두가 최적화되었다.

[0603] 라이브러리를 스크리닝하는데 사용된 선택 압력은 인간 SORT1 항원 평형 적정, 모 항체 Fab 경쟁 동역학, 및 다 특이성 시약 탈선택의 사용을 포함하였다. 이어서 표준 기술을 사용하는 FACS 유세포 분석법을 사용하여 항체를 시각화하고 선별하였다 (참고, 예를 들어, Chao 등 *Nature Protocols*, 2006). 이후 원하는 모집단을 추가 선별 라운드로 이월하였다.

[0604] 친화성-성숙된 항-SORT1 항체를 하기와 같이 정제하였다: 클론을 포화 상태로 성장시킨 다음, 진탕시키면서 30℃에서 48시간 동안 유도시켰다. 유도 후, 효모 세포를 펠렛화하고 정제를 위해 상청액을 수거하였다. 단백질을 A 컬럼을 사용하여 면역글로불린을 정제하고 아세트산, pH 2.0으로 용리시켰다. 파파인 분해에 의해 Fab 단편이 생성되었고, CaptureSelect IgG-CH1 친화성 매트릭스 (LifeTechnologies) 상에서 정제되었다.

[0605] SORT1에 대한 결합 친화도 측정

[0606] 항-SORT1 항체 S-60 및 이의 친화성-성숙된 변이체를 SORT1 결합 검정에서 시험하고 비교하였다. 결합 검정을 위해, 인간 SORT1을 발현시키는 안정한 HEK293T 세포를 트립신화에 의해 수거하고, PBS로 세정하고, 계수하고 1×10^5 세포/웰로 96-웰 u-바닥 플레이트 상에 플레이팅하였다. 플레이트를 1,400 rpm에서 3분 동안 회전시키고 1차 항-SORT1 또는 대조군 항체를 FACS 완충액 (PBS + 2 FBS)에 첨가하고 얼음에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서 세포를 이전과 같이 원심분리하고 FACS 완충제로 3회 세정하였다. 이어서, 세포를 얼음에서 30분 동안 FACS 완충제 중에서 항-인간 APC 접합된 2차 항체 (BD Biosciences)와 인큐베이션하였다. 세포를 다시 FACS 완충제로 3회 세정하고, BD FACS Canto 또는 Intellicyt 유세포 측정기에서 분석하였다. 결합은 GFP 양성 세포 집단의 PE 채널에서 중간 형광 강도 (MFI)로서 측정되었다.

[0607] 결과

[0608] SORT1에 대한 항-SORT1 항체의 결합 친화도는 하기 표 1에 제시되어 있다. 모든 항체는 huIgG1 골격에서 시험하였다.

표 1: SORT1에 대한 결합 친화도.

항체 ID	K _D (M)	S-60으로부터의 배수 변화
S-60	1.15E-09*	
S-60-1	7.221E-09	0.16
S-60-2	1.101E-08	0.10
S-60-3	8.56E-10*	1.34
S-60-4	6.34E-10	1.81
S-60-7	7.87E-10	1.46
S-60-8	4.68E-10	2.46
S-60-10	6.5E-10	1.77
S-60-11	6.5E-10	1.77
S-60-12	8.9E-10	1.29
S-60-13	7.5E-10	1.53
S-60-14	1.05E-09	1.10
S-60-15	5.60E-10	2.05
S-60-16	7.80E-10	1.47
S-60-18	1.63E-09	0.71
S-60-19	8.00E-10	1.44
S-60-24	7.55E-10*	1.52

*참고: K_D 값은 두 실험의 평균을 나타낸다.

[0609]

[0610] 항-SORT1 항체 S-60-3, S-60-4, S-60-7, S-60-8, S-60-10, S-60-11, S-60-13, S-60-15, S-60-16, S-60-19, 및 S-60-24는 S-60과 비교하여 SORT1에 대한 결합에 대해 현저히 개선된 친화도를 나타냈다. 특히, S-60-8 및 S-60-15는 모 항체, S-60의 결합 친화도에 비해, 각각 2.46- 및 2.05-증가된 배수 변화를 갖는, 시험된 변이체의 SORT1에 대한 가장 높은 결합 친화도를 나타냈다.

[0611] 실시예 2:

[0612] SORT1 발현 및 PGRN 분비에 대한 S-60 변이체의 효과

[0613] 하기 실시예의 목적은 SORT1 발현 및 프로그래놀린 (PGRN)의 세포의 수준에 대한 항-인간 SORT1 항체, S-60의 친화성-성숙된 변이체의 영향을 특성화하는 것이었다.

[0614] SORT1 발현 및 PGRN 분비 측정

[0615] S-60의 친화성 성숙된 변이체를 실시예 1에 기재된 바와 같이 생성하고, 이어서 SORT1을 하향조절하고 PGRN의 세포의 수준을 상승시키는 능력에 대해 FACS로 스크리닝하였다. SORT1 발현 및 PGRN 분비에 대한 항-SORT1 항체

의 효과를 분석하기 위해, SORT1을 내인성으로 발현시키고 PGRN을 분비하는 U251 세포를 항-SORT1 항체 S-60 및 친화성-성숙된 변이체와 함께 인큐베이션하였다. 상이한 항체 농도에서 SORT1의 세포 표면 수준을 다음과 같이 FACS로 측정하였다: 항-SORT1 항체 S-60 및 친화성-성숙된 변이체를 0.023nM 내지 150nM의 연속 희석으로 96 웰 플레이트에서 3×10^3 세포/웰로 시딩된 U251 세포에 첨가하였다. 72시간 후, 세포를 트립신으로 수거하고, PBS로 세정하고, Dylight-650 접합된 항-SORT1 항체 S-2-11 (W02016164637에 기재됨)로 표지하여 남아있는 SORT1 단백질의 수준을 정량화하였다. 얼음에서 1시간 동안 세포를 DyLight-650 (Invitrogen)에 접합된 5 μ g/ml S-2-11과 인큐베이션한 후, 세포를 PBS+ 2 FBS에서 3회 세정하고, FACSCanto™ 또는 Intellicyt 유세포 측정기를 사용하여 결합을 APC의 중간 형광 강도 (MFI)로 정량화하였다.

72시간 동안 세포 상청액으로 분비된 PGRN의 양을 다음과 같이 표준 ELISA에 의해 측정하였다: 세포를 수거하고 배지를 수집하였다; 배지 샘플 중의 PGRN의 농도를 제조자의 지침에 따라서 R&D Systems 인간 PGRN DuoSet ELISA 키트를 사용하여 측정하였다. 데이터를 Microsoft Excel 및 GraphPad Prism에서 분석하였다.

결과

각각의 시험된 S-60 변이체에 대한 SORT1의 세포 표면 수준의 하향조절 (DR)에 대한 반최대 유효 농도 (EC_{50})는 표 2에 제시되어 있다. 시험된 각각의 S-60 변이체에 대해 SORT1 DR을 정량화하고 대조군 (미처리된 세포)의 퍼센트로서 표현하였다 (표 2-4). 또한, 세포의 PGRN 분비의 수준을 정량화하고 표 2-4에 나타난 바와 같이 미처리된 대조군에 대한 배수 변화로서 표현하였다. 독립적인 실험은 별도의 표로 표시된다 (표 2-4). 모든 항체는 huIgG1 WT 골격에서 시험하였다.

표 2: S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-7, 및 S-60-8 에 대한 퍼센트 SORT1 하향조절 (DR) 및 PGRN 분비

항체 ID	DR EC_{50} (M)	0.6 nM 항체 (IgG)에서 DR	PGRN 분비 (대조군에 대한 배수) 0.62 또는 0.63 nM 항체 (IgG)
S-60	6.81E-10	29.3	1.38
S-60-1	2.73E-10	50.4	1.60
S-60-2	4.20E-10	40.3	1.75
S-60-3	2.69E-10	43.0	1.77
S-60-4	4.18E-10	39.6	1.61
S-60-7	4.47E-10	32.6	1.40
S-60-8	5.76E-10	32.0	1.54

표 3: S-60, S-60-3, S-60-24, S-60-15, S-60-16, S-60-18, 및 S-60-19 에 대한 퍼센트 SORT1 하향조절 (DR) 및 PGRN 분비.

항체 ID	1.25nM 항체 (IgG)에서 DR	PGRN 분비 (대조군에 대한 배수), 0.63nM 항체 (IgG)
S-60	40.17	1.11
S-60-3	61.50	1.32
S-60-24	65.20	1.35
S-60-15	60.92	1.42
S-60-16	70.14	1.42
S-60-18	51.33	1.13
S-60-19	55.46	1.35

표 4: S-60-24, S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, 및 S-60-14 에 대한 퍼센트 SORT1 하향조절 (DR) 및 PGRN 분비.

항체 ID	0.63nM 항체 (IgG)에서 DR	PGRN 분비 (대조군에 대한 배수), 0.63nM 항체 (IgG)
S-60-24	81.48	1.62
S-60-10	85.41	1.85
S-60-11	88.76	1.89
S-60-12	87.38	1.89
S-60-13	82.33	1.77
S-60-14	80.47	1.81

- [0622] SORT1 DR EC₅₀, 0.6 nM IgG의 포화 항체 농도를 사용하는 SORT1 DR의 퍼센트, 및 0.62 또는 0.63 nM IgG의 포화 항체 농도를 사용하는 PGRN 분비를 분석하는 첫 번째 실험에서, 다음 변이체가 시험되었다: S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-7, 및 S-60-8. **표 2**에 나타난 바와 같이, S-60-3은 가장 낮은 DR EC₅₀ (.269 nM) 및 가장 높은 PGRN 분비 (대조군에 비해 1.77배 증가, 및 대조군에 비해 1.38배 증가를 나타낸 S-60에 비해 개선됨)를 나타냈다. 0.6 nM IgG를 사용할 때, S-60-1은 대조군과 비교하여 SORT1을 50.4%만큼 하향조절한 반면, S-60은 SORT1을 29.3%만큼 하향조절하면서, 시험된 변이체의 SORT1 발현에 대해 가장 실질적인 효과를 나타냈다.
- [0623] 후속 실험에서, 1.25 nM IgG의 포화 항체 농도를 사용한 DR 퍼센트, 및 0.63 nM IgG의 포화 항체 농도를 사용한 PGRN 분비를 하기 변이체에 대해 분석하였다: S-60, S-60-3, S-60-24, S-60-15, S-60-16, S-60-18, 및 S-60-19. **표 3**에 나타난 바와 같이, S-60-15 및 S-60-16 둘 모두 대조군과 비교하여 1.42배 증가되고, 대조군에 비해 1.11배 증가를 나타낸 S-60에 비해 개선된, 가장 높은 수준의 세포의 PGRN 분비를 나타냈다. 실제로, 이들 두 변이체는 또한 대조군에 비해 SORT1을 각각 60.92% 및 70.14%만큼 하향조절한 반면, S-60은 SORT1을 단지 40.17%만큼 하향조절하면서, S-60에 비해 SORT1 발현을 현저하게 감소시켰다.
- [0624] 세 번째 실험에서, 0.63 nM IgG의 포화 항체 농도를 사용한 DR 퍼센트, 및 0.63 nM IgG의 포화 항체 농도를 사용한 PGRN 분비를 하기 변이체에 대해 분석하였다: S-60-24, S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, 및 S-60-14. **표 4**에 나타난 바와 같이, S-60-11 및 S-60-12는 대조군과 비교하여 1.89배 증가된 가장 높은 양의 세포의 PGRN 분비를 나타냈다. S-60-11은 또한, 대조군에 비해 SORT1을 88.76%만큼 하향조절하면서, 0.63 nM IgG에서 가장 높은 SORT1 DR을 나타냈다.
- [0625] 결론
- [0627] ***실시예 1**의 **표 1**에 나타난 바와 같이, S-60-8 및 S-60-15는 각각 4.68E-10M 및 5.60E-10의 가장 낮은 K_D 값으로 S-60 및 시험된 다른 S-60 변이체와 비교하여 SORT1에 대한 결합에 대해 가장 높은 친화도를 나타냈다. 그러나, 8.56E-10M의 더 높은 K_D 값 (**표 1**)을 갖는 특정 변이체, S-60-3과 비교할 때, S-60-8은 PGRN 분비에서 더 작은 증가를 나타냈지만 (**표 2**) S-60-15는 S-60-3보다 PGRN 분비에서 더 높은 배수 증가를 나타냈다 (**표 3**). 또한, S-60-8 (0.6 nM IgG의 포화 농도에서)은 SORT1을 각각 61.50% 및 60.92%만큼 하향조절한 S-60-3 및 S-60-15 (1.25 nM IgG의 포화 농도에서) (**표 3**)와 비교하여 SORT1 발현의 더 작은 퍼센트 감소를 나타냈다 (**표 2**). 따라서, S-60-15는 PGRN 분비 증가와 관련하여 S-60-3보다 우수한 성능을 나타냈으며, SORT1의 세포 표면 수준을 하향조절하는데 있어서 S-60-3과 비교하여 유사한 효과를 나타냈지만, S-60-8은 PGRN 분비 증가 및 SORT1의 세포 표면 수준의 하향조절과 관련하여 S-60-3보다 더 나쁜 성능을 나타냈다.
- [0628] 이 연구 결과는, SORT1 발현의 하향조절 또는 PGRN 분비 증가와 관련하여 항-SORT1 S-60 항체 변이체의 상대 효능이 소틸린에 대한 이들의 상대 결합 친화도로 예측되지 않았음을 나타낸다.
- [0629] 또한, S-60-15는 S-60 및 S-60-3을 포함하여 특정 S-60 변이체 (**표 3**, 마지막 열)에 비해 PGRN 분비에서 가장 큰 증가를 나타냈다. S-60-3은 차례로 S-60-1, -2, -4, -7 및 -8에 비해 증가된 PGRN 분비를 나타냈다 (**표 2**, 마지막 열). 따라서 S-60-15는 이러한 S-60 변이체에 비해 PGRN 분비를 증가시키기 위한 효과적인 항체이다. PGRN 분비를 증가시키는 능력은 FTD와 같은 질환 및 PGRN 결핍이 직접적인 원인이 되는 다른 병리의 치료를 위한 치료용 항체를 선택함에 있어서 중요한 특성이다. 그와 같은 항체는 PGRN 수준을 야생형 수준 또는 야생형 수준에 가까운 수준으로 회복하여 질환을 치료하는데 유용할 것이다. 게다가, 이 특성은 *생체내*에서 항체 활성을 평가하는데 중요한 약력학적 파라미터이다 (하기 실시예 5 참조).
- [0630] **실시예 3: SORT1에 대한 PGRN의 S-60 변이체 차단 결합**
- [0631] 하기 실시예의 목적은 SORT1과 천연 리간드, PGRN 사이의 결합 상호작용에 대한 항-인간 SORT1 항체의 친화성-성숙된 변이체, S-60의 영향을 특성화하는 것이었다.
- [0632] *SORT1-PGRN 차단 검증*
- [0633] SORT1에 대한 PGRN의 결합을 차단하는 S-60 변이체의 능력을 또한 시험하였다. 제조한 인간 PGRN (PGRN) (Adipogen)을 제조자의 지침에 따라서 ThermoScientific/Pierce의 EZ-Link Micro NHS-PEG4 키트로 비오틴화시켰다. 전장의 태그가 없는 인간 SORT1 (SORT1)을 발현시키는 안정한 세포주는 HEK293T 세포의 바이러스 감염,

및 하이그로마이신 (Genscript custom project)에 의한 양성 선택에 의해 확립되었다. 대조 세포로서, 모 HEK293T 세포를 사용하였다.

[0634] SORT1-발현 세포 또는 대조 세포를 수거하고, PBS로 세정하였다. 비오틴화된 인간 PGRN을 항-SORT1 항체 또는 대조군 인간 IgG1 아이소타입 항체의 적정과 함께 또는 없이 PBS+ 2% FBS에 첨가하고, 얼음에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 PBS+ 2% FBS로 3회 세정한 후, 세포를 얼음에서 30분 동안 스트렙타비딘-APC (BD Biosciences, 1:100) 중에서 인큐베이션하였다. 이어서 세포를 다시 세정하고, PBS+ 2% FBS에 재현탁시키고, FACSCanto™ 유세포 측정기 (BD Biosciences, Mississauga, ON)에서 분석하였다. PGRN 결합은 SORT1 발현 세포 집단의 APC의 중간 형광 강도 (MFI)로서 측정되었다. HEK293T 세포 상에서 발현된 SORT1에 대한 비오틴화된 PGRN의 결합을 S-60 및 그것의 변이체 항체의 존재 또는 부재 하에 FACS로 측정하였다.

[0635] 결과

[0636] 각각의 시험된 S-60 변이체에 대한, SORT1에 대한 PGRN 결합을 차단하기 위한 반최대 유효 농도 (EC_{50})는 표 5-7에 제시되어 있다. 또한, SORT1에 대한 PGRN의 최대 차단 수준을 정량화하고 50 nM IgG 또는 150 nM IgG의 포화 농도를 사용하여 달성된 최대 차단의 백분율로 표현하였다 (표 5-7). 독립적인 실험은 하기 별도의 표로 제시된다.

표 5: S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-7, S-60-8, 및 S-60에 대한 HEK293T 세포에서 발현된 SORT1에 대한 PGRN 결합의 차단.

항체 ID	PGRN 결합 차단 EC_{50} (nM)	PGRN 결합 차단 (150nM 항체 (IgG)에서 % max)
S-60-1	5.986	95.2
S-60-2	7.509	94.5
S-60-3	0.733	95.5
S-60-4	0.584	95.7
S-60-7	0.944	96.5
S-60-8	0.985	95.6
S-60	0.751	95.9

[0637]

표 6: S-60, S-60-3, S-60-24, S-60-15, S-60-16, S-60-18, 및 S-60-19에 대한 HEK293T 세포에서 발현된 SORT1에 대한 PGRN 결합의 차단.

항체 ID	PGRN 결합 차단 EC_{50} (M)	PGRN 결합 차단 (50nM 항체 (IgG)에서 % max)
S-60	2.20E-09	90.13
S-60-3	1.76E-09	90.44
S-60-24	1.11E-09	88.94
S-60-15	1.22E-09	90.74
S-60-16	1.20E-09	90.44
S-60-18	2.27E-09	89.33
S-60-19	1.53E-09	90.15

[0638]

표 7: S-60-24, S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, 및 S-60-14에 대한 HEK293T 세포에서 발현된 SORT1에 대한 PGRN 결합의 차단.

항체 ID	PGRN 결합 차단 EC_{50} (M)	PGRN 결합 차단 (50nM 항체 (IgG)에서 % max)
S-60-24	4.70E-10	95.64
S-60-10	4.60E-10	93.84
S-60-11	4.10E-10	94.97
S-60-12	6.10E-10	93.26
S-60-13	5.60E-10	93.83
S-60-14	6.00E-10	93.67

[0639]

[0640] 150 nM IgG의 포화 농도로 PGRN 결합 차단 EC_{50} 및 SORT1에 대한 PGRN 결합 차단의 백분율을 분석하는 첫 번째

실험에서, 하기의 변이체가 시험되었다: S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-7, S-60-8, 및 S-60. **표 5**에 나타낸 바와 같이, S-60-4는 SORT1에 대한 PGRN 결합의 95.7% 차단을 달성하면서 가장 낮은 EC₅₀ 값 (0.584 nM)을 나타냈다. 분석된 변이체 중, S-60-7은 SORT1에 대한 PGRN 결합의 96.5%를 차단하면서, PGRN 결합에서 가장 큰 감소를 나타냈지만, S-60 및 변이체 S-60-3 및 S-60-4보다 PGRN 결합을 차단할 때 더 낮은 효율 (더 높은 EC₅₀ 값)을 나타냈다.

[0641] 50 nM IgG의 포화 농도로 PGRN 결합 차단 EC₅₀ 및 SORT1에 대한 PGRN 결합 차단의 백분율을 분석하는 후속적인 실험에서, 하기 변이체가 시험되었다: S-60, S-60-3, S-60-24, S-60-15, S-60-16, S-60-18, 및 S-60-19. **표 6**에 나타낸 바와 같이, S-60-24, S-60-15, 및 S-60-16은 1.11 nM 내지 1.22 nM 범위로 S-60에 비해 가장 낮은 EC₅₀ 값을 나타냈다. 또한, S-60-15 변이체는 SORT1에 대한 PGRN 결합의 90.74% 차단을 달성하면서, S-60과 비교하여 가장 강력한 효능을 나타냈다.

[0642] 세 번째 실험에서, 하기 변이체가 시험되었다: S-60-24, S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, 및 S-60-14. **표 7**에 나타낸 바와 같이, S-60-11은 SORT1에 대한 PGRN 결합의 94.97% 차단을 달성하면서, 가장 낮은 EC₅₀ (0.410 nM)을 나타냈다. 분석된 변이체 중, S-60-24는 SORT1에 대한 PGRN 결합의 95.64%를 차단하면서, PGRN 결합의 가장 큰 감소를 나타냈다.

[0643] 결론

[0644] **실시예 1**의 표 1에 나타낸 바와 같이, S-60-8 및 S-60-15 둘 모두 S-60 및 시험된 다른 S-60 변이체에 비해 SORT1에 대한 결합에 대해 가장 높은 친화도를 나타냈으며, S-60-8이 SORT1에 대한 가장 높은 친화도를 가졌다. 그러나, S-60과 비교할 때, S-60-8은 PGRN에 대한 결합을 차단할 때 더 낮은 효율을 나타낸 반면 (S-60에 비해 더 높은 EC₅₀ 값) (**표 5**), S-60-15는 PGRN에 대한 결합을 차단할 때 더 높은 효율을 나타냈다 (S-60에 비해 감소된 EC₅₀ 값) (**표 6**). 게다가, S-60-8은 S-60에 비해 SORT1에 대한 PGRN 결합의 최대 차단 퍼센트가 더 작은 한편 (**표 5**) S-60-15는 S-60에 비해 SORT1에 대한 PGRN 결합의 최대 차단 퍼센트가 더 컸다 (**표 6**). 따라서, S-60-15는 SORT1에 대한 PGRN 결합을 차단하는데 있어서 EC₅₀ 값 및 SORT1에 대한 PGRN 결합을 차단하는 최대 백분율에 대해 S-60과 비교할 때, S-60-8이 S-60-15에 비해 SORT1에 더 높은 친화성 결합을 나타냈다는 사실에도 불구하고, S-60-8보다 우수한 성능을 나타냈다.

[0645] 따라서, 이 연구 결과는, 예상치 못하게, SORT1에 대한 PGRN 결합 정도를 차단하는 것과 관련하여 항-SORT1 S-60 항체 변이체의 상대 효능이 SORT1에 대한 이들의 상대 결합 친화도로 예측되지 않았음을 나타낸다.

[0646] **실시예 4: S-60-15 안정성 및 스트레스 시험 분석**

[0647] 하기 실시예의 목적은 다양한 스트레스 시험 조건 하의 안정성에 대해, 이전의 실시예에 기재된 S-60의 친화성-성숙된 변이체인, S-60-15를 특성화하는 것이었다.

[0648] 치료용 항체의 안정성은 임상적 효능을 위해 중요하다. 제조, 저장, 및 *생체내* 투여 동안, 치료용 항체는 다중 경로를 통해 분해될 위험이 있다. 그와 같은 분해에 원인이 되는 요소는 여전히 잘 이해되지 않고 있다. S-60-15가 SORT1에 대한 높은 결합 친화도를 나타내고 (**실시예 1** 참조), SORT1의 세포 표면 수준을 효과적으로 감소시키고, 세포외 PGRN 분비를 증가시키며 (**실시예 2** 참조), SORT1에 대한 PGRN 결합을 실질적으로 차단하고 (**실시예 3** 참조), SORT1에 대해 더 높은 친화도를 나타내는 S-60-8보다 더 우수하게 이들 기능 시험을 예기치 않게 수행하였음을 감안할 때, S-60-15는 안정성에 대해 추가로 평가되었다.

[0649] pH 및 온도 스트레스 시험

[0650] S-60-15 내의 아미노산 잔기의 안정성을 측정하기 위해, S-60-15의 샘플에 pH 및 온도 스트레스 조건을 적용하여 제조, 저장 및 *생체내* 투여 동안 발생하는 스트레스 조건을 모방하였다. 간략하게, S-60-15의 개별 샘플은 pH 3.5 또는 pH 5.0 및 40°C 또는 50°C에서 스트레스 시험을 받았다. DTT 및 IAA로 처리한 후 트립신 분해에 의해 샘플을 2개의 pH 조건에 대해 0, 1, 3 및 5일, 및 고온 스트레스 조건에 대해 0, 7, 14 및 30일의 다양한 시점에서 시험하였다. 분해된 샘플은 BEH C18 컬럼을 사용한 Xevo G2-XS QTOF 질량 분석계에 연결된 Waters ACQUITY UPLC를 사용하는 질량 분석법 검출로 액체 크로마토그래피로 분석하였다. 결과는 **표 8**에 제시되어 있다.

표 8. 화학양론 배분율 표 (변형 요인이 있는 각 펩티드의 %). Deamid (탈아미드화); Oxid (산화); CAM (카르바미도 메틸).

S-60-15 펩티드	변형 요인	스트레스 없음	pH5 d0	pH5 d1	pH5 d3	pH5 d5	pH3.5 d0	pH3.5 d1	pH3.5 d3	pH3.5 d5	T40 d7	T40 d14	T40 d30	T50 d7	T50 d14	T50 d30
NQPSLK (서열식별번호:87)	Deamid	1.3	1.5	1.5	1.5	0.9	1.5	1.4	1.5	1.4	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.4
	Oxid M(1)	6.2	6.8	6.2	6.6	8.8	6.2	6.8	6.6	6.4	5.7	5.1	5.6	5.1	5.4	1.3
	Deamid Q(1)	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6	0.8	1.0	1.0	1.4	2.3	3.6
	Deamid N(1)	3.3	3.3	3.3	3.3	3.8	3.4	3.4	3.4	3.2	3.2	3.1	0.0	3.2	3.1	3.2
	Oxid W(1)															
	Deamid N(1)	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.4	0.5	0.8	0.7	1.0	1.5
	Oxid M(1)	3.1	3.6	3.4	3.5	3.5	3.6	3.1	3.4	3.3	4.0	4.4	5.8	5.2	7.2	12.2
	Deamid N(1)	1.4	1.1	1.2	1.3	1.7	1.5	1.2	1.4	1.3	0.2	0.3	1.3	1.1	0.2	5.2
	Deamid N(1)	7.8	7.2	6.7	6.9	6.5	7.0	6.9	7.0	6.8	8.1	8.4	9.2	9.3	12.6	12.0
	Oxid. M(1)	0.3	0.3	0.0	0.0	1.5	0.2	0.4	0.4	0.5	0.8	0.0	0.0	0.8	1.3	1.1
NQVSLTCLVK (서열식별번호:94)	Deamid N(1)	1.9	2.1	2.0	2.0	1.7	2.0	2.0	2.0	1.9	1.9	2.1	1.9	2.1	2.5	2.0
	CAM C(1)															
	Deamid N(1)	5.2	4.9	5.1	5.0	6.4	5.0	5.0	5.2	4.9	7.0	8.9	9.6	11.1	19.0	45.9
	Deamid N(1)	3.8	4.0	4.0	4.0	4.4	3.9	3.0	4.0	3.9	3.7	3.7	3.9	3.9	4.4	6.7
	CAM C(1)															
	CAM C(1)	1.6	1.8	1.8	1.8	1.9	1.8	1.8	1.9	1.8	1.8	1.9	2.6	2.2	2.6	5.1
	Oxid. M(1)															
	CAM C(1)	0.7	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7	0.8	0.7	0.8	0.8	1.1	0.8	0.8	2.0
	Oxid. M(1)															
	Deamid Q(1)	6.8	6.1	5.2	5.4	6.5	6.0	5.4	6.7	5.8	7.3	6.9	7.0	6.8	7.2	6.6

S-60-15 펩티드	변형 요인	스트레스 없음	pH5 d0	pH3.5 d0	pH3.5 d1	pH3.5 d3	pH3.5 d5	T40 d7	T40 d14	T40 d30	T50 d7	T50 d14	T50 d30
SNQNVLDWYLQKPGOSP QLLIYLGSR (서열식별번호:99)	Deamid N(1)	11.2	9.3	9.4	9.3	12.4	9.8	9.7	9.8	9.6	15.7	20.3	21.9
AEAEEDVGYYCMQOQEAP LITGGGTK (서열식별번호:100)	CAM C(1), Oxid. M(1)	0.5	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.6	1.1	0.8	1.1	2.1
SGTASVVCLLNNFYPR (서열식별번호:101)	Deamid N(1)	2.6	2.8	2.9	2.8	3.1	2.8	2.7	2.7	2.5	2.6	3.0	3.4
VDNALQSGNSQESVTEQDSK (서열식별번호:102)	Deamid N(1)	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.8	1.3

스트레스시 번역후 변형 (PTM)을 일으킬 가능성이 있는 아미노산을 식별하고, 스트레스를 받은 샘플로부터 생성된 상응하는 펩티드 단편을 동역학적으로 추적하였다. 결과는, 2개의 아스파라긴-글리신 부위, 즉, 중쇄의 Fc 영역 (서열식별번호:11) 내의 하나의 부위 및 S-60-15의 경쇄의 Fab 영역 (서열식별번호:15) 내의 하나의 부위가 30일 동안 50℃ 보관한 후, 각각 45.9% 및 65.6% 탈아미드화를 나타내면서, PTM에 가장 취약하였다는 것을 입증한다. 다른 PTM 또는 절단 부위는 스트레스 시험시 주목할만한 PTM 또는 분해를 나타내지 않았다.

아스파라긴 (N33) 부위의 탈아미드화

S-60-15의 중쇄의 Fc 영역에서의 임의의 탈아미드화는 S-60-15의 SORT1에 대한 결합 친화도에 영향을 미치지 않을 것이며, 그 영역은 SORT1과 직접 상호작용하지 않기 때문이다. 그러나, S-60-15의 Fab 영역 내의 아스파라긴 (N33) 부위는 경쇄의 상보성 결정 영역인, HVR-L1 (서열식별번호:8)에 존재하며, 이는 항원 결합에 참여한다. 따라서, S-60-15의 Fab 영역 내의 아스파라긴 (N33) 부위의 탈아미드화는 S-60-15의 SORT1에 대한 결합 친화도에 영향을 미칠 수 있다. 탈아미드화시, S-60-15의 Fab 영역 내의 아스파라긴 (N33) 부위는 Asn에서 Asp/IsoAsp

로 변화된다.

[0656] 부위-특이적 돌연변이유발은 S-60-15의 Fab 영역 내의 아스파라긴 (N33) 부위의 탈아미드화 및 잠재적 아미노산 치환의 영향을 시험하여 분해 및 탈아미드화의 가능성 및 이로 인한 제조 책임(manufacturing liability)을 감소시키기 위해 사용되었다. S-60-15 huIgG1의 HVR-L1 N33 위치에 대한 17개의 상이한 점 돌연변이가 생성되었고 표준 절차를 사용하여 서열분석되었다. L234A/L235A/P331S ("LALAPS" 모티프) 돌연변이가 있는 G1m3 또는 G1m(f) 동종이형이 배경으로 사용되었다 (Jefferis R and Lefranc M-P, *Mabs*, 2009 Jul-Aug; 1(4): 332-338). LALAPS 점 돌연변이는 Fc 감마 수용체 결합, 보체 활성화, 및 항체 의존적 세포 매개 세포독성 (ADCC)과 같은 효과기 기능을 최소화함으로써 전반적인 안전성을 개선시키도록 의도된다. LALAPS 돌연변이의 결과로서 Fc 감마 수용체 결합, 보체 활성화 및 ADCC의 감소는 다양한 실험에서 관찰되었다 (데이터는 제시되지 않음). 바이오-층간섭계법 (BLI) 데이터를 Pall ForteBio Octet RED96 기기에서 25℃에서 5 Hz의 속도로 수집하였다. 데이터 분석은 ForteBio 데이터 분석 소프트웨어, 버전 9.0을 사용하여 수행되었다. 표준 동역학적 완충액 (PBS, 0.1 BSA, 0.02 트윈-20, pH 7.2)을 검정 및 시약 제조에 사용하였다. 모든 검정에서, 센서 팁은 분석 전에 완충제에서 평형화되었다.

[0657] 초기 오프-레이트 스크린의 경우, S-60-15 LALAPS N33 및 N33X 돌연변이체 (1 µg/mL, 300초 로딩 시간)를 항-인간 IgG Fc 포획 덩 및 판독 바이오센서 (Pall ForteBio, Menlo Park, CA)에서 포획하였다. 이어서, 20 nM 히스티딘-태그된 인간 SORT1 (R&D Systems, Minneapolis, MN)을 포획된 항-SORT1 표면에 결합시켰다 (200초 회합 시간, 1200초 해리 시간). 생성된 BLI 신호는 기준 (1 µg/mL S60-15 + 0 nM SORT1) 센서로부터의 응답 차이로써 얻어졌다. 제로-리간드 대조군 (0 µg/mL IgG + 20 nM SORT1)은 센서 팁 표면에 대한 항원의 측정가능한 비특이적 결합을 나타내지 않았다. 1:1 상호작용 모델을 사용하는 완전한 국소 피팅을 적용하여 각각의 N33 돌연변이체에 대한 회합 및 해리 속도 상수 (각각 k_a 및 k_d)를 추출하였다. 친화도 상수 (K_D)는 비 k_d/k_a 로부터 계산되었다. N33에서 상이한 아미노산 치환이 이루어졌고, 표 9에 나타난 바와 같이 오프-레이트 스크린 (비-스트레스 조건하)에서 SORT1에 대한 결합이 시험되었다.

표 9: SORT1에 결합하는 S-60-15 N33X 돌연변이체에 대해 추출된 k_a , k_d 및 K_D

S-60-15 변이체	k_a (Ms) ⁻¹	k_d (s ⁻¹)	K_D (pM)
S-60-15 [N33 (wt)]	5.12E+05	1.41E-04	270
S-60-15.1 [N33T]	4.7E+05	1.67E-04	344
S-60-15.2 [N33S]	5.63E+05	2.47E-04	440
S-60-15.3 [N33G]	4.98E+05	4.11E-04	825
S-60-15.4 [N33R]	5.24E+05	4.60E-04	880
S-60-15.5 [N33D]	5.90E+05	6.10E-04	1000
S-60-15.6 [N33H]	5.48E+05	4.60E-04	823
S-60-15.7 [N33K]	5.63E+05	5.47E-04	965
S-60-15.8 [N33Q]	6.09E+05	6.53E-04	905
S-60-15.9 [N33Y]	5.11E+05	6.75E-04	1285
S-60-15.10 [N33E]	6.76E+05	4.30E-03	2007
S-60-15.11 [N33W]	6.01E+05	5.79E-04	960
S-60-15.12 [N33F]	2.80E+05	8.16E-04	2910
S-60-15.13 [N33I]	4.91E+05	2.28E-04	460
S-60-15.14 [N33V]	4.45E+05	3.06E-04	690
S-60-15.15 [N33A]	4.93E+05	3.15E-04	625
S-60-15.16 [N33M]	4.95E+05	4.23E-04	850
S-60-15.17 [N33L]	4.12E+05	4.25E-04	1030

참고: k_a , k_d 및 K_D 는 다수의 실험의 평균 값을 나타낸다.

[0658]

[0659] 이 N33X 돌연변이 패널을 스크리닝함으로써 N33의 탈아미드화를 모방한 S-60-15.5 항체 (N33D)가 N33 야생형 (wt)에 대해 270 pM에 비해 1000 pM의 K_D 로 결합을 현저히 감소시켰음을 보여주었다 (표 9). 대조적으로, S-60-15.1 항체 (N33T)는 SORT1에 대한 S-60-15 친화성이 가장 잘 유지되어 상기 패널에서 야생형과 가장 적은 K_D 차이를 나타냈다 (표 9).

[0660] 또한, 독립적인 실험에서 복수의 SORT1 농도를 사용한 완전한 동역학적 분석을 huIgG1 및 huIgG1 LALAPS로서 S-

60-15.1 [N33T]에 대해 수행하였다. 동역학적 데이터는 표 10에 나타나 있다. 동역학적 데이터는 S60-15.1 [N33T]이 huIgG1 및 huIgG1 LALAPS 둘 다로서 높은 친화성 항체임을 입증한다.

표 10: huIgG1 및 huIgG1 LALAPS 로서의 S-60-15.1 [N33T]에 대한 SORT1-결합 동역학 데이터.

항체 ID	k_a (M ⁻¹ s ⁻¹)	k_d (s ⁻¹)	K_D (pM)
S-60-15.1 [N33T]	5.99E+05	1.79E-04	298
S-60-15.1 [N33T] LALAPS	4.79E+05	1.27E-04	260

세포 결합 및 기능성

huIgG1 및 huIgG1 LALAPS 둘 다로서의 S-60-15.1 [N33T], 및 S-60-15.5 [N33D]는 후속적으로 하기 기재된 바와 같이 세포 결합 및 기능성에 대해 시험되었다.

친화성 성숙된 항체 S-60, S-60-15.1 [N33T] 및 S-60-15.5 [N33D]를 앞서 기재된 바와 같이 HEK293T 세포 상에서 발현된 인간 SORT1에 대한 결합에 대해 나란히 시험하였다. 결과는 표 11에 제시되어 있다. huIgG1 또는 huIgG1 LALAPS로서의 S-60-15.1 [N33T]은 S-60보다 더 높은 친화도를 나타내었고 (표 11), K_d 는 더 낮고 B_{max} 는 더 높았다. Fc 변이체는 S-60-15.1 [N33T] huIgG1 대 huIgG1 LALAPS의 K_d 및 B_{max} 에서 미미한 차이만을 가지면서, 친화도에 영향을 미치는 것으로 보이지 않았다. S-60-15.5 [N33D]의 완전히 탈아미드화된 버전은 인간 SORT1 발현 세포에 대한 어떠한 유의미한 결합 (표 11, N.B. (결합 없음))을 나타내지 않았으며, 이는 N33 잔기의 아미드화가 표적 결합에 필수적임을 시사한다.

표 11: FACS 로 측정된 세포 결합 친화도 값.

항체 ID	K_d (nM)	B_{max} (MFI)
S60	1.02	758381
S-60-15.5 [N33D]	N.B.	N.B.
S-60-15.1 [N33T]	0.3651	791996
S-60-15.1 [N33T] LALAPS	0.4231	792791

SORT1을 내인성으로 발현시키고 PGRN을 분비하는 U251 세포를 상이한 농도에서 항-SORT1 항체 S-60, S-60-15.1 [N33T] 또는 S-60-15.5 [N33D]와 인큐베이션하고, SORT1의 세포 표면 수준을 실시예 2에 기재된 바와 같이 FACS로 측정하였다. 대조군은 미처리된 세포였다. 소팅된 하향조절의 백분율을 정량화하기 위해, 150 nM IgG의 포화 항체 농도를 사용하였다. PGRN 분비를 정량화하기 위해, 50 nM IgG의 포화 항체 농도를 사용했다. 결과는 표 12에 제시되어 있다. huIgG1 또는 huIgG1 LALAPS로서의 S-60-15.1 [N33T]은 SORT1의 현저한 하향조절 및 PGRN 분비 증가를 초래했다. SORT1의 하향조절 수준 및 PGRN 분비 증가 수준 둘 모두 S-60과 비교하여 huIgG1 또는 huIgG1 LALAPS로서의 S-60-15.1 [N33T]에서 현저히 개선되었다. huIgG1로서의 S-60-15.1 [N33T]은 huIgG1 LALAPS로서의 S-60-15.1 [N33T]에 비해 PGRN 분비의 작은 배수 증가를 가지면서, EC₅₀ 및 퍼센트 SORT1 하향조절에서 적은 감소만을 나타냈다. 대조적으로, S-60-15.5의 완전히 탈아미드화된 버전 [N33D]은 이들 기능 검정 각각에서 S-60보다 더 나쁜 성능을 나타냈고; 그것은 SORT1의 유의미한 하향조절을 나타내지 않았고 분비된 PGRN 수준에서 작은 변화만을 가졌다.

표 12: S60 항체 변이체에 의한 세포 표면 SORT1의 하향조절 (DR).

항체 ID	EC ₅₀ (pM)	150nM 항체 (IgG)에서 % DR	50nM 항체 (IgG)에서 PGRN 분비, 대조군에 대한 배수
S-60	680.9	62.5	1.75
S-60-15.5 [N33D]	n.d.	3.4	1.22
S-60-15.1 [N33T]	72.58	69.3	2.29
S-60-15.1 [N33T] LALAPS	103.6	70.3	1.97

HEK293T 세포에서 발현된 SORT1에 대한 비오틴화된 PGRN의 결합을 실시예 3에 기재된 바와 같이 항-SORT1 항체 S-60, S-60-15.1 [N33T] 및 S-60-15.5 [N33D]의 부재 또는 존재 하에서 FACS로 측정하였다. 결과는 표 13에 제시되어 있다. SORT1에 대한 PGRN 결합을 차단하는 백분율을 정량화하기 위해 150 nM의 포화 항체 농도를 사용하였다.

표 13: HEK293T 세포에서 발현된 SORT1에 대한 PGRN 결합의 차단.

항체 ID	EC ₅₀ (nM)	150nM 항체 (IgG)에서 백분율 차단
S60	0.751	95.9
S-60-15.5 [N33D]	0.588	27.5
S-60-15.1 [N33T]	0.325	96.5
S-60-15.1 [N33T] LALAPS	0.405	96.9

LALAPS가 있거나 없는 S-60-15.1 [N33T] 변이체는 S-60-15.5, 뿐만 아니라 S-60과 비교하여 가장 낮은 EC₅₀ 값 및 가장 높은 수준의 SORT1에 대한 PGRN 결합 차단을 나타냈다. 따라서, S-60-15.1 [N33T]은 SORT1에 대한 PGRN 결합을 차단하는데 있어서 S-60 및 S-60-15.5보다 더 우수한 성능을 나타냈다.

요약하면, S-60-15는 저장 스트레스 하에 N33에서 광범위한 탈아미드화를 겪는 것으로 밝혀졌으며 (표 8 참조), 이는 분해 가능성 및 이로 인한 제조 책임을 증가시킨다. 이전에 기재된 항-SORT1 항체 S-60 및 변이체 S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-7, 및 S-60-8은 또한 V_L의 33 위치에서 아스파라긴을 함유한다. 특히, HVR-L1 부위 내 N33 탈아미드화 부위의 위치는 SORT1에 대한 S-60-15의 결합에 영향을 미칠 수 있다. 여러 시험된 S-60-15 변이체 중 하나인, S-60-15.1 [N33T]은 S-60-15와 비교하여 SORT1에 대한 상당한 결합 친화도를 유지하였고 (표 9 참조) S-60과 비교하여 현저히 개선된 SORT1에 대한 결합 친화도를 나타냈다 (표 11 참조; 표 1의 S-60-15 WT와 비교). HVR-L1 잔기가 항원과 접촉할 수 있기 때문에, HVR-L1 내에서 바람직하지 않은 치환을 갖는 항체에 대한 이러한 높은 결합 친화도 보유는 예상치 못한 것이었다. 또한, 예기치 않게, S-60-15.1 [N33T] 변이체는 S-60과 비교하여 SORT1의 하향조절 증가, PGRN의 분비 증가, 및 SORT1에 대한 PGRN 결합의 차단 증가를 유지하였다 (표 12 및 13 참조). HVR 서열에서의 바람직하지 않은 치환이 마찬가지로 항체의 기능적 특성에 부정적인 영향을 미칠 것으로 예상 되었기 때문에 이러한 결과는 또한 예상치 못한 것이었다. 대신에, S-60-15.1 [N33T]은 세포-표면 SORT1을 하향조절하고, PGRN 분비를 증가시키고, PGRN의 SORT1에 대한 결합을 차단할 뿐만 아니라 V_L의 33 위치에서 제조 책임을 제거함으로써 이전에 기재된 항체보다 더 안정한 바람직한 특성을 유지한다.

실시예 5: 비-인간 영장류에서 항-소틸린 항체 PK 및 PD

이 실시예에서, 정맥내 (IV) 투여된 항-소틸린 항체 S-60-15.1 [N33T] LALAPS의 약동학 (PK) 및 약력학 (PD)을 비-인간 영장류에서 결정하였다.

재료 및 방법

단일 용량 약동학 및 약력학 연구

단일 용량 약동학 연구를 위해, 사이노몰구스 원숭이에게 0일에 5mg/kg, 20mg/kg, 60mg/kg, 또는 200mg/kg의 단일 IV 용량 (용량당 n = 3마리의 동물)으로 항-소틸린 항체를 투여하였다. 그 후 여러 시점에서 동물로부터 혈액 및 CSF를 채취하여 항-소틸린 항체 약동학의 측정값인, 혈장 및 뇌척수액 (CSF) 중의 항-소틸린 항체 농도를 획득하였다. 약력학의 측정값인, 프로그래놀린 (PGRN) 농도 및 백혈구 (WBC) 상의 소틸린 (SORT1) 수준을 또한 결정하였다.

항-소틸린 항체 농도를 항-소틸린 항체-특이적 항-이디오타입 항체와 함께 ELISA 검정을 사용하여 분석하였다. PGRN 농도는 상업적으로-이용가능한 ELISA 키트로 분석하였다. 백혈구 상의 SORT1 수준은 ELISA 검정을 사용하여 분석하였고, 단백질 농도로 정규화하였다.

결과

[0679] 표 14는 각각의 시험된 항-소틸린 항체 용량에 대한 혈장 평균 C_{max} , 평균 AUC, 및 $t_{1/2}$ 을 제공한다.

표 14. 지시된 항-소틸린 항체 용량에 대한 C_{max} , 평균 AUC, 및 $t_{1/2}$ (각 용량에 대해 $n=3$).

항체 용량	평균 C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	평균 AUC ($\mu\text{g} \times \text{hr/ml}$)	$t_{1/2}$ 시간
5mg/kg	156	2,870	4.7
20mg/kg	697	26,500	13.3
60mg/kg	2,570	118,000	42
200mg/kg	7,910	366,000	73.6

[0680]

[0681] 도 1a에 나타난 바와 같이, 말초 백혈구에서 SORT1 발현 수준은 시험된 항-소틸린 항체 용량 중 어느 것으로 비-인간 영장류를 처리한 후에 감소하였다. 더 높은 항-소틸린 항체 용량 (60 mg/kg, 200 mg/kg)은 더 낮은 항-소틸린 항체 용량 (5mg/kg, 20 mg/kg)과 비교하여 말초 백혈구에서 SORT1 수준의 조기 및 보다 장기간 감소를 초래했다.

[0682] PGRN의 수준은 시간- 및 용량-의존적 방식으로 항-소틸린 항체의 단일 IV 주사로 투여된 비-인간 영장류의 혈장에서 증가하였다 (도 1b). 특히, 혈장 PGRN 수준은 시험된 모든 항-소틸린 항체 용량에 대해, 기준선 수준과 비교하여, C_{max} 에서 3배 내지 4배 증가하였다. 혈장 PGRN 수준은 더 높은 항체 용량에서 보다 장기간 동안 상승된 상태로 유지되었다. 또한, 증가된 혈장 PGRN 수준은 말초 백혈구에서 SORT1의 발현 수준 감소와 상관 관계가 있었다.

[0683] CSF에서 PGRN의 수준은 또한 항-소틸린 항체의 단일 IV 주사로 투여된 비-인간 영장류에서 증가하였다. 도 1c에 제시된 바와 같이, CSF PGRN 수준은 20 mg/kg, 60 mg/kg, 또는 200 mg/kg로 투여된 동물에서 기준선보다 2배 내지 3배 증가하였다. 혈장 PGRN 수준에서 관측된 바와 같이, CSF PGRN 수준은 더 높은 항체 용량 그룹에서 시간이 지남에 따라 상승된 상태로 유지되었다.

[0684] 표 15는 비-인간 영장류에서 각각의 시험된 항-소틸린 항체 용량에 대한 CSF 평균 C_{max} , 평균 AUC, 및 $t_{1/2}$ 을 제공한다. 항-소틸린 항체 CSF 농도는 혈장에서 관측된 양의 평균 약 0.1%였다.

표 15. 비-인간 영장류에서의 항-소틸린 항체 CSF PK 파라미터 및 추정된 반감기.

투약 수준	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ₀₋₁₆₈ ($\text{h} \times \mu\text{g/mL}$)	CL (mL/h/kg)	$t_{1/2}$ 시간 (일)
5mg/kg	20	184	20692	32.3 (1.34)
20mg/kg	2243	35717	745	23.8 (1)
60mg/kg	6842	113573	623	38.3 (1.6)
200mg/kg	4595	349187	1037	72.4 (3.02)

[0685]

[0686] 반복 투여 약동학 및 약력학 연구

[0687] 추가의 약동학 및 약력학 연구는 반복-투여 요법에 따라 항-소틸린 항체가 투여된 비-인간 영장류에서 수행되었다. 이러한 연구에서, 동물 (수컷 2마리 및 암컷 2마리)에 항-소틸린 항체를 4주 동안 주당 1회 60mg/kg의 용량으로 투여하였다. 그 후 여러 시점에서, 말초 백혈구 중의 SORT1 발현 수준을 결정하였다. 또한, 항-소틸린 항체의 혈장 및 CSF 수준을 결정하였다.

[0688] 도 2a에 나타난 바와 같이, 말초 백혈구 중의 SORT1 수준은 연구 기간 내내 감소된 상태로 유지되었다. 혈장 PGRN 수준은 피크 수준에서 기준선보다 5배 내지 6배 증가하였다 (도 2b). 혈장 PGRN 감소는 항-소틸린 항체의 제4 및 최종 투여 후 관측되었지만; 혈장 PGRN 수준은 기준선보다 2배 상승된 상태로 유지되었다. 또한, CSF PGRN 수준은 기준선보다 3배 내지 4배 증가하였다 (도 2c).

[0689] 평균 C_{max} 및 AUC₀₋₁₆₈에 의해 평가된 전신 항-소틸린 항체 노출은 1일에 2100 $\mu\text{g/mL}$ 및 114,000 $\mu\text{g/mL} \times \text{hr}$ 이고, 22일에 3020 $\mu\text{g/mL}$ 및 174,000 $\mu\text{g/mL} \times \text{hr}$ 이었다. 이러한 결과는 1일에 비해 22일에 노출이 더 많았으며, 이는 항체의 일부 축적을 나타낸다.

[0690] 이들 동물에서 항-소틸린 항체의 CSF 농도는 CSF에서의 다른 항체의 분포와 일치하게, 혈장에서 관측된 것의

0.03% 내지 0.12%의 범위였다 (Pestalozzi 등, (2000) J Clin Oncol 18(11):2349-51; Petereit 등, (2009) Mult Scler 15(2):189-92).

[0691] 종합하면, 이들 결과는, S-60-15.1 [N33T] 변이체가, 비교적 짧은 반감기를 가짐에도 불구하고, 말초 혈액구에서 SORT1 수준을 감소시키고, 혈장 및 CSF PGRN 수준을 증가시키면서 *생체내* 활성을 유지하였음을 나타낸다.

[0692] 게다가, 4주 및 26주의 반복 용량 독성 연구에서 사이노몰구스 원숭이에 대한 S-60-15.1 [N33T]의 IV 투여는 매주 최대 200 mg/kg에서 잘 허용되었으며, 사이토카인 방출, 사망률, 체중, 호흡수 및 호흡 깊이, 주사 부위에서의 국소 내약성 평가를 포함하는 이들 및 기타 독성 연구에 근거한 인간의 임상 연구 수행을 불가능하게 할 불리한 발견은 없었다. 따라서, S-60-15.1 [N33T]은 FTD 및 본 명세서에서 고려되는 다른 적응증에 대한 인간 임상 연구에서의 시험에 적합하다.

[0693] 항-소틸린 항체의 투여로 인한 독성에 관한 불리한 발견의 결여는 소틸린이 몇몇 리간드의 수용체로서 작용하고 세포 수송 및 신호전달에서 다수의 역할을 한다는 사실을 고려하면 놀라웠다 (Nykjaer, A 등, (2012) *Trends Neurosci* 35: 261-270). 소틸린의 다중 리간드와 기능적 역할로 인해, 항-소틸린 항체의 투여는 오프-표적 효과 (off-target effect)를 유발할 것으로 예상되었지만; S-60-15.1 [N33T] 항체는 투여된 용량에서 잘 허용되었다.

S-60 항체 변이체의 V_H 영역의 서열, S-60에 대한 정렬, 및 HVR 위치

S-60 (서열식별번호: 56) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGGYYWGWIQQPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
 S-60-1 (서열식별번호: 107) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISVRYWGWIQQPGKGLEWIGSIYHSGSTYY 60
 S-60-2 (서열식별번호: 108) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISVRYWGWIQQPGKGLEWIGAIYPSGSTYY 60
 S-60-3 (서열식별번호: 109) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGGYYWGWIQQPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
 S-60-4 (서열식별번호: 110) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGGYYWGWIQQPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
 S-60-7 (서열식별번호: 111) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGGYYWGWIQQPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
 S-60-8 (서열식별번호: 112) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGGYYWGWIQQPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
 S-60-10 (서열식별번호: 54) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGGYYWGWIQQPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
 S-60-11 (서열식별번호: 54) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGGYYWGWIQQPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
 S-60-12 (서열식별번호: 54) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGGYYWGWIQQPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
 S-60-13 (서열식별번호: 55) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGGYYWGWIQQPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
 S-60-14 (서열식별번호: 55) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGGYYWGWIQQPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
 S-60-15 (서열식별번호: 56) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGGYYWGWIQQPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
 S-60-15.1 (서열식별번호: 56) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGGYYWGWIQQPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
 S-60-16 (서열식별번호: 56) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGGYYWGWIQQPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
 S-60-18 (서열식별번호: 56) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGGYYWGWIQQPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
 S-60-19 (서열식별번호: 54) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGGYYWGWIQQPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
 S-60-24 (서열식별번호: 56) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGGYYWGWIQQPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
 S-60 정렬 *****
 S-60 HVR H1 (서열식별번호: 1) -----YSISSGGYYWG-----
 S-60 HVR H2 (서열식별번호: 2) -----TIYHSGSTYY

S-60 (서열식별번호: 56 cont.) NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQGSIKQGYGMDVWGQGTITVTVSS 122
 S-60-1 (서열식별번호: 107 cont.) NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQGSIKQGYGMDVWGQGTITVTVSS 122
 S-60-2 (서열식별번호: 108 cont.) NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQGSIKQGYGMDVWGQGTITVTVSS 122
 S-60-3 (서열식별번호: 109 cont.) NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQGSIKQGYGMDVWGQGTITVTVSS 122
 S-60-4 (서열식별번호: 110 cont.) NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQGSIKQGYGMDVWGQGTITVTVSS 122
 S-60-7 (서열식별번호: 111 cont.) NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQGSIKQGYGMDVWGQGTITVTVSS 122
 S-60-8 (서열식별번호: 112 cont.) NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQGSIKQGYGMDVWGQGTITVTVSS 122
 S-60-10 (서열식별번호: 54 cont.) NPSLKSVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQGSIQQGYGMDVWGQGTITVTVSS 122
 S-60-11 (서열식별번호: 54 cont.) NPSLKSVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQGSIQQGYGMDVWGQGTITVTVSS 122
 S-60-12 (서열식별번호: 54 cont.) NPSLKSVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQGSIQQGYGMDVWGQGTITVTVSS 122
 S-60-13 (서열식별번호: 55 cont.) NPSLESRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQGSIQQGYGMDVWGQGTITVTVSS 122
 S-60-14 (서열식별번호: 55 cont.) NPSLESRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQGSIQQGYGMDVWGQGTITVTVSS 122
 S-60-15 (서열식별번호: 56 cont.) NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQGSIKQGYGMDVWGQGTITVTVSS 122
 S-60-15.1 (서열식별번호: 56 cont.) NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQGSIKQGYGMDVWGQGTITVTVSS 122
 S-60-16 (서열식별번호: 56 cont.) NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQGSIKQGYGMDVWGQGTITVTVSS 122
 S-60-18 (서열식별번호: 56 cont.) NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQGSIKQGYGMDVWGQGTITVTVSS 122
 S-60-19 (서열식별번호: 54 cont.) NPSLKSVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQGSIQQGYGMDVWGQGTITVTVSS 122
 S-60-24 (서열식별번호: 56 cont.) NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARQGSIKQGYGMDVWGQGTITVTVSS 122
 S-60 정렬 *****
 S-60 HVR H2 (서열식별번호: 2 cont.) NPSLKS-----
 S-60 HVR H3 (서열식별번호: 6) -----ARQGSIKQGYGMDV-----

S-60 항체 변이체의 V_L 영역의 서열, S-60에 대한 정렬, 및 HVR 위치

[0694]

S-60 (서열식별번호: 79) DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
 S-60-1 (서열식별번호: 113) DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
 S-60-2 (서열식별번호: 114) DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
 S-60-3 (서열식별번호: 115) DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
 S-60-4 (서열식별번호: 116) DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
 S-60-7 (서열식별번호: 117) DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
 S-60-8 (서열식별번호: 118) DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
 S-60-10 (서열식별번호: 57) DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
 S-60-11 (서열식별번호: 58) DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
 S-60-12 (서열식별번호: 59) DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
 S-60-13 (서열식별번호: 57) DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
 S-60-14 (서열식별번호: 58) DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
 S-60-15 (서열식별번호: 57) DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
 S-60-15.1 (서열식별번호: 60) DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
 S-60-16 (서열식별번호: 77) DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
 S-60-18 (서열식별번호: 78) DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
 S-60-19 (서열식별번호: 79) DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
 S-60-24 (서열식별번호: 80) DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
 S-60 경렬 *****
 S-60 HVR L1 (서열식별번호: 27) -----RSSQSLHNSNGYNYLD-----
 S-60 HVR L2 (서열식별번호: 29) -----LGSNRA-----

S-60 (서열식별번호: 79 cont.) SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGKVEIK 112
 S-60-1 (서열식별번호: 113 cont.) SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGKVEIK 112
 S-60-2 (서열식별번호: 114 cont.) SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGKVEIK 112
 S-60-3 (서열식별번호: 115 cont.) SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGKVEIK 112
 S-60-4 (서열식별번호: 116 cont.) SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGKVEIK 112
 S-60-7 (서열식별번호: 117 cont.) SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGKVEIK 112
 S-60-8 (서열식별번호: 118 cont.) SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGKVEIK 112
 S-60-10 (서열식별번호: 57 cont.) SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGKVEIK 112
 S-60-11 (서열식별번호: 58 cont.) SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGKVEIK 112
 S-60-12 (서열식별번호: 59 cont.) SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGKVEIK 112
 S-60-13 (서열식별번호: 57 cont.) SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGKVEIK 112
 S-60-14 (서열식별번호: 58 cont.) SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGKVEIK 112
 S-60-15 (서열식별번호: 57 cont.) SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGKVEIK 112
 S-60-15.1 (서열식별번호: 60 cont.) SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGKVEIK 112
 S-60-16 (서열식별번호: 77 cont.) SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGKVEIK 112
 S-60-18 (서열식별번호: 78 cont.) SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGKVEIK 112
 S-60-19 (서열식별번호: 79 cont.) SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGKVEIK 112
 S-60-24 (서열식별번호: 80 cont.) SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGKVEIK 112
 S-60 경렬 *****
 S-60 HVR L2 (서열식별번호: 29 cont.) S-----
 S-60 HVR L3 (서열식별번호: 33) -----MQQQETPLT-----

[0695]

표 16: 항-SORT1 항체의 중쇄 HVR H1 서열

Ab(들)	HVR H1	서열식별번호 :
S-60; S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	YSISSGYWVG	1

표 17: 항-SORT1 항체의 중쇄 HVR H2 서열

Ab(들)	HVR H2	서열식별번호 :
S-60; S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	TIYHSGSTYYNPSLKS	2
S-60-13; S-60-14	TIYHSGSTYYNPSLES	3
식 I	TIYHSGSTYYNPSLX ₁ S X ₁ 은 K 또는 E 임	4

표 18: 항-SORT1 항체의 중쇄 HVR H3 서열

Ab(들)	HVR H3	서열식별번호 :
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-19	ARQGSIQGYGMDV	5
S-60; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-24	ARQGSIKQGYGMDV	6
식 II	ARQGSIX ₁ QGYGMDV X ₁ 은 Q 또는 K 임	7

표 19: 항-SORT1 항체의 경쇄 HVR L1 서열

Ab(들)	HVR L1	서열식별번호 :
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-16; S-60-18	RSSQSLLRSNGYNYLD	8
S-60-15.1 [N33T]	RSSQSLLRSTGYNYLD	9
S-60-15.2 [N33S]	RSSQSLLRSGGYNYLD	10
S-60-15.3 [N33G]	RSSQSLLRSGGYNYLD	11

[0696]

Ab(들)	HVR L1	서열식별번호 :
S-60-15.4 [N33R]	RSSQSLLRSRGYNYLD	12
S-60-15.5 [N33D]	RSSQSLLRSDGYNYLD	13
S-60-15.6 [N33H]	RSSQSLLRSHGYNYLD	14
S-60-15.7 [N33K]	RSSQSLLRSKGYNYLD	15
S-60-15.8 [N33Q]	RSSQSLLRSQGYNYLD	16
S-60-15.9 [N33Y]	RSSQSLLRSYGYNYLD	17
S-60-15.10 [N33E]	RSSQSLLRSEGYNYLD	18
S-60-15.11 [N33W]	RSSQSLLRSWGYNYLD	19
S-60-15.12 [N33F]	RSSQSLLRSFGYNYLD	20
S-60-15.13 [N33I]	RSSQSLLRSIGYNYLD	21
S-60-15.14 [N33V]	RSSQSLLRSVGYNYLD	22
S-60-15.15 [N33A]	RSSQSLLRSAGYNYLD	23
S-60-15.16 [N33M]	RSSQSLLRSMGYNYLD	24
S-60-15.17 [N33L]	RSSQSLLRSLGYNYLD	25
S-60, S-60-19	RSSQSLLHSNGYNYLD	26
S-60-24	RSSQGLLRSGYNYLD	27
식 III	RSSQX ₁ LLX ₂ SX ₃ GYNYL D X ₁ 은 S 또는 G 임 X ₂ 는 R 또는 H 임 X ₃ 은 N, T, S, G, R, D, H, K, Q, Y, E, W, F, I, V, A, M, 또는 L 임	28

표 20: 항-SORT1 항체의 경쇄 HVR L2 서열

Ab(들)	HVR L2	서열식별번호 :
S-60; S-60-10; S-60-11; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	LGSNRAS	29
S-60-12	LGSNRVS	30
식 IV	LGSNRX ₁ S X ₁ 은 A 또는 V 임	31

표 21: 항-SORT1 항체의 경쇄 HVR L3 서열

Ab(들)	HVR L3	서열식별번호 :
S-60-10; S-60-11; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-	MQQQEAPLT	32

[0697]

60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-24		
S-60; S-60-12; S-60-18; S-60-19	MQQQETPLT	33
식 V	MQQQEX ₁ PLT X ₁ 은 A 또는 T 임	34

표 22: 항-SORT1 항체의 중쇄 프레임워크 1 서열

Ab(들)	VH FR1	서열식별번호:
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	QVQLQESGPGLVKPSSET LSLTCAVSG	35

표 23: 항-SORT1 항체의 중쇄 프레임워크 2 서열

Ab(들)	VH FR2	서열식별번호:
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	WIRQPPGKGLEWIG	36

표 24: 항-SORT1 항체의 중쇄 프레임워크 3 서열

Ab(들)	VH FR3	서열식별번호:
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-19	QVTISVDTSKNQFSLELS SVTAADTAVYYC	37
S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-24	RVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYC	38
식 VI	X ₁ VTISVDTSKNQFSLX ₂ LSSVTAADTAVYYC X ₁ 은 Q 또는 R 임 X ₂ 는 E 또는 K 임	39

표 25: 항-SORT1 항체의 중쇄 프레임워크 4 서열

Ab(들)	VH FR4	서열식별번호:
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3	WGQGTTVTVSS	40

[0698]

[N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24		
--	--	--

표 26: 항-SORT1 항체의 경쇄 프레임워크 1 서열

Ab(들)	VL FR1	서열식별번호:
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-19	DIVMTQSPLSLPVTGPGE ASISC	41
S-60-18	DIVMTQSPLSLPVTGG PASISC	42
S-60-24	DIVMTQSPLSLPVTGPGE ASISC	43
식 VII	DIVMTQSPLSLPVTGPX ₁ X ₂ ASISC X ₁ 은 E 또는 G 임 X ₂ 는 P 또는 S 임	44

표 27: 항-SORT1 항체의 경쇄 프레임워크 2 서열

Ab(들)	VL FR2	서열식별번호:
S-60-10; S-60-11; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	WYLQKPGQSPQLLIY	45
S-60-12	WYLQKPGQPPQLLIY	46
식 VIII	WYLQKPGQX ₁ PQLLIY X ₁ 은 S 또는 P 임	47

표 28: 항-SORT1 항체의 경쇄 프레임워크 3 서열

Ab(들)	VL FR3	서열식별번호:
S-60-10; S-60-13; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]	GVPDRFSGSGSGTDFTL KISR AEAEDVGVYYC	48
S-60-11; S-60-12; S-60-14; S-60-19; S-60-24	GVPDRFSGSGSGTDFTL	49

[0699]

	KISRVEAEDVGYYC	
S-60-16	GVPDRFSGSGGTDFTL KISRVEAEDVGAYYC	50
S-60-18	GVPDRLSGSGGTDFTL KISRVEAEDVGYYC	51
식 IX	GVPDRX ₁ SGSGGTDFTL LKISRX ₂ EAEDVGX ₃ YYC X ₁ 은 F 또는 L 임 X ₂ 는 A 또는 V 임 X ₃ 은 V 또는 A 임	52

표 29: 항-SORT1 항체의 경쇄 프레임워크 4 서열

Ab(들)	VL FR4	서열식별번호:
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	FGGGTKVEIK	53

표 30: 항-SORT1 항체의 중쇄 가변 영역 서열

Ab(들)	HCVR	서열식별번호:
S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-19	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSIS SGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGST YYNPSLKSQVTISVDTSKNQFSLKSSVTA ADTAVYYCARQGSIQGGYYGMDVWGQ GTTVTVSS	54
S-30-13, S-60-14	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSIS SGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGST YYNPSLESRTISVDTSKNQFSLKSSVTA ADTAVYYCARQGSIQGGYYGMDVWGQ GTTVTVSS	55
S-60, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16, S-60-18, S-60-24	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSIS SGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGST YYNPSLSRVTSVDTSKNQFSLKSSVT AADTAVYYCARQGSIQGGYYGMDVWGQ GTTVTVSS	56

표 31: 항-SORT1 항체의 경쇄 가변 영역 서열

Ab(들)	LCVR	서열식별번호:
S-60-10; S-60-13; S-60-15 [N33 (wt)]	DIVMTQSPPLSPVTPGEPASISCRSSQSLRSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGGTDFTLKISRAEA	57

[0700]

Ab(들)	LCVR	서열식별번호:
	EDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIK	
S-60-11; S-60-14	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIK	58
S-60-12	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGYYCMQQQETPLTFGGGKVEIK	59
S-60-15.1 [N33T]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSTGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIK	60
S-60-15.2 [N33S]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSSGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRAEAE DVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIK	61
S-60-15.3 [N33G]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSGGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIK	62
S-60-15.4 [N33R]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSRGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIK	63
S-60-15.5 [N33D]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSDGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIK	64
S-60-15.6 [N33H]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSHGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIK	65
S-60-15.7 [N33K]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSKGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIK	66
S-60-15.8 [N33Q]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSQGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIK	67
S-60-15.9 [N33Y]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSYGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIK	68
S-60-15.10 [N33E]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSEGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIK	69
S-60-15.11 [N33W]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSWGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIK	70
S-60-15.12 [N33F]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSFGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRAEAE DVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIK	71
S-60-15.13 [N33I]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSIGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRAEAE DVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIK	72
S-60-15.14 [N33V]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSVGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIK	73
S-60-15.15 [N33A]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSAGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRAEA EDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIK	74

[0701]

Ab(들)	LCVR	서열식별번호:
S-60-15.16 [N33M]	DIVMTQSP ~~LS~~ LPVTPGEPASISCRSSQSL ~~RS~~ MGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLG ~~SN~~ RASGV ~~PDR~~ FSGSGSGTDFTLKISR ~~AE~~ A EDVG ~~VYY~~ CMQQQEAPLTFGGG ~~TK~~ VEIK	75
S-60-15.17 [N33L]	DIVMTQSP ~~LS~~ LPVTPGEPASISCRSSQSL ~~RS~~ LGYN ~~Y~~ LDWYL QKPGQSPQLLIYLG ~~SN~~ RASGV ~~PDR~~ FSGSGSGTDFTLKISR ~~AE~~ A EDVG ~~VYY~~ CMQQQEAPLTFGGG ~~TK~~ VEIK	76
S-60-16	DIVMTQSP ~~LS~~ LPVTPGEPASISCRSSQSL ~~RS~~ NGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLG ~~SN~~ RASGV ~~PDR~~ FSGSGSGTDFTLKISR ~~VE~~ A EDVG ~~VYY~~ CMQQQEAPLTFGGG ~~TK~~ VEIK	77
S-60-18	DIVMTQSP ~~LS~~ LPVTPGGPASISCRSSQSL ~~RS~~ NGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLG ~~SN~~ RASGV ~~PDR~~ LSGSGSGTDFTLKISR ~~VE~~ A AEDVG ~~VYY~~ CMQQQETPLTFGGG ~~TK~~ VEIK	78
S-60, S-60-19	DIVMTQSP ~~LS~~ LPVTPGEPASISCRSSQSL ~~HS~~ NGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLG ~~SN~~ RASGV ~~PDR~~ FSGSGSGTDFTLKISR ~~VE~~ A EDVG ~~VYY~~ CMQQQETPLTFGGG ~~TK~~ VEIK	79
S-60-24	DIVMTQSP ~~LS~~ LPVTPGESASISCRSSQSL ~~RS~~ NGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLG ~~SN~~ RASGV ~~PDR~~ FSGSGSGTDFTLKISR ~~VE~~ A EDVG ~~VYY~~ CMQQQEAPLTFGGG ~~TK~~ VEIK	80

표 32: 소틸린 아미노산 서열

설명	서열	서열식별번호
인간 소틸린	10 20 30 40 50 MERPWGAADG LSRWPHGLGL LLLQLLPPS TLSQDRLDAP PPPAAPLPRW 60 70 80 90 100 SGPIGVSWGL RAAAAGGAFP RGGWRRSAP GEDEECGRVR DFVAKLANNT 110 120 130 140 150 HGHVFDLLRG SVSLSWVGDS TGVILVLTTF HVPLVIMTFG QSKLYRSEDY 160 170 180 190 200 GKNFKDITDL INNTFIRTEF GMAIGPENSG KVVLTAEVSG GSRGGRIFRS 210 220 230 240 250 SDFAKNFVQT DLPFHPLTQM MYSPQNSDYL LALSTENGLW VSKNFGGKWE 260 270 280 290 300 EIHKAVCLAK WGSNTIFFT TYANGSCKAD LGALELWRTS DLGKSFKTIG 310 320 330 340 350 VKIYSFGLGG RFLFASVMAD KDTTRRIHVS TDQGDWMSMA QLPSVGQE~~Q~~F 360 370 380 390 400 YSILAANDDM VFMHVDEPGD TGFGTIFTSD DRGIVYSKSL DRHLYTTTGG 410 420 430 440 450 ETDFTNVTSL RGVYITSVLS EDNSIQTMIT FDQGGRWTHL RKPENSECDA 460 470 480 490 500 TAKNKNECSL HIHASYSISQ KLVNPMAPLS EPNAVGVIA HGSVGDAISV 510 520 530 540 550 MVPDVYISDD GGYSWTKMLE GPHYYTILDS GGIIV~~AE~~HS SRPINVIKFS 560 570 580 590 600 TDEGQCWQTY TFTRDPIYFT GLASEPGARS MNISIWGFTE SFLTSQWVS~~Y~~ 610 620 630 640 650 TIDFKDILER NCEEKDYTIW LAHSTDPE~~DY~~ EDGCILGYKE QFLRLRKSSV 660 670 680 690 700 CQNGRDYVVT KQPSICLCSL EDFLCDFGY~~Y~~ RPENDSKC~~VE~~ QPELK~~GH~~DLE	81

[0702]

설명	서열	서열식별번호
	710 720 730 740 750 FCLYGREEHL TTNGYRKIPG DKCQGGVNPV REVKDLKKKC TSNFLSPEKQ 760 770 780 790 800 NSKSNVPII LAIVGLMLVT VVAGVLIVKK YVCGGRFLVH RYSVLQQHAE 810 820 830 ANGVGDGVDAL DTASHTNKG YHDDSDDLL E	
마우스 소틸린	MERPRGAADG LLRWPLGLLL LLQLPPAAV GQDRLDAPPP PAPLLRWAG PVGVSWGLRA AAPGGVPVRA GRWRRGAPAE DQDCGRLPDF IAKLTNNTHQ HVFDDLSGSV SLSWVGDSGT VILVLTTFQV PLVIVSFGQS KLYRSEDYGK NFKDITNLIN NTFIRTEFGM AIGPENSGKV ILTAEVSGGS RGGVRFRSSD FAKNFVQTDL PFHPLTQMMY SPQNSDYLLA LSTENGLWVS KNFGEKWEEI HKAIVCLAKWG PNNIIFTTTH VNGSCKADLG ALELWRTSDL GKTFKTIGVK IYSFGLGGRF LFASVMADKD TTRRIHVSTD QGDTWSMAQL PSVGQEQQFY ILAANEDMVF MHVDEPGDTG FGTIFTSDDR GIVYSKSLDR HLYTTTGGET DFTNVTSLRG VYITSTLSED NSIQSMITFD QGGRWEHLRK PENSKCDATA KNKNECSLHI HASYSISQKL NVPMAPLSEP NAVGIVIAHG SVGDAISVMV PDVYISDDGG YSWAKMLEGP HYYTILDSGG IIVAEHSNR PINVIKFSTD EGQCWQSYVF TQEPYFTGL ASEPGRSMN ISIWGFTESE ITRQWVSYTV DFKDILERNC EEDDYTTWLA HSTDPGDYKD GCILGYKEQF LRLRKSSVCQ NGRDYVVAQ PSVCPSLED FLCDFGYFRP ENASECQEVP ELKGHELEFC LYGKEEHLTT NGYRKIPGDK CQGGMNPARE VKDLKKKCTS NFLNPTKQNS KSNVPIILA IVGLMLVTVV AGVLIVKKYV CGGRFLVHRY SVLQQHAEAD GVEALDSTSH AKSGYHDDSD EDLLE	82
랫트 소틸린	MERPRGAADG LLRWPLGLLL LLQLPPAAV GQDRLDAPPP PAPLLRWAG PVGVSWGLRA AAPGGVPVRA GRWRRGAPAE DQDCGRLPDF IAKLTNNTHQ HVFDDLSGSV SLSWVGDSGT VILVLTTFQV PLVIVSFGQS KLYRSEDYGK NFKDITNLIN NTFIRTEFGM AIGPENSGKV ILTAEVSGGS RGGVRFRSSD FAKNFVQTDL PFHPLTQMMY SPQNSDYLLA LSTENGLWVS KNFGEKWEEI HKAIVCLAKWG PNNIIFTTTH VNGSCKADLG ALELWRTSDL GKTFKTIGVK IYSFGLGGRF LFASVMADKD TTRRIHVSTD QGDTWSMAQL PSVGQEQQFY ILAANDMVF MHVDEPGDTG FGTIFTSDDR GIVYSKSLDR HLYTTTGGET DFTNVTSLRG VYITSTLSED NSIQSMITFD QGGRWEHLQK PENSKCDATA KNKNECSLHI HASYSISQKL NVPMAPLSEP NAVGIVIAHG SVGDAISVMV PDVYISDDGG YSWAKMLEGP HYYTILDSGG IIVAEHSNR PINVIKFSTD EGQCWQSYVF SQEPVYFTGL ASEPGRSMN ISIWGFTESE LTRQWVSYTI DFKDILERNC EENDYTTWLA HSTDPGDYKD GCILGYKEQF LRLRKSSVCQ NGRDYVVAQ PSICPSLED FLCDFGYFRP ENASECQEVP ELKGHELEFC LYGKEEHLTT NGYRKIPGDR CQGGMNPARE VKDLKKKCTS NFLNPKKQNS KSSVPIILA IVGLMLVTVV AGVLIVKKYV CGGRFLVHRY SVLQQHAEAD GVEALDTASH AKSGYHDDSD EDLLE	83

표 33: S-60-15 펩티드 서열

설명	서열	서열식별번호
Asp-box 모티프	(S/T)-X-(D/N)-X-X-X-X-(W/F/Y) X는 임의의 아미노산임	84
Asp-box 모티프	X-X-(S/T)-X-(D/N)-X-G-X-(T/S)-(W/F/Y)-X X는 임의의 아미노산임	85
인간 소틸린의 Asp-box 모티프 (관기 200-	SSDFAKNF	86

[0703]

207)		
S-60-15 펩티드	NQFSLK	87
S-60-15 펩티드	QGYYGMDVWVGQGTITVTVSSASTK	88
S-60-15 펩티드	DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK	89
S-60-15 펩티드	DTLMISR	90
S-60-15 펩티드	TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK	91
S-60-15 펩티드	VVSVLTVLHQDWLNGK	92
S-60-15 펩티드	EPQVYTLPPSQEEMTK	93
S-60-15 펩티드	NQVSLTCLVK	94
S-60-15 펩티드	GFYPSDIAVEWESNGQPENNYK	95
S-60-15 펩티드	WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK	96
S-60-15 펩티드	DIVMTQSPLSLPTPGEPASISCR	97
S-60-15 펩티드	SSQSLLR	98
S-60-15 펩티드	SNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSR	99
S-60-15 펩티드	AEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGGTK	100
S-60-15 펩티드	SGTASVVCCLNNFYPR	101
S-60-15 펩티드	VDNALQSGNSQESVTEQDSK	102

표 34: Fc 도메인 아미노산 서열

설명	서열	서열식별번호
huIgG1 LALAPS Fc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	103
huIgG1 C-말단 라이신이 없는 LALAPS Fc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK	104

[0704]

설명	서열	서열식별번호
	SLSLSPG	

표 35: 전장 중쇄 아미노산 서열

설명	서열	서열식별번호
C-말단 라이신을 갖는 Fc LALAPS를 갖는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-19	QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGW IRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNP SLKSQVTISVDT S KNQFSLELSSVTAADTAVYYCARQGSIQGGYYGMDV WGQGT TTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	105
C-말단 라이신이 없는 Fc LALAPS를 갖는 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-19	QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGW IRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNP SLKSQVTISVDT S KNQFSLELSSVTAADTAVYYCARQGSIQGGYYGMDV WGQGT TTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG	106
C-말단 라이신을 갖는 Fc LALAPS를 갖는 S-60-13, S-60-14	QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGW IRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNP SLKSRVTISVDT SK NQFSLELSSVTAADTAVYYCARQGSIQGGYYGMDV WGQGT TTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	135
C-말단 라이신이 없는 Fc LALAPS를 갖는 S-60-13, S-60-14	QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGW IRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNP SLKSRVTISVDT SK NQFSLELSSVTAADTAVYYCARQGSIQGGYYGMDV WGQGT TTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY	136

[0705]

설명	서열	서열식별번호
	SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG	
C-말단 라이신을 갖는 Fc LALAPS를 갖는 S-60, S- 60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S- 60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60- 15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60- 15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16, S-60-18, S-60-24	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGW IRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLKSRTISVDTS KNQFSLKLSSTVAADTAIVYYCARQGSIKQGYGMD VWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	137
C-말단 라이신이 없는 Fc LALAPS를 갖는 S-60, S- 60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S- 60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60- 15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60- 15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16, S-60-18, S-60-24	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGW IRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYYNPSLKSRTISVDTS KNQFSLKLSSTVAADTAIVYYCARQGSIKQGYGMD VWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG	138

표 36: 전장 경쇄 아미노산 서열

설명	서열	서열식별번호
S-60-10, S-60-13, S-60-15 [N33 (wt)]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLRSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRAEAEDVGVYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIPPSDEQLKSGTASVVCLLNMFYPREAKVQWKVDN	139

[0706]

설명	서열	서열식별번호
	ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
S-60-11; S-60-14	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLRSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	140
S-60-12	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLRSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	141
S-60-15.1 [N33T]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLRSTGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRAEAEDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	142
S-60-15.2 [N33S]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLRSGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRAEAEDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	143
S-60-15.3 [N33G]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLRSGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRAEAEDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	144
S-60-15.4 [N33R]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLRSGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRAEAEDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	145
S-60-15.5 [N33D]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLRSDGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRAEAEDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	146
S-60-15.6 [N33H]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLRSHGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRAEAEDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	119
S-60-15.7 [N33K]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLRSKGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRAEAEDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIKRTVAAP	120

[0707]

설명	서열	서열식별번호
	SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
S-60-15.8 [N33Q]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSQGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRAEAEDVGYYCMQQQEAPLTFGGGTKEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	121
S-60-15.9 [N33Y]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSYGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRAEAEDVGYYCMQQQEAPLTFGGGTKEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	122
S-60-15.10 [N33E]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSEGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRAEAEDVGYYCMQQQEAPLTFGGGTKEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	123
S-60-15.11 [N33W]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSWGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRAEAEDVGYYCMQQQEAPLTFGGGTKEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	124
S-60-15.12 [N33F]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSFGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRAEAEDVGYYCMQQQEAPLTFGGGTKEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	125
S-60-15.13 [N33I]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSIGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRAEAEDVGYYCMQQQEAPLTFGGGTKEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	126
S-60-15.14 [N33V]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSVGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRAEAEDVGYYCMQQQEAPLTFGGGTKEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	127
S-60-15.15 [N33A]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSAGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRAEAEDVGYYCMQQQEAPLTFGGGTKEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	128
S-60-15.16 [N33M]	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLRSMGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI	129

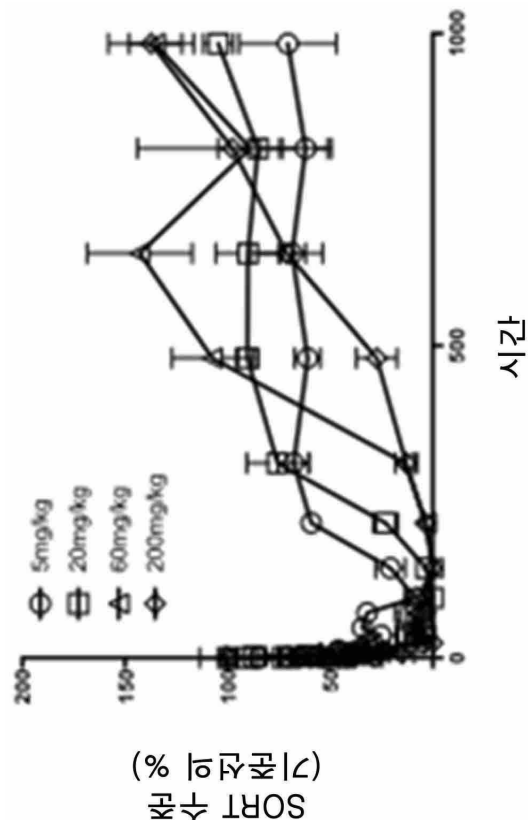
[0708]

설명	서열	서열식별번호
	SRAEAEDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTTLTKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
S-60-15.17 [N33L]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLRLSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRAEAEDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTTLTKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	130
S-60-16	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLRLSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGAYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTTLTKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	131
S-60-18	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLRLSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTTLTKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	132
S-60, S-60-19	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLRLSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTTLTKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	133
S-60-24	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLRLSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGYYCMQQQEAPLTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTTLTKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	134

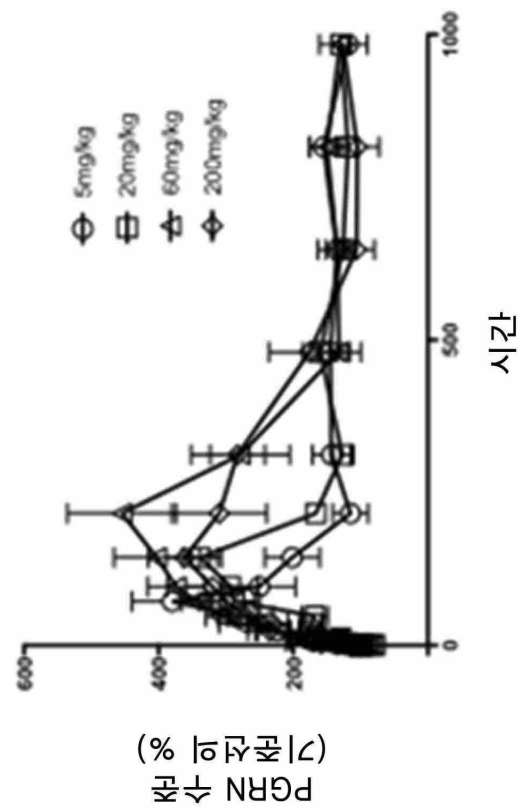
[0709]

도면

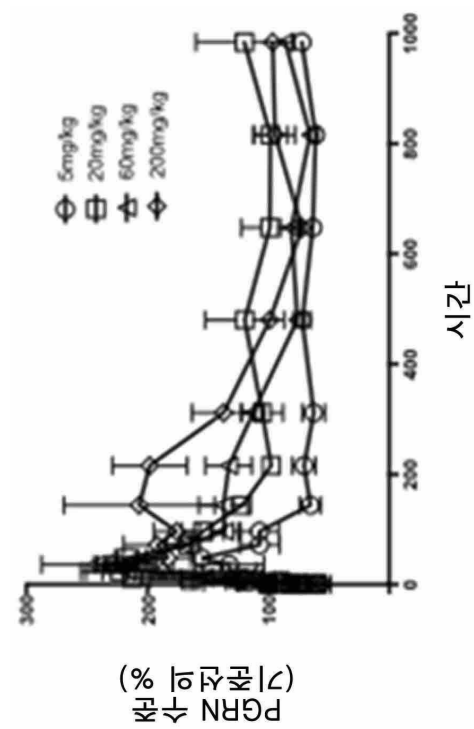
도면1a



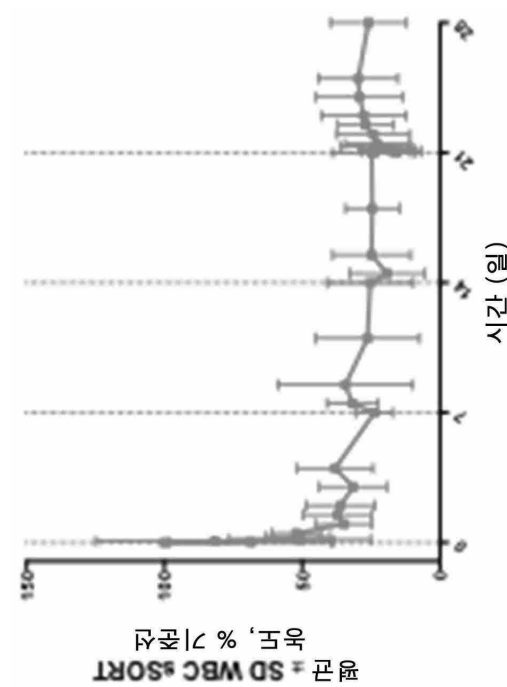
도면1b



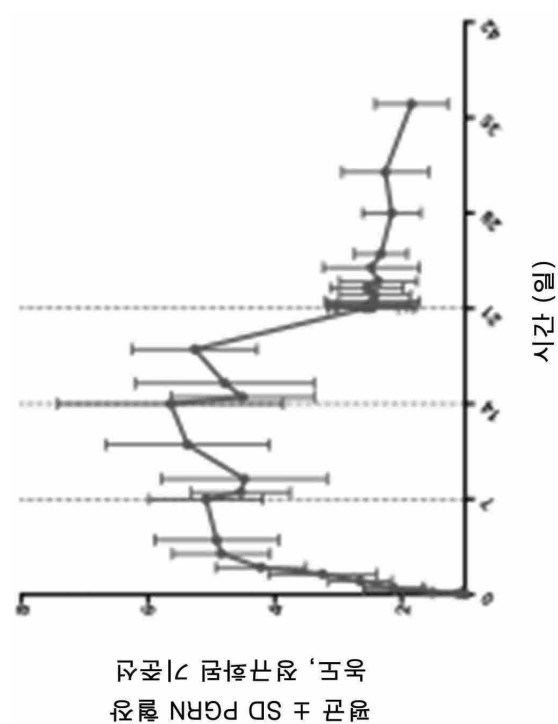
도면1c



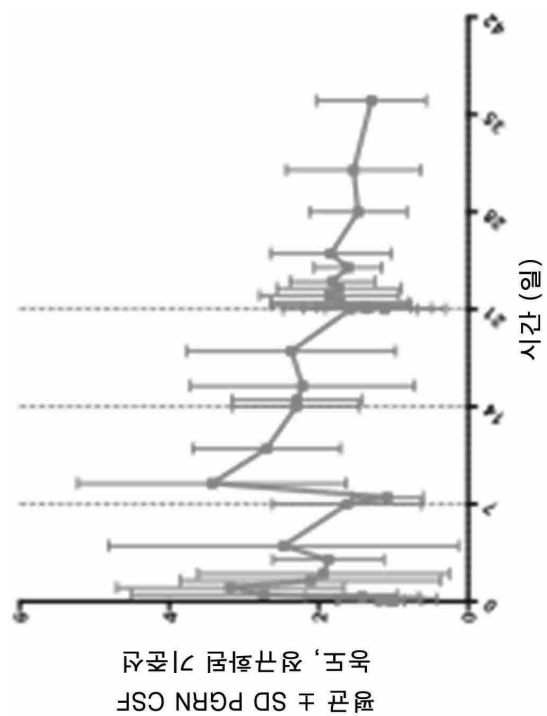
도면2a



도면2b



도면2c



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Alector LLC
- <120> ANTI-SORTILIN ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF
- <130> 73502-20019.40
- <140> Not Yet Assigned
- <141> Concurrently Herewith
- <150> US 62/868,849
- <151> 2019-06-28
- <150> US 62/860,184
- <151> 2019-06-11
- <150> US 62/698,007
- <151> 2018-07-13
- <160> 146
- <170> FastSEQ for Windows Version 4.0
- <210> 1
- <211> 10
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220>

<223> Synthetic Construct

<400> 1

Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 2

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

1 5 10 15

<210> 3

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 3

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

1 5 10 15

<210> 4

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 15

<223> Xaa = Lys or Glu

<400> 4

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

1 5 10 15

<210> 5

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 5

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

1 5 10 15

<210>

> 6

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 6

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

1 5 10 15

<210> 7

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = Gln or Lys

<400> 7

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

1 5 10 15

<210> 8

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 8

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

1 5 10 15

<210> 9

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 9

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

1 5 10 15

<210> 10

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 10

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

1 5 10 15

<210> 11

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 11

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

1 5 10 15

<210> 12

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 12

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

1 5 10 15

<210> 13

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 13

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

1 5 10 15

<210> 14

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 14

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

1 5 10 15

<210> 15

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 15

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

1 5 10 15

<210> 16

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 16

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

1 5 10 15

<210> 17

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 17

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

1 5 10 15

<210> 18

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 18

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

1 5 10 15

<210> 19

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 19

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

1 5 10 15

<210> 20

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 20

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

1 5 10 15

<210> 21

<211> 16

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 21

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

1 5 10 15

<210> 22

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 22

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

1 5 10 15

<210> 23

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 23

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

1 5 10 15

<210> 24

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 24

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

1 5 10 15

<210> 25

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 25

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

1 5 10 15

<210> 26

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 26

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

1 5 10 15

<210> 27

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 27

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

1 5 10 15

<210> 28

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = Ser or Gly

<220>

<221> VARIANT

<222> 8

<223> Xaa = Arg or His

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa = Asn, Thr, Ser, Gly, Arg, Asp, His, Lys, Gln, Tyr, Glu,

Trp, Phe, Ile, Val, Ala, Met, or Leu

<400> 28

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

1 5 10 15

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 29

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 30

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 30

Leu Gly Ser Asn Arg Val Ser

1 5

<210> 31

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = Ala or Val

<400> 31

Leu Gly Ser Asn Arg Xaa Ser

1 5

<210> 32

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 32

Met Gln Gln Gln Glu Ala Pro Leu Thr

1 5

<210> 33

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 33

Met Gln Gln Gln Glu Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = Ala or Thr

<400> 34

Met Gln Gln Gln Glu Xaa Pro Leu Thr

1 5

<210> 35

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 35

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly

20

25

<210> 36

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 36

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

1 5 10

<210> 37

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20

25

30

<210> 38

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 38

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> 39

<211> 30

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = Gln or Arg

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa = Glu or Lys

<400> 39

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 40

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 40

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 41

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 41

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> 42

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 42

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

1 5 10 15

Gly Pro Ala Ser Ile Ser Cys

20

<210> 43

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 43

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys

20

<210> 44

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 17

<223> Xaa = Glu or Gly

<220>

<221> VARIANT

<222> 18

<223> Xaa = Pro or Ser

<400> 44

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

1 5 10 15

Xaa Xaa Ala Ser Ile Ser Cys

20

<210> 45

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 45

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

1 5 10 15

<210> 46

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 46

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

1 5 10 15

<210> 47

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa = Ser or Pro

<400> 47

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

1 5 10 15

<210> 48

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 48

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 Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 49

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 49

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> 50

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 50

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 Ala Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 51

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 51

Gly Val Pro Asp Arg Leu 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> 52

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = Phe or Leu

<220>

<221> VARIANT

<222> 22

<223> Xaa = Ala or Val

<220>

<221> VARIANT

<222> 29

<223> Xaa = Val or Ala

<400> 52

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 53

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 53

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 54

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 54

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 55

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 55

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Glu Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

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

<210> 56

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 56

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

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

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

35 40 45
Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Lys Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

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

115 120

<210> 57

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 57

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 58

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln

85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110
<210> 59

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 59

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95

Gln Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 60

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 61

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 62

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 62

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

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

100 105 110

<210> 63

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 63

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 64

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<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 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

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

<210> 65

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 65

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

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

<210> 66

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 66

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 67

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 67

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

<210> 68

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 68

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

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

<210> 69

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 70

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 70

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

<210> 71

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic Construct

<400> 71

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

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

<210> 72

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic Construct

<400> 72

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 73

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 73

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 74

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 74

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30

Ala Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

50 55 60

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

Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 75

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 75

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

<210> 76

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 76

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Leu Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln

85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 77

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 77

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

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

<210> 78

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 78

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

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

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

<210> 79

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 79

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

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

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

100

105

110

<210> 80

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 80

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

1

5

10

15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Gly Leu Leu Arg Ser

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

110

<210> 81

<211> 831

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Met Glu Arg Pro Trp Gly Ala Ala Asp Gly Leu Ser Arg Trp Pro His

1

5

10

15

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

20

25

30

Ser Gln Asp Arg Leu Asp Ala Pro Pro Pro Pro Ala Ala Pro Leu Pro
35 40 45

Arg Trp Ser Gly Pro Ile Gly Val Ser Trp Gly Leu Arg Ala Ala Ala
50 55 60

Ala Gly Gly Ala Phe Pro Arg Gly Gly Arg Trp Arg Arg Ser Ala Pro
65 70 75 80

Gly Glu Asp Glu Glu Cys Gly Arg Val Arg Asp Phe Val Ala Lys Leu
85 90 95

Ala Asn Asn Thr His Gln His Val Phe Asp Asp Leu Arg Gly Ser Val
100 105 110

Ser Leu Ser Trp Val Gly Asp Ser Thr Gly Val Ile Leu Val Leu Thr
115 120 125

Thr Phe His Val Pro Leu Val Ile Met Thr Phe Gly Gln Ser Lys Leu
130 135 140

Tyr Arg Ser Glu Asp Tyr Gly Lys Asn Phe Lys Asp Ile Thr Asp Leu
145 150 155 160

Ile Asn Asn Thr Phe Ile Arg Thr Glu Phe Gly Met Ala Ile Gly Pro
165 170 175

Glu Asn Ser Gly Lys Val Val Leu Thr Ala Glu Val Ser Gly Gly Ser
180 185 190

Arg Gly Gly Arg Ile Phe Arg Ser Ser Asp Phe Ala Lys Asn Phe Val
195 200 205

Gln Thr Asp Leu Pro Phe His Pro Leu Thr Gln Met Met Tyr Ser Pro
210 215 220

Gln Asn Ser Asp Tyr Leu Leu Ala Leu Ser Thr Glu Asn Gly Leu Trp
225 230 235 240

Val Ser Lys Asn Phe Gly Gly Lys Trp Glu Glu Ile His Lys Ala Val
245 250 255

Cys Leu Ala Lys Trp Gly Ser Asp Asn Thr Ile Phe Phe Thr Thr Tyr
260 265 270

Ala Asn Gly Ser Cys Lys Ala Asp Leu Gly Ala Leu Glu Leu Trp Arg

275 280 285
 Thr Ser Asp Leu Gly Lys Ser Phe Lys Thr Ile Gly Val Lys Ile Tyr
 290 295 300
 Ser Phe Gly Leu Gly Gly Arg Phe Leu Phe Ala Ser Val Met Ala Asp
 305 310 315 320

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

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

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

 Tyr Ser Trp Thr Lys Met Leu Glu Gly Pro His Tyr Tyr Thr Ile Leu
 515 520 525

Asp Ser Gly Gly Ile Ile Val Ala Ile Glu His Ser Ser Arg Pro Ile
530 535 540

Asn Val Ile Lys Phe Ser Thr Asp Glu Gly Gln Cys Trp Gln Thr Tyr
545 550 555 560

Thr Phe Thr Arg Asp Pro Ile Tyr Phe Thr Gly Leu Ala Ser Glu Pro
565 570 575

Gly Ala Arg Ser Met Asn Ile Ser Ile Trp Gly Phe Thr Glu Ser Phe
580 585 590

Leu Thr Ser Gln Trp Val Ser Tyr Thr Ile Asp Phe Lys Asp Ile Leu
595 600 605

Glu Arg Asn Cys Glu Glu Lys Asp Tyr Thr Ile Trp Leu Ala His Ser
610 615 620

Thr Asp Pro Glu Asp Tyr Glu Asp Gly Cys Ile Leu Gly Tyr Lys Glu
625 630 635 640

Gln Phe Leu Arg Leu Arg Lys Ser Ser Val Cys Gln Asn Gly Arg Asp
645 650 655

Tyr Val Val Thr Lys Gln Pro Ser Ile Cys Leu Cys Ser Leu Glu Asp
660 665 670

Phe Leu Cys Asp Phe Gly Tyr Tyr Arg Pro Glu Asn Asp Ser Lys Cys
675 680 685

Val Glu Gln Pro Glu Leu Lys Gly His Asp Leu Glu Phe Cys Leu Tyr
690 695 700

Gly Arg Glu Glu His Leu Thr Thr Asn Gly Tyr Arg Lys Ile Pro Gly
705 710 715 720

Asp Lys Cys Gln Gly Gly Val Asn Pro Val Arg Glu Val Lys Asp Leu
725 730 735

Lys Lys Lys Cys Thr Ser Asn Phe Leu Ser Pro Glu Lys Gln Asn Ser
740 745 750

Lys Ser Asn Ser Val Pro Ile Ile Leu Ala Ile Val Gly Leu Met Leu
755 760 765

Val Thr Val Val Ala Gly Val Leu Ile Val Lys Lys Tyr Val Cys Gly

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

<210> 82

<211> 825

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 82

Met Glu Arg Pro Arg Gly Ala Ala Asp Gly Leu Leu Arg Trp Pro Leu
 1 5 10 15
 Gly Leu Leu Leu Leu Gln Leu Leu Pro Pro Ala Ala Val Gly Gln
 20 25 30
 Asp Arg Leu Asp Ala Pro Pro Pro Pro Ala Pro Pro Leu Leu Arg Trp
 35 40 45
 Ala Gly Pro Val Gly Val Ser Trp Gly Leu Arg Ala Ala Ala Pro Gly

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

115 120 125
 Gln Val Pro Leu Val Ile Val Ser Phe Gly Gln Ser Lys Leu Tyr Arg
 130 135 140
 Ser Glu Asp Tyr Gly Lys Asn Phe Lys Asp Ile Thr Asn Leu Ile Asn
 145 150 155 160

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

405 410 415
 Leu Ser Glu Asp Asn Ser Ile Gln Ser Met Ile Thr Phe Asp Gln Gly
 420 425 430
 Gly Arg Trp Glu His Leu Arg Lys Pro Glu Asn Ser Lys Cys Asp Ala

 435 440 445
 Thr Ala Lys Asn Lys Asn Glu Cys Ser Leu His Ile His Ala Ser Tyr
 450 455 460
 Ser Ile Ser Gln Lys Leu Asn Val Pro Met Ala Pro Leu Ser Glu Pro
 465 470 475 480
 Asn Ala Val Gly Ile Val Ile Ala His Gly Ser Val Gly Asp Ala Ile
 485 490 495
 Ser Val Met Val Pro Asp Val Tyr Ile Ser Asp Asp Gly Gly Tyr Ser

 500 505 510
 Trp Ala Lys Met Leu Glu Gly Pro His Tyr Tyr Thr Ile Leu Asp Ser
 515 520 525
 Gly Gly Ile Ile Val Ala Ile Glu His Ser Asn Arg Pro Ile Asn Val
 530 535 540
 Ile Lys Phe Ser Thr Asp Glu Gly Gln Cys Trp Gln Ser Tyr Val Phe
 545 550 555 560
 Thr Gln Glu Pro Ile Tyr Phe Thr Gly Leu Ala Ser Glu Pro Gly Ala

 565 570 575
 Arg Ser Met Asn Ile Ser Ile Trp Gly Phe Thr Glu Ser Phe Ile Thr
 580 585 590
 Arg Gln Trp Val Ser Tyr Thr Val Asp Phe Lys Asp Ile Leu Glu Arg
 595 600 605
 Asn Cys Glu Glu Asp Asp Tyr Thr Thr Trp Leu Ala His Ser Thr Asp
 610 615 620
 Pro Gly Asp Tyr Lys Asp Gly Cys Ile Leu Gly Tyr Lys Glu Gln Phe

 625 630 635 640
 Leu Arg Leu Arg Lys Ser Ser Val Cys Gln Asn Gly Arg Asp Tyr Val
 645 650 655

Val Ala Lys Gln Pro Ser Val Cys Pro Cys Ser Leu Glu Asp Phe Leu
660 665 670
Cys Asp Phe Gly Tyr Phe Arg Pro Glu Asn Ala Ser Glu Cys Val Glu
675 680 685
Gln Pro Glu Leu Lys Gly His Glu Leu Glu Phe Cys Leu Tyr Gly Lys
690 695 700
Glu Glu His Leu Thr Thr Asn Gly Tyr Arg Lys Ile Pro Gly Asp Lys
705 710 715 720
Cys Gln Gly Gly Met Asn Pro Ala Arg Glu Val Lys Asp Leu Lys Lys
725 730 735
Lys Cys Thr Ser Asn Phe Leu Asn Pro Thr Lys Gln Asn Ser Lys Ser
740 745 750
Asn Ser Val Pro Ile Ile Leu Ala Ile Val Gly Leu Met Leu Val Thr
755 760 765
Val Val Ala Gly Val Leu Ile Val Lys Lys Tyr Val Cys Gly Gly Arg
770 775 780
Phe Leu Val His Arg Tyr Ser Val Leu Gln Gln His Ala Glu Ala Asp
785 790 795 800
Gly Val Glu Ala Leu Asp Ser Thr Ser His Ala Lys Ser Gly Tyr His
805 810 815
Asp Asp Ser Asp Glu Asp Leu Leu Glu
820 825
<210> 83
<211> 825
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus
<400> 83
Met Glu Arg Pro Arg Gly Ala Ala Asp Gly Leu Leu Arg Trp Pro Leu
1 5 10 15
Gly Leu Leu Leu Leu Leu Gln Leu Leu Pro Pro Ala Ala Val Gly Gln
20 25 30
Asp Arg Leu Asp Ala Pro Pro Pro Pro Ala Pro Pro Leu Leu Arg Trp

35 40 45
 Ala Gly Pro Val Gly Val Ser Trp Gly Leu Arg Ala Ala Ala Pro Gly

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

 115 120 125
 Gln Val Pro Leu Val Ile Val Ser Phe Gly Gln Ser Lys Leu Tyr Arg
 130 135 140
 Ser Glu Asp Tyr Gly Lys Asn Phe Lys Asp Ile Thr Asn Leu Ile Asn
 145 150 155 160
 Asn Thr Phe Ile Arg Thr Glu Phe Gly Met Ala Ile Gly Pro Glu Asn
 165 170 175
 Ser Gly Lys Val Ile Leu Thr Ala Glu Val Ser Gly Gly Ser Arg Gly

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

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

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

 305 310 315 320
 Thr Thr Arg Arg Ile His Val Ser Thr Asp Gln Gly Asp Thr Trp Ser
 325 330 335
 Met Ala Gln Leu Pro Ser Val Gly Gln Glu Gln Phe Tyr Ser Ile Leu
 340 345 350
 Ala Ala Asn Asp Asp Met Val Phe Met His Val Asp Glu Pro Gly Asp
 355 360 365
 Thr Gly Phe Gly Thr Ile Phe Thr Ser Asp Asp Arg Gly Ile Val Tyr

 370 375 380
 Ser Lys Ser Leu Asp Arg His Leu Tyr Thr Thr Thr Gly Gly Glu Thr
 385 390 395 400
 Asp Phe Thr Asn Val Thr Ser Leu Arg Gly Val Tyr Ile Thr Ser Thr
 405 410 415
 Leu Ser Glu Asp Asn Ser Ile Gln Ser Met Ile Thr Phe Asp Gln Gly
 420 425 430
 Gly Arg Trp Glu His Leu Gln Lys Pro Glu Asn Ser Lys Cys Asp Ala

 435 440 445
 Thr Ala Lys Asn Lys Asn Glu Cys Ser Leu His Ile His Ala Ser Tyr
 450 455 460
 Ser Ile Ser Gln Lys Leu Asn Val Pro Met Ala Pro Leu Ser Glu Pro
 465 470 475 480
 Asn Ala Val Gly Ile Val Ile Ala His Gly Ser Val Gly Asp Ala Ile
 485 490 495
 Ser Val Met Val Pro Asp Val Tyr Ile Ser Asp Asp Gly Gly Tyr Ser

 500 505 510
 Trp Ala Lys Met Leu Glu Gly Pro His Tyr Tyr Thr Ile Leu Asp Ser
 515 520 525
 Gly Gly Ile Ile Val Ala Ile Glu His Ser Asn Arg Pro Ile Asn Val

530 535 540
 Ile Lys Phe Ser Thr Asp Glu Gly Gln Cys Trp Gln Ser Tyr Val Phe
 545 550 555 560
 Ser Gln Glu Pro Val Tyr Phe Thr Gly Leu Ala Ser Glu Pro Gly Ala

 565 570 575
 Arg Ser Met Asn Ile Ser Ile Trp Gly Phe Thr Glu Ser Phe Leu Thr
 580 585 590
 Arg Gln Trp Val Ser Tyr Thr Ile Asp Phe Lys Asp Ile Leu Glu Arg
 595 600 605
 Asn Cys Glu Glu Asn Asp Tyr Thr Thr Trp Leu Ala His Ser Thr Asp
 610 615 620
 Pro Gly Asp Tyr Lys Asp Gly Cys Ile Leu Gly Tyr Lys Glu Gln Phe

 625 630 635 640
 Leu Arg Leu Arg Lys Ser Ser Val Cys Gln Asn Gly Arg Asp Tyr Val
 645 650 655
 Val Ala Lys Gln Pro Ser Ile Cys Pro Cys Ser Leu Glu Asp Phe Leu
 660 665 670
 Cys Asp Phe Gly Tyr Phe Arg Pro Glu Asn Ala Ser Glu Cys Val Glu
 675 680 685
 Gln Pro Glu Leu Lys Gly His Glu Leu Glu Phe Cys Leu Tyr Gly Lys

 690 695 700
 Glu Glu His Leu Thr Thr Asn Gly Tyr Arg Lys Ile Pro Gly Asp Arg
 705 710 715 720
 Cys Gln Gly Gly Met Asn Pro Ala Arg Glu Val Lys Asp Leu Lys Lys
 725 730 735
 Lys Cys Thr Ser Asn Phe Leu Asn Pro Lys Lys Gln Asn Ser Lys Ser
 740 745 750
 Ser Ser Val Pro Ile Ile Leu Ala Ile Val Gly Leu Met Leu Val Thr

 755 760 765
 Val Val Ala Gly Val Leu Ile Val Lys Lys Tyr Val Cys Gly Gly Arg
 770 775 780

Phe Leu Val His Arg Tyr Ser Val Leu Gln Gln His Ala Glu Ala Asp
785 790 795 800
Gly Val Glu Ala Leu Asp Thr Ala Ser His Ala Lys Ser Gly Tyr His
805 810 815
Asp Asp Ser Asp Glu Asp Leu Leu Glu
820 825

<210> 84

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = Ser or Thr

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = Any Amino Acid

<220>

<221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = Asp or Asn

<220>

<221> VARIANT

<222> 4, 5, 6, 7

<223> Xaa = Any Amino Acid

<220>

<221> VARIANT

<222> 8

<223> Xaa = Trp, Phe, or Tyr

<400> 84

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

<210> 85

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 1, 2

<223> Xaa = Any Amino Acid

<220>

<221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = Ser or Thr

<220>

<221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = Any Amino Acid

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = Asp or Asn

<220>

<221> VARIANT

<222> 6, 8

<223> Xaa = Any Amino Acid

<220>

<221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa = Thr or Ser

<220>

<221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa = Trp, Phe, or Tyr

<220>

<221> VARIANT

<222> 11

<223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 85

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 86

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 86

Ser Ser Asp Phe Ala Lys Asn Phe

1 5

<210> 87

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 87

Asn Gln Phe Ser Leu Lys

1 5

<210> 88

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 88

Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
1 5 10 15

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
20

<210> 89

<211> 49

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 89

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Lys

<210> 90

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 90

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

1 5

<210> 91

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 91

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys

<210> 92

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 92

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

1 5 10 15

<210> 93

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 93

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

1 5 10 15

<210> 94

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 94

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

1 5 10
 <210> 95

 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 95
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 1 5 10 15
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 20
 <210> 96
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 96
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 1 5 10 15

 His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 20
 <210> 97
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 97
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg

20

<210> 98

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 98

Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg

1 5

<210> 99

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 100

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 100

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

1 5 10 15

Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys

20 25

<210> 101

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 101

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

1 5 10 15

<210> 102

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 102

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

1 5 10 15

Gln Asp Ser Lys

20

<210> 103

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 103

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

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

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

 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 104

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 104

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

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

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

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

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

 <210> 105
 <211> 452
 <212> PRT

 <213

 > Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic Construct

 <400> 105
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gln Gly Ser Ile Gln Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

 305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser
 325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

 370 375 380
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

 435 440 445
 Ser Pro Gly Lys
 450
 <210> 106
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 106
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

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

260 265 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

290 295 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser
325 330 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Ser Pro Gly

450

<210> 107

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 107

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

85 90 95
 Ala Arg Gln Gly Ser Ile Lys Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 108

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 108

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

[illegible]

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

65						70						75						80
Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
					85						90						95	
Ala	Arg	Gln	Gly	Ser	Ile	Lys	Gln	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp			
					100						105						110	
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
					115						120							
<210> 110																		
<211> 122																		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 110

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gln Gly Ser Ile Lys Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 111

<211> 122

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 111

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

<210> 112

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 112

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

100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 113

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 113

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

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

<210> 114

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 114

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

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

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

<210> 115

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 115

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

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

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

100

105

110

<210> 116

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 116

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

1

5

10

15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Gly Leu Leu Arg Ser

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 117

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 117

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

1

5

10

15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95

Gln Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 118

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 118

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

Gly Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95

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

100 105 110

<210> 119

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 119

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

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

180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 120
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 120
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

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

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

 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 121

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 121

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

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

100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

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

<210> 122

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 122

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

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

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

115

120

125

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

130

135

140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145

150

155

160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165

170

175

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

180

185

190

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

195

200

205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

<210> 123

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 123

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 124

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 124

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145

150

155

160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165

170

175

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

180

185

190

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

195

200

205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

<210> 125

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 125

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

1

5

10

15

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

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 126

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 126

```

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

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

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

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

```

<210> 127

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 127

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 128

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 128

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

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

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 129

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 129

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30

Met Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

50 55 60

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

Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

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

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

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

210 215

<210> 130

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 130

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 131

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 131

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

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

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

<210> 132

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 132

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Gly Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
 20 25 30
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Leu Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95

Gln Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

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

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 133

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 133

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln

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

 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 134

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 134

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

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
 85 90 95
 Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 135
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 135
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

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

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

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

 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 136

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

> Synthetic Construct

<400> 136

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 137

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 137

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gln Gly Ser Ile Lys Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 138

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 138

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gln Gly Ser Ile Lys Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly

450

<210> 139

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 139

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195

200

205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

<210> 140

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 140

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145

150

155

160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 141

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 141

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 142

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 142

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

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

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

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

 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 143

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 143

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

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

Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 144
<211> 219
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 144
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Gly Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50					55					60									
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile				
65					70					75					80				
Ser	Arg	Ala	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Gln				
85					90					95									
Gln	Glu	Ala	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys				
100					105					110									
Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu				
115					120					125									
Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe				
130					135					140									

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 145

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic Construct

<400> 145

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

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 146

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 146

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

 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
 85 90 95
 Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

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

 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215