



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0007022
(43) 공개일자 2025년01월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2809 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7041620(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2021년04월29일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2022-7042253
원출원일자(국제) 2021년04월29일
심사청구일자 2023년05월15일
- (85) 번역문제출일자 2024년12월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/029909
- (87) 국제공개번호 WO 2021/222578
국제공개일자 2021년11월04일
- (30) 우선권주장
63/017,589 2020년04월29일 미국(US)
63/108,796 2020년11월02일 미국(US)

- (71) 출원인
테네오원, 인코포레이티드
미국, 일리노이주 60064, 노스 시카고, 노스 위키건 로드 1
- (72) 발명자
해리스, 캐서린
미국, 캘리포니아 94560, 뉴어크, 스위트 320, 게이트웨이 블러바드 7999
셸렌베르거, 유데
미국, 캘리포니아 94560, 뉴어크, 스위트 320, 게이트웨이 블러바드 7999
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장덕순, 류현경

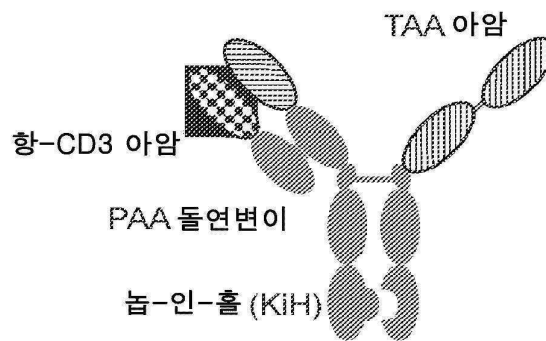
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 변형된 중쇄 불변 영역을 갖는 다중특이적 중쇄 항체

(57) 요약

유리한 특성을 부여하는 변형된 중쇄 불변 영역을 갖는 다중특이적, 인간 중쇄 항체(예를 들어, UniAbs™)가 제공된다. 본 발명은 이러한 항체를 제조하는 방법, 이러한 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한 조성물, 및 본원에 기재된 결합 표적 중 하나 이상의 발현을 특징으로 하는 장애를 치료하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1b



(52) CPC특허분류

C07K 16/2878 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)

(72) 발명자

바파, 오미드

미국, 캘리포니아 94560, 뉴어크, 스위트 320, 게이트웨이 블러바드 7999

트린크레인, 나단

미국, 캘리포니아 94560, 뉴어크, 스위트 320, 게이트웨이 블러바드 7999

반 스토텐, 워

미국, 캘리포니아 94560, 뉴어크, 스위트 320, 게이트웨이 블러바드 7999

포스 알드레드, 셸리

미국, 캘리포니아 94560, 뉴어크, 스위트 320, 게이트웨이 블러바드 7999

팜, 두이

미국, 캘리포니아 94560, 뉴어크, 스위트 320, 게이트웨이 블러바드 7999

클라크, 스탈린

미국, 캘리포니아 94560, 뉴어크, 스위트 320, 게이트웨이 블러바드 7999

명세서

청구범위

청구항 1

용도.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2020년 4월 29일 출원된 미국 가특허 출원 일련 번호 제63/017,589호, 뿐만 아니라 2020년 11월 2일 출원된 미국 가특허 출원 일련 번호 제63/108,796호의 출원일의 출원일의 우선권 이익을 주장하며, 이들의 개시 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 서열 목록
- [0004] 본 출원은 XML 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하고 그 전체가 참조로 여기에 포함된다. 2022년 9월 14일에 생성된 XML 사본의 이름은 60792_00035W001_(TNO-0018-WO)_SL.xml이고 크기는 141,442바이트이다.
- [0005] 발명의 분야
- [0006] 본 발명은 유리한 특성을 부여하는 변형된 중쇄 불변 영역을 갖는 다중특이적, 인간 중쇄 항체(예를 들어, UniAbs™)에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 이러한 항체의 제조 방법, 이러한 항체를 포함한 억제학적 조성물을 포함하는 조성물, 및 본원에 기재된 결합 표적 중 하나 이상의 발현을 특징으로 하는 장애를 치료하기 위한 의 용도에 관한 것이다.
- 배경 기술**
- [0007] 변형된 Fc 영역
- [0008] 단백질 공학의 발전은 2 개 이상의 표적에 대한 결합 친화성을 갖는 다중특이적 항체의 성공적인 제조 및 임상 활용으로 이어졌다. 그러나, 이들의 이중이량체성 속성으로 인해, 다중특이적 항체에서 결합 서열의 원하는 조합, 및 따라서 폴리펩티드 서브유닛의 적절한 쌍형성을 용이하게 하기 위해 적절한 조치가 활용되어야 한다. Wang 등, *mAbs* 10:8, 1226-1235 (2018).
- [0009] 잘못 쌍형성된 폴리펩티드 서브유닛의 문제를 피하기 위한 한 가지 접근법은 "놉-인투-홀(knob-into-hole)"(KiH)로 알려져 있고, 접촉 계면을 변형시키기 위해 CH2 및/또는 CH3 도메인에 돌연변이를 도입함으로써 2 개의 상이한 항체 중쇄의 쌍형성을 강제하는 것을 목표로 한다. 하나의 쇠에서, 부피가 큰 아미노산은 짧은 측쇄를 가진 아미노산으로 대체되어 "홀"을 생성한다. 반대로, 큰 측쇄를 가진 아미노산은 다른 중쇄 내에 도입되어 "놉"을 생성한다. 이들 2 개의 중쇄를 공-발현함으로써, 놉-홀 쌍의 보다 유리한 안정성으로 인해 동중이량체 형성("홀-홀" 또는 "놉-놉")에 비해 이중이량체 형성("놉-홀")의 더 높은 수율이 관찰된다(Ridgway, J.B., 등, *Protein Eng.* 9 (1996) 617-621; 및 WO 96/027011).
- [0010] 이 전략은 원하는 이중이량체를 달성하는 데 매력적으로 보이지만, 생성된 다중특이적 항체의 다른 특성은 Fc 영역의 특정 아미노산 서열, 즉, 예를 들어, 보체-의존적 세포독성(CDC) 및 항체 의존적 세포 세포독성(ADCC)과 같은 효과기 기능에 매우 의존적이다. 추가로, 효과기 기능 활성화는 사이토카인의 생산을 유도할 수 있으며, 이는 원치않은 염증 반응의 "사이토카인 폭풍"으로 이어질 수 있다. Gupta 등, *Journal of Interferon & Cytokine Research* 40:1, 19-23 (2019). 따라서, 특정 설정에서, 예를 들어 다중특이적 항체가 결합하는 면역 세포(예를 들어, T-세포)의 손상 또는 사멸을 피하고/피하거나, 원치않은 사이토카인 생산 및 생성된 바람직하지 않은 염증 반응을 피하기 위해 효과기 기능을 줄이거나 또는 완전히 제거할 필요가 있다.
- [0011] 또한, 아미노산 변형을 단백질 내에 도입하는 것은 심각한 결점을 가질 수 있는 데, 즉, 비천연 서열의 존재에 기반하여 단백질에 대한 환자의 면역 반응을 유도한다. 이와 같이, 다중특이적 항체의 개발은 천연 서열과의 편

차를 최소화하면서 일반적으로 자연 발생 항체(예 IgA, IgD, IgE, IgG 또는 IgM)의 것과 구조가 매우 유사하지만, 하나 이상의 효과기 기능의 감소 또는 제거를 또한 달성하면서 동시에 원하는 이중이량체화를 용이하게 하는 목표를 달성할 수 있는 변형을 성공적으로 혼입하는 서열을 식별하는 것을 필요로 한다.

[0012] 이러한 경쟁 요건의 균형을 유지하기 위해, 본 발명자들은 천연 서열이 비교적 낮은 수준의 효과기 기능 활성을 갖는 것으로 알려진 IgG4 Fc에 초점을 맞추었다. Crescioli 등, *Curr Allergy Asthma Rep* 16:7 (2016). 그러나, 이러한 이점을 보임에도 불구하고, IgG4는 그의 특정 힌지 영역 서열로 인해 생체내 쇄 교환 반응을 겪는 것으로 알려져 있으며, 원하는 이중이량체화를 달성하기 위한 추가의 합병증을 제시한다. Labrijn 등, *Nature Biotechnology* 27, 767-771 (2009). 이와 같이, 원하는 이중이량체화를 달성하고, 효과기 기능을 감소 또는 제거하는 변형을 혼입하고, 동시에 IgG4에서 쇄 교환 반응을 감소 또는 제거하는 변형을 혼입하는 변형된 중쇄 불변 영역 서열에 대한 필요성이 있다. 본원에 기재된 분자는 이들 및 다른 도전과제를 해결한다.

[0013] 중쇄 항체

[0014] 통상적인 IgG 항체에서, 중쇄 및 경쇄의 회합은 경쇄 불변 영역 및 중쇄의 CH1 불변 도메인 사이의 소수성 상호작용에 부분적으로 기인한다. 또한 중쇄 및 경쇄 사이의 이러한 소수성 상호작용에 기인하는 중쇄 프레임워크 2(FR2) 및 프레임워크 4(FR4) 영역에 추가의 잔기가 있다.

[0015] 그러나, 낙타과(낙타, 단봉 낙타 및 라마를 포함하는 아목 낙타아목(Tylopoda))의 혈청은 쌍을 이룬 H-쇄로만 구성된 주요 유형의 항체(중쇄 단독 항체 또는 UniAbs™)를 함유하는 것으로 알려져 있다. 낙타과(Camelidae) (카멜루스 드로메다리우스(*Camelus dromedarius*), 카멜루스 박트리아누스(*Camelus bactrianus*), 라마 글라마(*Lama glama*), 라마 구아나코(*Lama guanaco*), 라마 알파카(*Lama alpaca*) 및 라마 비쿠그나(*Lama vicugna*))의 UniAbs™은 단일 가변 도메인(VHH), 힌지 영역 및 2 개의 불변 도메인(CH2 및 CH3)으로 이루어진 고유 구조를 가지며, 이는 고전적인 항체의 CH2 및 CH3 도메인에 매우 상동이다. 이러한 UniAbs™은 게놈에 존재하는 불변 영역(CH1)의 첫번째 도메인이 결여되어 있지만, mRNA 처리 동안 제거된다(spliced out). CH1 도메인의 부재는 이 도메인이 경쇄의 불변 도메인에 대한 고정 장소이므로, UniAbs™에서 경쇄의 부재를 설명한다. 이러한 UniAbs™은 자연적으로 통상적인 항체 또는 이의 단편으로부터 3 개의 CDR에 의해 항원-결합 특이성 및 높은 친화성을 부여하도록 진화되었다(Muyldermans, 2001; *J Biotechnol* 74:277-302; Revets 등, 2005; *Expert Opin Biol Ther* 5:111-124). 상어와 같은 연골 어류는 또한 경쇄 폴리펩티드가 결여되어 있고 전체적으로 중쇄에 의해 구성된 IgNAR로서 지정되는 독특한 유형의 면역글로불린을 진화시켰다. IgNAR 분자는 분자 조작에 의해 조작되어 단일 중쇄 폴리펩티드의 가변 도메인(vNAR)을 생성할 수 있다(Nuttall 등 *Eur. J. Biochem.* 270, 3543-3554 (2003); Nuttall 등 *Function and Bioinformatics* 55, 187-197 (2004); Dooley 등, *Molecular Immunology* 40, 25-33 (2003)).

[0016] 항원에 결합하는 경쇄가 없는 중쇄-단독 항체의 능력은 1960년대에 확립되었다(Jaton 등 (1968) *Biochemistry*, 7, 4185-4195). 경쇄로부터 물리적으로 분리된 중쇄 면역글로불린은 사량체 항체에 비해 80%의 항원-결합 활성을 보유하였다. Sitia 등 (1990) *Cell*, 60, 781-790은 재배열된 마우스 μ 유전자로부터 CH1 도메인의 제거가 포유동물 세포 배양물에서 경쇄가 없는 중쇄-단독 항체의 생성을 초래한다는 것을 입증하였다. 생성된 항체는 VH 결합 특이성 및 효과기 기능을 보유하였다.

[0017] 높은 특이성 및 친화성을 갖는 중쇄 항체는 면역화를 통해 다양한 항원에 대해 생성될 수 있고(van der Linden, R. H., 등 *Biochim. Biophys. Acta.* 1431, 37-46 (1999)) VHH 부분은 효모에서 용이하게 클로닝되고 발현될 수 있다(Frenken, L. G. J., 등 *J. Biotechnol.* 78, 11-21 (2000)). 이들의 발현, 용해도 및 안정성 수준은 고전적인 F(ab) 또는 Fv 단편보다 유의하게 더 높다(Ghahroudi, M. A. 등 *FEBS Lett.* 414, 521-526 (1997)).

[0018] λ (람다) 경쇄(L) 유전자좌 및/또는 λ 및 κ (카파) L 쇄 유전자좌가 기능적으로 침묵된 마우스 및 이러한 마우스에 의해 생성된 항체는 미국 특허 번호 제7,541,513호 및 제8,367,888호에 기재되어 있다. 마우스 및 래트에서 중쇄-단독 항체의 재조합 생성은 예를 들어, W02006008548; 미국 출원 공개 번호 제20100122358호; Nguyen 등, 2003, *Immunology*; 109(1), 93-101; Brüggenmann 등, *Crit. Rev. Immunol.*; 2006, 26(5):377-90; 및 Zou 등, 2007, *J Exp Med*; 204(13): 3271-3283에 보고되었다. 아연-핑거 뉴클레아제의 배아 미세주입을 통한 녹아웃(knockout) 래트의 생성은 Geurts 등, 2009, *Science*, 325(5939):433에 기재되어 있다. 가용성 중쇄-단독 항체 및 이러한 항체를 생성하는 이중 중쇄 유전자좌를 포함하는 이식유전자 설치류는 미국 특허 번호 제 8,883,150호 및 제9,365,655호에 기재되어 있다. 결합(표적화) 도메인으로서 단일 도메인 항체를 포함하는 CAR-T 구조는 예를 들어, Iri-Sofla 등, 2011, *Experimental Cell Research* 317:2630-2641 및 Jamnani 등, 2014,

Biochim Biophys Acta, 1840:378-386에 기재되어 있다.

[0019] B-세포 성숙 항원(BCMA)

[0020] 종양 괴사 인자 슈퍼패밀리 구성원 17(TNFRSF17)(UniProt Q02223)로도 알려진 BCMA는 형질 세포 및 형질모세포 상에서 배타적으로 발현되는 세포 표면 수용체이다. BCMA는 종양 괴사 인자(TNF) 슈퍼패밀리의 2 개 리간드에 대한 수용체이다: APRIL(TNFSF13; TALL-2 및 TRDL-1로도 알려진 증식-유도 리간드; BCMA에 대한 고친화성 리간드) 및 B-세포 활성화 인자(BAFF)(BlyS; TALL-1; THANK; zTNF4; TNFSF20; 및 D8Ertd387e로도 알려짐; BCMA에 대한 저친화성 리간드). APRIL 및 BAFF는 BCMA에 결합하고 형질 세포의 생존을 촉진하는 성장 인자이다. BCMA는 또한 인간 다발성 골수종(MM)의 악성 형질 세포 상에서 고도로 발현된다. BCMA에 결합하는 항체는 예를 들어, Gras 등, 1995, *Int. Immunol.* 7:1093-1106, WO200124811 및 WO200124812에 기재되어 있다. TACI와 교차 반응하는 항-BCMA 항체는 WO2002/066516에 기재되어 있다. BCMA 및 CD3에 대한 이중특이적 항체는 예를 들어, US 2013/0156769 A1 및 US 2015/0376287 A1에 기재되어 있다. 항-BCMA 항체-MMAE 또는 -MMAF 접합체는 다발성 골수종 세포의 사멸을 선택적으로 유도하는 것으로 보고되었다(Tai 등, *Blood* 2014, 123(20): 3128-38). Ali 등, *Blood* 2016, 128(13):1688-700은 임상 시험(#NCT02215967)에서 BCMA를 표적화하는 키메라 항원 수용체(CAR) T-세포가 인간 환자에서 다발성 골수종의 관해를 초래하였음을 보고하였다.

[0021] PSMA

[0022] 전립선 특이적 막 항원 및 글루타메이트 카르복시펩티다제 II(UniProt Q04609)로도 알려진 PSMA는 N-아세틸화-알파-연결된-산성 디펩티다제, 폴레이트 하이드롤라제 및 디펩티달-펩티다제 활성을 갖는 II형 막관통 단백질이다. 이는 인간에서 FOLH1 유전자에 의해 암호화되며 19 개의 아미노산 세포질 도메인, 24 개의 아미노산 막관통 부분, 및 707 개의 아미노산 세포외 부분으로 이루어진다. 단백질은 비-공유 동중량체로서 효소적으로 활성이다. PSMA는 전립선 상피 조직에서 발현되며 전립선암 및 고형 종양의 신생혈관에서 상향조절된다. 또한 뇌, 신장, 및 타액선과 같은 건강한 조직에서 낮은 수준으로 발현되지만, 악성 전립선 조직에서 과발현되어 전립선암의 치료적 처우에 대한 매력적인 표적이 된다. 또한 악성 신생혈관에서의 높은 발현을 고려하면, 고형 종양의 요법 또는 영상화와 관련이 있을 수 있다. PSMA를 표적화하는 모노클로날 항체, 항체-약물 접합체 및 키메라 항원 수용체 T-세포는 전이성 전립선암의 치료를 위해 기재되었다(Hernandez-Hoyos 등 2016, PMID: 27406985, DiPippo 등 2014, PMID: 25327986, Serganova 등 2016, PMID: 28345023). 또한, PSMA에 특이적인 방사성 핵종 접합체가 전립선암의 영상화 및 치료를 위해 조사되고 있다(예를 들어, Hofman 등, 2018 PMID: 29752180).

[0023] CD19

[0024] B-림프구 표면 항원 B4(UniProt P15391)로도 알려진 CD19는 모든 인간 B-세포 상에서 발현되지만, 형질 세포 상에서 발견되지 않은 세포 표면 수용체이다. CD19는 세포질 신호전달 단백질을 막으로 모집하고 CD19/CD21 복합체 내에서 작용하여 B-세포 수용체 신호전달 경로에 대한 임계치를 감소시키는 막관통 단백질이다. CD19는 비교적 큰 240 개 아미노산의 세포질 꼬리를 갖는다. 세포외 Ig-유사 도메인은 잠재적인 디설피드 연결된 비-Ig-유사 도메인 및 N-연결된 탄수화물 첨가 부위로 나뉜다. 세포질 꼬리는 C-말단 근처에 적어도 9 개의 티로신 잔기를 함유하며, 이들 중 일부는 인산화되는 것으로 나타났다. CD20 및 CD22와 함께, B-세포 계통에 대한 CD19의 제한된 발현은 B-세포 악성종양의 치료적 처우에 대한 매력적인 표적이 된다. CD19에 특이적인 많은 모노클로날 항체 및 항체 약물 접합체가 기재되었다(예를 들어, Naddafi 등 2015, PMC4644525). 또한, 항-CD19 키메라 항원 수용체 T-세포는 백혈병을 치료하도록 승인되었다(예를 들어, Sadelain 등 2017, PMID: 29245005).

발명의 내용

[0025] 본 발명의 측면은 다음을 포함하는 단리된 다중특이적 항체를 포함한다: 돌연변이 S228P, F234A, L235A, 및 T366W를 포함하는 돌연변이된 인간 IgG4 불변 영역을 포함하는 제1 중쇄 폴리펩티드 서브유닛; 및 돌연변이 S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, 및 Y407V를 포함하는 돌연변이된 인간 IgG4 불변 영역을 포함하는 제2 중쇄 폴리펩티드 서브유닛. 일부 구현예에서, 제1 중쇄 폴리펩티드 서브유닛의 돌연변이된 인간 IgG4 불변 영역 또는 제2 중쇄 폴리펩티드 서브유닛의 돌연변이된 인간 IgG4 불변 영역은 CH1 도메인이 결여되어 있다. 일부 구현예에서, 제1 중쇄 폴리펩티드 서브유닛의 돌연변이된 인간 IgG4 불변 영역은 서열번호: 73 또는 55의 서열을 포함하고, 제2 중쇄 폴리펩티드 서브유닛의 돌연변이된 인간 IgG4 불변 영역은 서열번호: 72 또는 54의 서열을 포함한다.

[0026] 일부 구현예에서, 본 발명의 구현예에 따른 다중특이적 항체는 서열번호: 36의 서열을 포함하는 CDR1 서열, 서열번호: 37의 서열을 포함하는 CDR2 서열, 및 서열번호: 38의 서열을 포함하는 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변

도메인; 및 서열번호: 39의 서열을 포함하는 CDR1 서열, 서열번호: 40의 서열을 포함하는 CDR2 서열, 및 서열번호: 41의 서열을 포함하는 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는, CD3에 대한 결합 특이성을 갖는 제1 결합 모이어티를 추가로 포함한다.

- [0027] 일부 구현예에서, 제1 결합 모이어티의 중쇄 가변 도메인 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열은 인간 VH 프레임워크에 존재하고; 제1 결합 모이어티의 경쇄 가변 도메인 내의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열은 인간 Vkappa 프레임워크에 존재한다. 일부 구현예에서, 제1 결합 모이어티의 중쇄 가변 도메인은 서열번호: 42에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 서열을 포함하고; 제1 결합 모이어티의 경쇄 가변 도메인은 서열번호: 43에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 결합 모이어티의 중쇄 가변 도메인은 서열번호: 42의 서열을 포함하고; 제1 결합 모이어티의 경쇄 가변 도메인은 서열번호: 43의 서열을 포함한다.
- [0028] 일부 구현예에서, 본 발명의 구현예에 따른 다중특이적 항체는 CD3 이외의 단백질에 대한 결합 특이성을 갖는 제2 결합 모이어티를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 결합 모이어티는 1가 또는 2가 구성으로, 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 결합 모이어티는 경쇄 폴리펩티드 서브유닛 및 중쇄 폴리펩티드 서브유닛을 포함하고, 여기서 제2 결합 모이어티는 중쇄 폴리펩티드 서브유닛을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 결합 모이어티의 경쇄 폴리펩티드 서브유닛은 경쇄 불변 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CD3 이외의 단백질은 중앙-연관 항원(TAA) 또는 중앙-특이적 항원(TSA)이다. 일부 구현예에서, TAA는 B-세포 성숙 항원(BCMA)이다. 일부 구현예에서, TAA는 CD19이다. 일부 구현예에서, TAA는 전립선 특이적 막 항원(PSMA)이다.
- [0029] 본 발명의 측면은 본원에 기재된 바와 같은 다중특이적 항체, 본원에 기재된 바와 같은 다중특이적 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드, 이러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터, 및 이러한 벡터를 포함하는 세포를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0030] 본 발명의 측면은 다중특이적 항체의 발현을 허용하는 조건 하에 본원에 기재된 바와 같은 세포를 성장시키는 단계, 및 세포로부터 다중특이적 항체를 단리하는 단계를 포함하는, 본원에 기재된 바와 같은 다중특이적 항체를 생산하는 방법을 포함한다.
- [0031] 본 발명의 측면은 유효량의 본원에 기재된 다중특이적 항체, 또는 약제학적 조성물을 필요로 하는 개인에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법을 포함한다.
- [0032] 본 발명의 측면은 필요로 하는 개인에서 질환 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서 본원에 기재된 다중특이적 항체의 용도를 포함한다.
- [0033] 본 발명의 측면은 유효량의 본원에 기재된 다중특이적 항체, 또는 약제학적 조성물을 필요로 하는 개인에게 투여하는 단계를 포함하는, BCMA의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 질환은 자가면역 질환이다. 일부 구현예에서, 질환은 암이다. 일부 구현예에서, 암은 골수종이다. 일부 구현예에서, 골수종은 다발성 골수종이다.
- [0034] 본 발명의 측면은 유효량의 본원에 기재된 다중특이적 항체, 또는 약제학적 조성물을 필요로 하는 개인에게 투여하는 단계를 포함하는, PSMA의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 질환은 암이다. 일부 구현예에서, 암은 전립선암이다.
- [0035] 본 발명의 측면은 유효량의 본원에 기재된 다중특이적 항체, 또는 약제학적 조성물을 필요로 하는 개인에게 투여하는 단계를 포함하는, CD19의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 장애는 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)이다. 일부 구현예에서, 장애는 급성 림프모구성 백혈병(ALL)이다. 일부 구현예에서, 장애는 비호지킨 림프종(NHL)이다. 일부 구현예에서, 장애는 전신 홍반성 루푸스(SLE)이다. 일부 구현예에서, 장애는 류마티스성 관절염(RA)이다. 일부 구현예에서, 장애는 다발성 경화증(MS)이다.
- [0036] 본 발명의 측면은 본원에 기재된 다중특이적 항체, 또는 약제학적 조성물, 및 사용 설명서를 포함하는, 필요로 하는 개인에서 질환 또는 장애를 치료하기 위한 키트를 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 적어도 하나의 추가 시약을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 시약은 화학요법 약물을 포함한다.
- [0037] 본 발명의 측면은 다음을 포함하는 이종특이적 3쇄 항체 유사 분자를 포함한다: 서열번호: 43의 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL); 및 경쇄 불변 도메인(CL)을 포함하는 제1 폴리펩티드 서브유닛; 서열번호: 42의 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH); 및 서열번호: 72 또는 73의 서열을 포함하는 중쇄 불변 도메인(CH)을 포함하는 제2 폴리펩티드 서브유닛; 여기서 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인은 함께 CD3에 대한 결합 특이성

을 갖는 제1 결합 모이어티를 형성함; 및 1가 또는 2가 구성으로, CD3 이외의 단백질에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄-단독 가변 영역; 및 서열번호: 54 또는 55의 서열을 포함하는 중쇄 불변 도메인(CH)을 포함하는 제3 폴리펩티드 서브유닛. 일부 구현예에서, 제3 폴리펩티드 서브유닛은 2가 구성으로 BCMA에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄-단독 가변 영역을 포함한다.

- [0038] 본 발명의 측면은 다음을 포함하는 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자를 포함한다: 서열번호: 49의 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 서브유닛; 서열번호: 56의 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 서브유닛; 및 서열번호: 58의 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드 서브유닛.
- [0039] 본 발명의 측면은 본원에 기재된 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자, 본원에 기재된 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자를 암호화하는 폴리뉴클레오티드, 이러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터, 및 이러한 벡터를 포함하는 세포를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0040] 본 발명의 측면은 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자의 발현을 허용하는 조건 하에 본원에 기재된 세포를 성장시키는 단계, 및 세포로부터 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자를 단리하는 단계를 포함하는, 본원에 기재된 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자를 생산하는 방법을 포함한다.
- [0041] 본 발명의 측면은 유효량의 본원에 기재된 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자, 또는 약제학적 조성물을 필요로 하는 개인에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료 방법을 포함한다.
- [0042] 본 발명의 측면은 필요로 하는 개인에서 질환 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서 본원에 기재된 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자의 용도를 포함한다.
- [0043] 본 발명의 측면은 유효량의 본원에 기재된 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자, 또는 약제학적 조성물을 필요로 하는 개인에게 투여하는 단계를 포함하는, BCMA의 발현을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 질환은 자가면역 질환이다. 일부 구현예에서, 질환은 암이다. 일부 구현예에서, 암은 골수종이다. 일부 구현예에서, 골수종은 다발성 골수종이다.
- [0044] 본 발명의 측면은 본원에 기재된 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자, 또는 약제학적 조성물, 및 사용 설명서를 포함하는, 필요로 하는 개인에서 질환 또는 장애를 치료하기 위한 키트를 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 적어도 하나의 추가 시약을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 시약은 화학요법 약물을 포함한다.
- [0045] 이들 및 추가 측면은 실시예를 포함한 본원의 나머지 부분에서 추가로 설명될 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0046] 도 1, 패널 A-C는 본 발명의 구현예에 따른 다양한 다중특이적 항체의 예시를 제공한다.
- 도 2, 패널 A-B는 단백질 A 크로마토그래피를 통해 정제된 다양한 항체 종의 비환원 SDS-PAGE 분석 이미지를 나타낸다.
- 도 3, 패널 A는 단백질 A 크로마토그래피를 통해 정제된 다양한 항체 종의 비환원 SDS-PAGE 분석 이미지를 나타낸다. 패널 B는 패널 A에서 나타난 동일한 항체 종의 환원 SDS-PAGE 분석 이미지를 나타낸다.
- 도 4, 패널 A-D는 본 발명의 구현예에 따른 다양한 IgG1 항체 종에 대한 Fc 감마 수용체 - 항체 상호작용을 도시하는 그래프이다.
- 도 5, 패널 A-E는 본 발명의 구현예에 따른 다양한 IgG4 항체 종에 대한 Fc 감마 수용체 - 항체 상호작용을 도시하는 그래프이다.
- 도 6, 패널 A-D는 본 발명의 구현예에 따른 다양한 IgG1 항체 종에 대한 Fc 감마 수용체 - 항체 상호작용을 도시하는 그래프이다.
- 도 7, 패널 A-E는 본 발명의 구현예에 따른 다양한 IgG4 항체 종에 대한 Fc 감마 수용체 - 항체 상호작용을 도시하는 그래프이다.
- 도 8, 패널 A는 인간 PSMA에 대한 세포 결합을 나타내는 그래프이다. 도 8, 패널 B는 시노몰구스 원숭이 PSMA에 대한 세포 결합을 나타내는 그래프이다.
- 도 9는 자극되지 않은 T-세포를 사용한 PSMA 양성 세포의 T-세포 매개 용해를 도시하는 그래프이다.

도 10은 사전 활성화된 T-세포를 사용한 PSMA 양성 세포의 T-세포 매개 용해를 도시하는 그래프이다.

도 11은 사전 활성화된 T-세포의 존재 하에 다중특이적 항체 농도의 함수로서 PSMA 음성 DU145 세포의 특이적 용해율을 도시하는 그래프이다.

도 12는 PSMA 양성 및 음성 세포에 대한 PSMA x CD3 이중특이적 항체의 결합을 나타내는 그래프이다.

도 13은 PSMA 양성 세포의 T-세포 매개 용해를 나타내는 그래프이다.

도 14, 패널 A는 항체 농도의 함수로서 PSMA 양성 세포의 T-세포 매개 용해를 도시하는 그래프이다. 패널 B는 항체 농도의 함수로서 사이토카인(IFN γ) 방출을 도시하는 그래프이다. 패널 C는 항체 농도의 함수로서 사이토카인(IL-2) 방출을 도시하는 그래프이다.

도 15, 패널 A는 항체 농도의 함수로서 T-세포 증식을 도시하는 그래프이다. 패널 B는 항체 농도의 함수로서 T-세포 증식을 도시하는 그래프이다. 패널 C는 증식된 T-세포의 CD8 대 CD4의 비를 도시하는 그래프이다. 패널 D는 증식된 T-세포의 CD8 대 CD4의 비를 도시하는 그래프이다.

도 16은 종양 이중이식 모델에서 22Rv1 종양 성장의 억제를 도시하는 그래프이다.

도 17은 범례에 나타난 이중특이적 항체에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD4+CD69+ T-세포를 도시하는 그래프이다.

도 18은 범례에 나타난 이중특이적 항체에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD8+CD69+ T-세포를 도시하는 그래프이다.

도 19는 범례에 나타난 이중특이적 항체에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD8+CD69+ T-세포를 도시하는 그래프이다.

도 20은 범례에 나타난 이중특이적 항체에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD8+CD69+ T-세포를 도시하는 그래프이다.

도 21, 패널 A-D는 이중특이적 항체-매개 종양 세포 용해를 도시하는 여러 그래프를 제공한다. 항-CD3 x 항-BCMA 이중특이적 항체를 활성화된 1차 T-세포의 제지시를 통해 3 개의 상이한 BCMA+ 종양 세포 및 1 개의 BCMA-음성 세포주를 사멸시키는 능력에 대해 검정하였다. 이 실험에서, 종양 세포를 이중특이적 항체의 첨가와 함께 10:1 E:T 비로 활성화된 pan T-세포와 혼합하였다. 패널 A는 RPMI-8226 세포의 사멸을 나타내고, 패널 B는 NCI-H929 세포의 사멸을 나타내고, 패널 C는 U-266 세포의 사멸을 나타내고, 패널 D는 음성 대조군인 K562 세포의 사멸을 나타낸다. x-축은 사용된 항체의 농도를 나타내고 y-축은 항체 첨가 6 시간 후 종양 세포의 %용해를 나타낸다.

도 22, 패널 A-D는 이중특이적 항체-매개 IL-2 방출을 도시하는 여러 그래프를 제공한다. 휴지 인간 T-세포를 다양한 종양 세포주와 함께 배양하고 항-CD3 x 항-BCMA 이중특이적 항체의 용량을 증가시킨 후 IL-2 사이토카인 방출 수준을 측정하였다. 패널 A는 RPMI-8226 세포에 의해 자극된 IL-2 방출을 나타내고, 패널 B는 NCI-H929 세포에 의해 자극된 IL-2 방출을 나타내고, 패널 C는 U-266 세포에 의해 자극된 IL-2 방출을 나타내고, 패널 D는 음성 대조군인 K562 세포에 의해 자극된 IL-2 방출을 나타낸다.

도 23, 패널 A-D는 이중특이적 항체-매개 IFN- γ 방출을 도시하는 여러 그래프를 제공한다. 휴지 인간 T-세포를 다양한 종양 세포주와 함께 배양하고 항-CD3 x 항-BCMA 이중특이적 항체의 용량을 증가시킨 후 IFN- γ 사이토카인 방출 수준을 측정하였다. 패널 A는 RPMI-8226 세포에 의해 자극된 IFN- γ 방출을 나타내고, 패널 B는 NCI-H929 세포에 의해 자극된 IFN- γ 방출을 나타내고, 패널 C는 U-266 세포에 의해 자극된 IFN- γ 방출을 나타내고, 패널 D는 음성 대조군인 K562 세포에 의해 자극된 IFN- γ 방출을 나타낸다.

도 24는 단백질 A 크로마토그래피를 통해 정제된 다양한 항체 종의 비환원 SDS-PAGE 분석 이미지이다.

도 25는 정제 후 표시된 작제물의 샘플로부터의 % HMW 중, % 단량체, 및 % LMW 중을 나타내는 표이다.

도 26, 패널 A-D는 본 발명의 구현예에 따른 다양한 IgG4 항체 종에 대한 Fc 감마 수용체 - 항체 상호작용을 도시하는 그래프이다.

도 27, 패널 A 및 B는 범례에 나타난 CD3xBCMA 이중특이적 항체에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD4+CD69+ T-세포(패널 A) 및 %CD8+CD69+ T-세포(패널 B)를 도시하는 그래프이다.

도 28, 패널 A 및 B는 범례에 나타난 CD3xBCMA 이중특이적 항체에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD4+CD69+ T-세포(패널 A) 및 %CD8+CD69+ T-세포(패널 B)를 도시하는 그래프이다.

도 29, 패널 A 및 B는 범례에 나타난 CD3xBCMA 이중특이적 항체에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD4+CD69+ T-세포(패널 A) 및 %CD8+CD69+ T-세포(패널 B)를 도시하는 그래프이다.

도 30, 패널 A 및 B는 범례에 나타난 CD3xPSMA 이중특이적 항체에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD4+CD69+ T-세포(패널 A) 및 %CD8+CD69+ T-세포(패널 B)를 도시하는 그래프이다.

도 31, 패널 A 및 B는 범례에 나타난 CD3xPSMA 이중특이적 항체에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD4+CD69+ T-세포(패널 A) 및 %CD8+CD69+ T-세포(패널 B)를 도시하는 그래프이다.

도 32, 패널 A 및 B는 범례에 나타난 CD3xPSMA 이중특이적 항체에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD4+CD69+ T-세포(패널 A) 및 %CD8+CD69+ T-세포(패널 B)를 도시하는 그래프이다.

도 33, 패널 A 및 B는 범례에 나타난 CD3xCD19 이중특이적 항체에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD4+CD69+ T-세포(패널 A) 및 %CD8+CD69+ T-세포(패널 B)를 도시하는 그래프이다.

도 34, 패널 A 및 B는 범례에 나타난 CD3xCD19 이중특이적 항체에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD4+CD69+ T-세포(패널 A) 및 %CD8+CD69+ T-세포(패널 B)를 도시하는 그래프이다.

도 35, 패널 A 및 B는 범례에 나타난 CD3xCD19 이중특이적 항체에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD4+CD69+ T-세포(패널 A) 및 %CD8+CD69+ T-세포(패널 B)를 도시하는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0047] 본 발명의 실행은, 달리 나타내지 않는 한, 당업계의 기술 내에 있는 분자 생물학(재조합 기술 포함), 미생물학, 세포 생물학, 생화학, 및 면역학의 통상적인 기술을 이용할 것이다. 이러한 기술은 "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", 제2판 (Sambrook 등, 1989); "Oligonucleotide Synthesis" (M. J. Gait, ed., 1984); "Animal Cell Culture" (R. I. Freshney, ed., 1987); "Methods in Enzymology" (Academic Press, Inc.); "Current Protocols in Molecular Biology" (F. M. Ausubel 등, eds., 1987, 및 주기적 업데이트); "PCR: The Polymerase Chain Reaction", (Mullis 등, ed., 1994); "A Practical Guide to Molecular Cloning" (Perbal Bernard V., 1988); "Phage Display: A Laboratory Manual" (Barbas 등, 2001); Harlow, Lane and Harlow, Using Antibodies: A Laboratory Manual: Portable Protocol No. I, Cold Spring Harbor Laboratory (1998); 및 Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory; (1988)와 같은 문헌에서 충분히 설명되고 있다.
- [0048] 값의 범위가 제공되는 경우, 각 중간 값은 해당 범위의 상한치 및 하한치 및 해당 언급된 범위에서 임의의 다른 명시된 값 또는 중간 값 사이에서, 문맥에서 달리 명확하게 지시하지 않는 한, 하한치 단위의 10 분의 1까지 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이러한 더 작은 범위의 상한치 및 하한치는 더 작은 범위에서 독립적으로 포함될 수 있고 또한 명시된 범위에서 임의의 구체적으로 제외된 한계에 따라 본 발명 내에 포함된다. 명시된 범위가 한계 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 포함된 한계 중 어느 하나 또는 둘 다를 제외한 범위가 또한 본 발명에 포함된다.
- [0049] 달리 나타내지 않는 한, 본원에서 항체 잔기는 Kabat 넘버링 시스템에 따라 넘버링된다(예를 들어, Kabat 등, Sequences of Immunological Interest. 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)).
- [0050] 하기 설명에서는, 본 발명의 보다 완전한 이해를 제공하기 위해 다수의 특정 세부사항이 제시되어 있다. 그러나, 본 발명이 이러한 특정 세부사항 중 하나 이상 없이 실시될 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 다른 경우에, 당업자에게 잘 알려진 널리 알려진 특징 및 절차는 본 발명을 모호하게 하는 것을 피하기 위해 기재되지 않았다.
- [0051] 특허 출원 및 간행물을 포함하여, 본원 전반에 걸쳐 인용된 모든 참고문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0052] I. 정의
- [0053] "포함하는"이란 인용된 요소가 조성물/방법/키트에 필요하지만, 다른 요소가 청구범위의 범위 내에서 조성물/방

법/키트 등을 형성하도록 포함될 수 있다는 것을 의미한다.

- [0054] "로 본질적으로 이루어진"이란, 대상 발명의 기본적인 신규한 특징(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 명시된 재료 또는 단계에 대해 기재된 조성물 또는 방법 범위의 제한을 의미한다.
- [0055] "로 이루어진"이란, 청구범위에서 명시되지 않은 임의의 요소, 단계, 또는 성분의 조성물, 방법, 또는 키트로부터 배제를 의미한다.
- [0056] 본원에서 항체 잔기는 Kabat 넘버링 시스템 및 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된다. Kabat 넘버링 시스템은 일반적으로 가변 도메인 내 잔기(대략 중쇄의 잔기 1-113)를 언급할 때 사용된다(예를 들어, Kabat 등, Sequences of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). "EU 넘버링 시스템" 또는 "EU 인덱스"는 일반적으로 면역글로불린 중쇄 불변 영역 내 잔기를 언급할 때 사용된다(예를 들어, 상기 Kabat 등에 보고된 EU 인덱스). "Kabat에서와 같은 EU 인덱스"는 인간 IgG1 EU 항체의 잔기 넘버링을 지칭한다. 본원에서 달리 언급되지 않는 한, 항체의 가변 도메인에서 잔기 번호에 대한 언급은 Kabat 넘버링 시스템에 의한 잔기 넘버링을 의미한다. 본원에서 달리 언급되지 않는 한, 항체의 불변 도메인에서 잔기 넘버링에 대한 언급은 EU 넘버링 시스템에 의한 잔기 넘버링을 의미한다.
- [0057] "항체" 또는 "면역글로불린"은 적어도 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄를 포함하는 분자를 지칭하며, 여기서 중쇄 및 경쇄의 아미노 말단 도메인은 서열에서 가변적이며, 따라서 일반적으로 가변 영역 도메인, 또는 가변 중쇄(VH) 또는 가변 경쇄(VL) 도메인으로 지칭된다. 2 개의 도메인은 통상적으로 회합되어 특이적 결합 영역을 형성하지만, 여기서 논의되는 바와 같이, 특이적 결합은 또한 중쇄-단독 가변 서열로 수득될 수 있고, 항체의 다양한 비-천연 구성은 당업계에서 알려져 있고 사용된다.
- [0058] "기능적" 또는 "생물학적으로 활성" 항체 또는 항원-결합 분자(중쇄-단독 항체 및 다중특이적(예를 들어, 이중 특이적) 3쇄 항체-유사 분자(TCA, 본원에 기재됨) 포함)는 구조적, 조절, 생화학 또는 생물물리학 이벤트에서 자연 활성 중 하나 이상 발휘할 수 있는 것이다. 예를 들어, 기능적 항체 또는 다른 결합 분자, 예를 들어, TCA는 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 가질 수 있고 결국 결합은 신호 형질도입 또는 효소적 활성과 같은 세포 또는 분자 이벤트를 도출하거나 또는 변경할 수 있다. 기능적 항체 또는 다른 결합 분자, 예를 들어, TCA는 또한 수용체의 리간드 활성화를 차단하거나 또는 작용제 또는 길항제로서 작용할 수 있다. 자연 활성 중 하나 이상을 발휘하는 항체 또는 다른 결합 분자, 예를 들어, TCA의 능력은 폴리펩티드 쇄의 적절한 접힘 및 어셈블리를 포함한 여러 인자에 따라 달라진다.
- [0059] 용어 항체는 전장 중쇄, 전장 경쇄, 온전한 면역글로불린 분자; 또는 이들 폴리펩티드 중 임의의 것의 면역학적으로 활성 부분, 즉, 관심 표적 또는 이의 일부의 항원에 면역특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 포함하는 폴리펩티드를 언급할 수 있으며, 이러한 표적은 자가면역 질환과 관련된 자가면역 항체를 생산하는 암 세포 또는 세포들을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본원에 개시된 면역글로불린은 임의의 유형(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, 및 IgA), 부류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 감소된 또는 향상된 효과기 세포 활성을 제공하는 변경된 Fc 부분을 갖는 조각된 하위부류를 포함한다, 하위부류의 면역글로불린 분자일 수 있다. 대상 항체의 경쇄는 카파 경쇄(V카파) 또는 람다 경쇄(V람다)일 수 있다. 면역글로불린은 임의의 종으로부터 유래될 수 있다. 일 측면에서, 면역글로불린은 주로 인간 기원의 것이다.
- [0060] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 동종의 항체 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하며, 즉, 집단을 포함하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고 동일하다. 모노클로날 항체는 매우 특이적이며, 단일 항원성 부위에 대하여 지시되고 있다. 또한, 전형적으로 상이한 결정인자(에피토프)에 대하여 지시된 상이한 항체를 포함하는 통상적인 (폴리클로날) 항체 집단과 대조적으로, 각 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정인자에 대하여 지시된다. 본 발명에 따른 모노클로날 항체는 Kohler 등 (1975) *Nature* 256:495에 의해 처음으로 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있고, 또한 예를 들어, 재조합 단백질 생산 방법을 통해 제조될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 번호 제4,816,567호 참조).
- [0061] 항체와 관련하여 사용된 바와 같은 용어 "가변"은 항체 가변 도메인의 특정 부분이 항체 간의 서열에서 광범위하게 상이하고 특정 항원에 대한 각 특정 항체의 결합 및 특이성에 사용된다는 사실을 지칭한다. 그러나, 가변성은 항체의 가변 도메인을 통해 고르게 분포되지 않는다. 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 다에 초가변 영역이라 불리는 3 개의 세그먼트가 집중되어 있다. 가변 도메인의 보다 고도로 보존된 부분은 프레임워크 영역(FR)이라고 불린다. 천연 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각 4 개의 FR을 포함하며, 주로 β -시트 구성을 채택하고, 3 개의 초가변 영역에 의해 연결되어, 루프 연결을 형성하고, 일부 경우에 β -시트 구조의 일부를 형성한다. 각

쇄의 추가변 영역은 FR에 의해 아주 근접하게 함께 유지되고, 다른 쇠로부터의 추가변 영역과 함께 항체의 항원-결합 부위 형성에 기여한다(Kabat 등, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991) 참조). 불변 도메인은 항체를 항원에 결합시키는 데 직접적으로 수반되지 않지만, 항체 의존적 세포 세포독성(ADCC)에서 항체의 참여와 같은 다양한 효과기 기능을 나타낸다.

[0062] 용어 "추가변 영역"은 본원에 사용되는 경우 항원-결합을 담당하는 항체의 아미노산 잔기를 지칭한다. 추가변 영역은 일반적으로 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"로부터의 아미노산 잔기(예를 들어, 중쇄 가변 도메인에서 잔기 31-35(H1), 50-65(H2) 및 95-102(H3); Kabat 등, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991) 및/또는 "추가변 루프"로부터의 그러한 잔기(중쇄 가변 도메인에서 잔기 26-32(H1), 53-55(H2) 및 96-101(H3); Chothia and Lesk J. *Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))를 포함한다. 일부 구현예에서, "CDR"은 Lefranc, MP 등, *IMGT, the international ImMunoGeneTics database, Nucleic Acids Res.*, 27:209-212 (1999)에 정의된 바와 같은 항체의 상보성 결정 영역을 의미한다. "프레임워크 영역" 또는 "FR" 잔기는 본원에 정의된 바와 같은 추가변 영역/CDR 잔기 이외의 가변 도메인 잔기이다.

[0063] 예시적인 CDR 지정이 본원에 제시되어 있지만, 당업자는 서열 가변성을 기반으로 하고 가장 일반적으로 사용되는, Kabat 정의를 포함한 CDR의 다수의 정의가 일반적으로 사용된다는 것을 이해할 것이다("Zhao 등 A germline knowledge based computational approach for determining antibody complementarity determining regions." *Mol Immunol.* 2010;47:694-700 참조). Chothia 정의는 구조적 루프 영역의 위치를 기반으로 한다(Chothia 등 "Conformations of immunoglobulin hypervariable regions." *Nature.* 1989; 342:877-883). 관심 대체 CDR 정의는 Honegger, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool." *J Mol Biol.* 2001;309:657-670; Ofraan 등 "Automated identification of complementarity determining regions (CDRs) reveals peculiar characteristics of CDRs and B-cell epitopes." *J Immunol.* 2008;181:6230-6235; Almagro "Identification of differences in the specificity-determining residues of antibodies that recognize antigens of different size: implications for the rational design of antibody repertoires." *J Mol Recognit.* 2004;17:132-143; 및 Padlan 등 "Identification of specificity-determining residues in antibodies." *Faseb J.* 1995;9:133-139에 의해 개시된 것들을 포함하나 이에 제한되지 않으며, 이들 각각은 본원에 참조로 구체적으로 포함된다.

[0064] 용어 "중쇄-단독 항체," 및 "중쇄 항체"는 본원에서 상호교환가능하게 사용되고, 광범위한 의미에서, 항체, 또는 항체의 하나 이상의 부분, 예를 들어, 통상적인 항체의 경쇄가 결합되어 있는 항체의 하나 이상의 아암을 지칭한다. 용어는 구체적으로 CH1 도메인의 부재 하에, VH 항원-결합 도메인 및 CH2 및 CH3 불변 도메인을 포함하는 동종이량체성 항체; 이러한 항체의 기능적 (항원-결합) 변이체, 가용성 VH 변이체, 1 개의 가변 도메인(V-NAR) 및 5 개의 C-유사 불변 도메인(C-NAR)의 동종이량체를 포함하는 Ig-NAR 및 이의 기능적 단편; 및 가용성 단일 도메인 항체(sUniDabs™)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일 구현예에서, 중쇄-단독 항체는 프레임워크 1, CDR1, 프레임워크 2, CDR2, 프레임워크 3, CDR3, 및 프레임워크 4로 구성된 가변 영역 항원-결합 도메인으로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 중쇄-단독 항체는 항원-결합 도메인, 힌지 영역의 적어도 일부 및 CH2 및 CH3 도메인으로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 중쇄-단독 항체는 항원-결합 도메인, 힌지 영역의 적어도 일부 및 CH2 도메인으로 구성된다. 추가 구현예에서, 중쇄-단독 항체는 항원-결합 도메인, 힌지 영역의 적어도 일부 및 CH3 도메인으로 구성된다. CH2 및/또는 CH3 도메인이 절두된 중쇄-단독 항체가 또한 본원에 포함된다. 추가 구현예에서, 중쇄는 항원 결합 도메인, 및 적어도 하나의 CH(CH1, CH2, CH3, 또는 CH4) 도메인으로 구성되지만 힌지 영역은 없다. 중쇄-단독 항체는 2 개의 중쇄가 디설피드 결합되거나 또는 달리 공유적으로 또는 비-공유적으로 서로 부착된 이량체 형태일 수 있다. 중쇄-단독 항체는 IgG 하위부류에 속할 수 있지만, IgM, IgA, IgD 및 IgE 하위부류와 같은 다른 하위부류에 속하는 항체가 또한 본원에 포함된다. 특정 구현예에서, 중쇄 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 하위유형, 특히 IgG1 하위유형의 것이다. 일 구현예에서, 본원의 중쇄-단독 항체는 키메라 항원 수용체(CAR)의 결합 (표적화) 도메인으로서 사용된다. 정의는 구체적으로 UniAbs™이라고 불리는 인간 면역글로불린 이식유전자 래트에 의해 생산된 인간 중쇄-단독 항체(UniRat™)를 포함한다. UniAbs™의 가변 영역(VH)은 UniDabs™이라고 불리며, 다중특이성, 증가된 효능 및 연장된 반감기를 갖는 신규 치료제의 개발을 위해 Fc 영역 또는 혈청 알부민에 연결될 수 있는 다재다능한 빌딩 블록이다. 동종이량체성 UniAbs™은 경쇄가 결합되어 있고 따라서 VL 도메인이 결합되어 있으므로, 항원은 하나의 단일 도메인, 즉, 중쇄 항체의 중쇄의 가변 도메인(VH 또는 VHH)에 의해 인식된다.

- [0065] 본원에 사용된 바와 같은 "온전한 항체 쇠"는 전장 가변 영역 및 전장 불변 영역(Fc)을 포함하는 것이다. 온전한 "통상적인" 항체는 온전한 경쇄 및 온전한 중쇄, 뿐만 아니라 분비된 IgG에 대한 경쇄 불변 도메인(CL) 및 중쇄 불변 도메인, CH1, 힌지, CH2 및 CH3을 포함한다. IgM 또는 IgA와 같은 다른 이소형은 상이한 CH 도메인을 가질 수 있다. 불변 도메인은 천연 서열 불변 도메인(예를 들어, 인간 천연 서열 불변 도메인) 또는 이의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 온전한 항체는 항체의 Fc 불변 영역(천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인하는 생물학적 활성을 지칭하는 하나 이상의 "효과기 기능"을 가질 수 있다. 항체 효과기 기능의 예는 C1q 결합; 보체 의존적 세포독성; Fc 수용체 결합; 항체-의존 세포-매개 세포독성(ADCC); 식세포 작용; 및 세포 표면 수용체의 하향 조절을 포함한다. 불변 영역 변이체는 효과기 프로파일, Fc 수용체에 대한 결합 등을 변경하는 것들을 포함한다.
- [0066] 중쇄의 Fc(불변 도메인)의 아미노산 서열에 따라, 항체 및 다양한 항원-결합 단백질은 상이한 부류로서 제공될 수 있다. 중쇄 Fc 영역은 5 개의 주요 부류가 있고: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 이들 중 몇몇은 "하위부류" (이소형), 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, 및 IgA2로 추가로 나뉘질 수 있다. 항체의 상이한 부류에 상응하는 Fc 불변 도메인은 각각 α , δ , ϵ , γ , 및 μ 로서 지칭될 수 있다. 면역글로불린의 상이한 부류의 서브유닛 구조 및 3차원 구성은 잘 알려져 있다. Ig 형태는 힌지-변형 또는 힌지없는 형태를 포함한다(Roux 등 (1998) *J. Immunol.* 161:4083-4090; Lund 등 (2000) *Eur. J. Biochem.* 267:7246-7256; US 2005/0048572; US 2004/0229310). 임의의 척추동물 종으로부터의 항체의 경쇄는 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여 κ (카파) 및 λ (람다)라 불리는 2가지 유형 중 하나로 할당될 수 있다. 본 발명의 구현에 따른 항체는 카파 경쇄 서열 또는 람다 경쇄 서열을 포함할 수 있다.
- [0067] "기능적 Fc 영역"은 천연-서열 Fc 영역의 "효과기 기능"을 보유한다. 효과기 기능의 비제한적인 예는 C1q 결합; CDC; Fc-수용체 결합; ADCC; ADCP; 세포-표면 수용체(예를 들어, B-세포 수용체)의 하향 조절 등을 포함한다. 이러한 효과기 기능은 일반적으로 수용체와 상호작용하기 위한 Fc 영역, 예를 들어, Fc γ RI; Fc γ RIIA; Fc γ RIIB1; Fc γ RIIB2; Fc γ RIIIA; Fc γ RIIIB 수용체, 및 저친화성 FcRn 수용체를 필요로 하고; 당업계에 알려진 다양한 검정을 사용하여 평가될 수 있다. "사멸" 또는 "침묵" Fc는 예를 들어, 혈청 반감기 연장과 관련하여 활성을 유지하도록 돌연변이되었지만, 고친화성 Fc 수용체를 활성화시키지 않거나, 또는 Fc 수용체에 대한 친화성이 감소된 것이다.
- [0068] "천연-서열 Fc 영역"은 자연에서 발견된 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 천연-서열 인간 Fc 영역은 예를 들어, 천연-서열 인간 IgG1 Fc 영역(비-A 및 A 동종이인자형); 천연-서열 인간 IgG2 Fc 영역; 천연-서열 인간 IgG3 Fc 영역; 및 천연-서열 인간 IgG4 Fc 영역, 뿐만 아니라 이의 자연 발생 변이체를 포함한다.
- [0069] "변이체 Fc 영역"은 적어도 하나의 아미노산 변형, 바람직하게는 하나 이상의 아미노산 치환(들)에 의해 천연-서열 Fc 영역의 것과 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게는, 변이체 Fc 영역은 천연-서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역과 비교하여 적어도 하나의 아미노산 치환, 예를 들어, 천연-서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역에서 약 1 개 내지 약 10 개의 아미노산 치환, 예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 10 개의 아미노산 치환, 바람직하게는 약 1 개 내지 약 5 개의 아미노산 치환을 갖는다. 본원에서 변이체 Fc 영역은 바람직하게는 천연-서열 Fc 영역 및/또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역과 적어도 약 80% 상동성, 가장 바람직하게는 그와 적어도 약 90% 상동성, 보다 바람직하게는 그와 적어도 약 95% 상동성을 보유할 것이다.
- [0070] 인간 IgG4 Fc 아미노산 서열(UniProtKB 번호 P01861)은 서열번호: 45로서 본원에 제공된다. 침묵 IgG1은 예를 들어, Boesch, A.W., 등, "Highly parallel characterization of IgG Fc binding interactions." *MAbs*, 2014, 6(4): p. 915-27에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0071] 디설피드 결합을 형성할 수 있는 영역이 결실되거나, 또는 특정 아미노산 잔기가 천연 Fc의 N-말단 단부에서 제거되거나, 또는 메티오닌 잔기가 거기에 부가되는 것을 포함하나 이에 제한되지 않는 다른 Fc 변이체가 가능하다. 따라서, 일부 구현예에서, 항체의 하나 이상의 Fc 부분은 디설피드 결합을 제거하기 위해 힌지 영역에서 하나 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다. 또한 또 다른 구현예에서, Fc의 힌지 영역은 완전히 제거될 수 있다. 또한 또 다른 구현예에서, 항체는 Fc 변이체를 포함할 수 있다.
- [0072] 추가로, Fc 변이체는 아미노산 잔기를 치환(돌연변이화), 결실 또는 부가하여 보체 결합 또는 Fc 수용체 결합에 영향을 미침으로써 효과기 기능을 제거하거나 또는 실질적으로 감소시키도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 그리고 비제한적으로, 결실은 C1q-결합 부위와 같은 보체-결합 부위에서 발생할 수 있다. 면역글로불린 Fc 단편의 이러한 서열 유도체를 제조하기 위한 기술은 국제 특허 공개 번호 WO 97/34631 및 WO 96/32478에 개시되어

있다. 또한, Fc 도메인은 인산화, 황산화, 아실화, 글리코실화, 메틸화, 파르네실화, 아세틸화, 아마이드화 등에 의해 변형될 수 있다.

[0073] 일부 구현예에서, 항체는 임의적으로 IgG4 CH3 늑 서열로서 본원에서 지칭될 수 있는, T366W 돌연변이를 포함하는 변이체 인간 IgG4 CH3 도메인 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 임의적으로 IgG4 CH3 홀 서열로서 본원에서 지칭될 수 있는, T366S 돌연변이, L368A 돌연변이, 및 Y407V 돌연변이를 포함하는 변이체 인간 IgG4 CH3 도메인 서열을 포함한다. 본원에 기재된 IgG4 CH3 돌연변이는 항체 이량체에서 제1 단량체의 제1 중쇄 불변 영역 상에 "늑", 및 항체 이량체에서 제2 단량체의 제2 중쇄 불변 영역 상에 "홀"을 배치하여, 항체에서 중쇄 폴리펩티드 서브유닛의 원하는 쌍의 적절한 쌍형성(이중이량체화)을 용이하게 하기 위해 임의의 적합한 방식으로 활용될 수 있다.

[0074] 일부 구현예에서, 항체는 S228P 돌연변이, F234A 돌연변이, L235A 돌연변이, 및 T366W 돌연변이를 포함하는 변이체 인간 IgG4 Fc 영역을 포함하는 중쇄 폴리펩티드 서브유닛을 포함한다(늑). 일부 구현예에서, 항체는 S228P 돌연변이, F234A 돌연변이, L235A 돌연변이, T366S 돌연변이, L368A 돌연변이, 및 Y407V 돌연변이를 포함하는 변이체 인간 IgG4 Fc 영역을 포함하는 중쇄 폴리펩티드 서브유닛을 포함한다(홀).

[0075] 용어 "Fc-영역-포함 항체"는 Fc 영역을 포함하는 항체를 지칭한다. Fc 영역의 C-말단 리신(EU 넘버링 시스템에 따른 잔기 447)은 예를 들어, 항체의 정제 동안 또는 항체를 암호화하는 핵산의 제조합 조작에 의해 제거될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 Fc 영역을 갖는 항체는 K447이 있거나 없는 항체를 포함할 수 있다.

[0076] 본 발명의 측면은 1가 또는 2가 구성으로 중쇄-단독 가변 영역을 포함하는 항체를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 중쇄-단독 가변 영역 도메인과 관련하여 사용된 바와 같은 용어 "1가 구성"은 단일 결합 부위를 갖는 단지 하나의 중쇄-단독 가변 영역 도메인이 존재함을 의미한다(도 1, 패널 A, 항체의 오른쪽 아암 참조). 대조적으로, 중쇄-단독 가변 영역 도메인과 관련하여 사용된 바와 같은 용어 "2가 구성"은 2 개의 중쇄-단독 가변 영역 도메인이 존재하고(각각은 단일 결합 부위를 가짐), 링커 서열에 의해 연결됨을 의미한다(도 1, 패널 B 및 C, 항체의 오른쪽 아암 참조). 링커 서열의 비제한적인 예는 본원에서 추가로 논의되며, 다양한 길이의 GS 링커 서열을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 중쇄-단독 가변 영역이 2가 구성으로 있는 경우, 2 개의 중쇄-단독 가변 영역 도메인 각각은 동일한 항원, 또는 상이한 항원(예를 들어, 동일한 단백질 상의 상이한 에피토프; 2 개의 상이한 단백질 등)에 대한 결합 친화성을 가질 수 있다. 그러나, 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, "2가 구성"으로 있는 것으로 표시된 중쇄-단독 가변 영역은 링커 서열에 의해 연결된 2 개의 동일한 중쇄-단독 가변 영역 도메인을 함유하는 것으로 이해되며, 여기서 2 개의 동일한 중쇄-단독 가변 영역 도메인 각각은 동일한 표적 항원에 대한 결합 친화성을 갖는다.

[0077] 본 발명의 측면은 이중특이적, 삼중특이적 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 다중특이적 구성을 갖는 항체를 포함한다. 매우 다양한 방법 및 단백질 구성이 알려져 있고 이중특이적 모노클로날 항체(BsMAB), 삼중특이적 항체 등에 사용된다.

[0078] 다가 인공 항체의 생산을 위한 다양한 방법이 2 개 이상의 항체의 가변 도메인을 제조합적으로 융합함으로써 개발되었다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 상의 제1 및 제2 항원-결합 도메인은 폴리펩티드 링커에 의해 연결된다. 이러한 폴리펩티드 링커의 하나의 비제한적인 예는 4 개의 글리신 잔기, 이어서 1 개의 세린 잔기의 아미노산 서열을 갖는 GS 링커이고, 여기서 서열은 n 회 반복되며, 이때 n은 1 내지 약 10, 예컨대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9의 범위의 정수이다 (서열번호: 93). 이러한 링커의 비제한적인 예는 GGGGS (서열번호: 70) (n=1) 및 GGGSGGGGS (서열번호: 71 (n=2))를 포함한다. 다른 적합한 링커가 또한 사용될 수 있고, 예를 들어, Chen 등, Adv Drug Deliv Rev. 2013 October 15; 65(10): 1357-69에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 그 전 문이 본원에 참조로 포함된다.

[0079] 용어 "3쇄 항체 유사 분자" 또는 "TCA"는 3 개의 폴리펩티드 서브유닛을 포함하거나, 이로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어진 항체-유사 분자를 지칭하기 위해 본원에서 사용되며, 이 중 2 개는 항원-결합 영역 및 적어도 하나의 CH 도메인을 포함하는, 모노클로날 항체의 1 개의 중쇄 및 1 개의 경쇄, 또는 이러한 항체 쇄의 기능적 항원-결합 단편을 포함하거나, 이로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어진다. 이 중쇄/경쇄 쌍은 제1 항원에 대한 결합 특이성을 갖는다. 제3 폴리펩티드 서브유닛은 CH1 도메인의 부재 하에 CH2 및/또는 CH3 및/또는 CH4 도메인을 포함하는 Fc 부분, 및 제2 항원의 에피토프 또는 제1 항원의 상이한 에피토프에 결합하는 하나 이상의 항원 결합 도메인(예를 들어 2 개의 항원 결합 도메인)을 포함하는 중쇄 단독 항체를 포함하거나, 이로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어지며, 이때 이러한 결합 도메인은 항체 중쇄 또는 경쇄의 가변 영역으로부터 유래되거나 또는 이와는 상이한 서열 동일성을 갖는다. 이러한 가변 영역의 일부는 V_H 및/또는 V_L

유전자 세그먼트, D 및 J_H 유전자 세그먼트, 또는 J_L 유전자 세그먼트에 의해 암호화될 수 있다. 가변 영역은 재 배열된 V_HDJ_H, V_LDJ_H, V_HJ_L, 또는 V_LJ_L 유전자 세그먼트에 의해 암호화될 수 있다.

[0080] TCA 결합 화합물은 본원에 사용된 바와 같이, 중쇄 불변 영역 CH2 및/또는 CH3 및/또는 CH4를 포함하지만 CH1 도메인을 포함하지 않는 단일 쇠 항체를 의미하는 "중쇄 단독 항체" 또는 "중쇄 항체" 또는 "중쇄 폴리펩티드"를 사용한다. 일 구현예에서, 중쇄 항체는 항원-결합 도메인, 힌지 영역의 적어도 일부 및 CH2 및 CH3 도메인으로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 중쇄 항체는 항원-결합 도메인, 힌지 영역의 적어도 일부 및 CH2 도메인으로 구성된다. 추가 구현예에서, 중쇄 항체는 항원-결합 도메인, 힌지 영역의 적어도 일부 및 CH3 도메인으로 구성된다. CH2 및/또는 CH3 도메인이 절두된 중쇄 항체가 또한 본원에 포함된다. 추가 구현예에서, 중쇄는 항원 결합 도메인, 적어도 하나의 CH(CH1, CH2, CH3, 또는 CH4) 도메인으로 구성되지만 힌지 영역이 없다. 중쇄 단독 항체는 이량체 형태일 수 있으며, 여기서 2 개의 중쇄는 달리 서로에 공유적으로 또는 비공유적으로 부착된 디설피드 결합되고, 임의적으로 폴리펩티드 쇠 사이의 적절한 쌍형성을 용이하게 하기 위해 CH 도메인 중 하나 이상 사이에 비대칭 계면을 포함할 수 있다. 중쇄 항체는 IgG 하위부류에 속할 수 있지만, IgM, IgA, IgD 및 IgE 하위부류와 같은 다른 하위부류에 속하는 항체가 또한 본원에 포함된다. 특정 구현예에서, 중쇄 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 하위유형, 특히 IgG1 하위유형 또는 IgG4 하위유형의 것이다. TCA 결합 화합물의 비제한적인 예는 예를 들어, W02017/223111 및 W02018/052503에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0081] 중쇄 항체는 낙타과, 예를 들어, 낙타 및 라마에 의해 생산된 IgG 항체의 약 1/4를 구성한다(Hamers-Casterman C., 등 Nature. 363, 446-448 (1993)). 이러한 항체는 2 개의 중쇄로 형성되지만 경쇄는 없다. 결과적으로, 가변 항원 결합 부분은 VHH 도메인으로 지칭되며 길이가 대략 120 개의 아미노산 정도인 가장 작은 자연 발생하는 온전한 항원 결합 부위를 나타낸다(Desmyter, A., 등 J. Biol. Chem. 276, 26285-26290 (2001)). 높은 특이성 및 친화성을 갖는 중쇄 항체는 면역화를 통해 다양한 항원에 대하여 생성될 수 있고(van der Linden, R. H., 등 Biochim. Biophys. Acta. 1431, 37-46 (1999)) VHH 부분은 효모에서 용이하게 클로닝되고 발현될 수 있다(Frenken, L. G. J., 등 J. Biotechnol. 78, 11-21 (2000)). 이들의 발현, 용해도 및 안정성 수준은 고전적인 F(ab) 또는 Fv 단편의 것들보다 상당히 더 높다(Ghahroudi, M. A. 등 FEBS Lett. 414, 521-526 (1997)). 상어는 또한 그들의 항체에 VNAR이라 불리는 단일 VH-유사 도메인을 갖는 것으로 제시되었다.(Nuttall 등 Eur. J. Biochem. 270, 3543-3554 (2003); Nuttall 등 Function and Bioinformatics 55, 187-197 (2004); Dooley 등, Molecular Immunology 40, 25-33 (2003)).

[0082] 용어 "CD3"은 인간 CD3 단백질 다중-서브유닛 복합체를 지칭한다. CD3 단백질 다중-서브유닛 복합체는 6 개의 독특한 폴리펩티드 쇠로 구성된다. 이들은 CD3 γ 쇠(SwissProt P09693), CD3 δ 쇠(SwissProt P04234), 2 개의 CD3 ϵ 쇠(SwissProt P07766), 및 1 개의 CD3 ζ 쇠 동종이량체(SwissProt 20963)를 포함하고, 이는 T-세포 수용체 α 및 β 쇠와 회합된다. 용어 "CD3"은 세포(T-세포 포함)에 의해 자연적으로 발현되거나 또는 달리 언급되지 않는 한, 이러한 폴리펩티드를 암호화하는 유전자 또는 cDNA로 형질감염된 세포 상에서 발현될 수 있는 임의의 CD3 변이체, 이소형 및 중 상동체를 포함한다.

[0083] "BCMA x CD3 항체"는 2 개의 상이한 항원-결합 영역을 포함하며, 이들 중 하나는 항원 BCMA에 특이적으로 결합하고 이들 중 하나는 CD3에 특이적으로 결합하는, 이중특이적 중쇄-단독 항체와 같은 다중특이적 중쇄-단독 항체이다. "PSMA x CD3 항체"는 2 개의 상이한 항원-결합 영역을 포함하며, 이들 중 하나는 항원 PSMA에 특이적으로 결합하고 이들 중 하나는 CD3에 특이적으로 결합하는, 이중특이적 중쇄-단독 항체와 같은 다중특이적 중쇄-단독 항체이다. "CD19 x CD3 항체"는 2 개의 상이한 항원-결합 영역을 포함하며, 이들 중 하나는 항원 CD19에 특이적으로 결합하고 이들 중 하나는 CD3에 특이적으로 결합하는, 이중특이적 중쇄-단독 항체와 같은 다중특이적 중쇄-단독 항체이다.

[0084] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "BCMA"는 분화된 형질 세포에서 우선적으로 발현되는 종양 괴사 수용체 슈퍼패밀리의 구성원인, BCMA, CD269, 및 TNFRSF17(UniProt Q02223)로도 알려진 인간 B-세포 성숙 항원에 관한 것이다. 인간 BCMA의 세포외 도메인은 UniProt에 따라 아미노산 1-54(또는 5-51)로 이루어진다.

[0085] 용어 "항-BCMA 중쇄-단독 항체," 및 "BCMA 중쇄-단독 항체"는 BCMA에 면역특이적으로 결합하는 상기 정의된 바와 같은 중쇄-단독 항체를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다.

[0086] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "PSMA"는 N-아세틸화-알파-연결된 산성 디펩티다제, 폴레이트 하이드롤라제 및 디펩티달-펩티다제 활성을 갖는 II형 막관통 단백질을 지칭한다. 용어 "PSMA"는 임의의 인간 및 비-인간 동물

종의 PSMA 단백질을 포함하며, 구체적으로 인간 PSMA 뿐만 아니라 비-인간 포유동물의 PSMA를 포함한다.

- [0087] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "인간 PSMA"는 공급원 또는 제조 방식에 관계 없이, 인간 PSMA(UniProt Q04609)의 임의의 변이체, 이소형 및 중 상동체를 포함한다. 따라서, "인간 PSMA"는 세포에 의해 자연적으로 발현되는 인간 PSMA 및 인간 PSMA 유전자로 형질감염된 세포 상에서 발현된 PSMA를 포함한다.
- [0088] 용어 "항-PSMA 중쇄-단독 항체," "PSMA 중쇄-단독 항체," "항-PSMA 중쇄 항체" 및 "PSMA 중쇄 항체"는 상기 정의된 바와 같이, 인간 PSMA를 포함한 PSMA에 면역특이적으로 결합하는, 상기 정의된 바와 같은 중쇄-단독 항체를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 정의는 상기 정의된 바와 같이, 인간 항-PSMA UniAb™ 항체를 생산하는 UniRats™을 포함한, 인간 면역글로불린을 발현하는 이식유전자 래트 또는 이식유전자 마우스와 같은 이식유전자 동물에 의해 생산된 인간 중쇄 항체를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0089] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "CD19" 및 "분화 클러스터 19"는 형질 세포로의 말단 분화까지 B-세포 발달의 모든 단계 동안 발현된 분자를 지칭한다. 용어 "CD19"는 임의의 인간 및 비-인간 동물 종의 CD19 단백질을 포함하고, 구체적으로 인간 CD19 뿐만 아니라 비-인간 포유동물의 CD19를 포함한다.
- [0090] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "인간 CD19"는 그의 공급원 또는 제조 방식에 관계없이, 인간 CD19(UniProt P15391)의 임의의 변이체, 이소형 및 중 상동체를 포함한다. 따라서, "인간 CD19"는 세포에 의해 자연적으로 발현된 인간 CD19 및 인간 CD19 유전자로 형질감염된 세포 상에서 발현된 CD19를 포함한다.
- [0091] 용어 "항-CD19 중쇄-단독 항체," "CD19 중쇄-단독 항체," "항-CD19 중쇄 항체" 및 "CD19 중쇄 항체"는 상기 정의된 바와 같이, 인간 CD19를 포함하는 CD19에 면역특이적으로 결합하는 상기 정의된 바와 같은 중쇄-단독 항체를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 정의는 상기 정의된 바와 같이, 인간 항-CD19 UniAb™ 항체를 생산하는 UniRats™을 포함하여, 인간 면역글로불린을 발현하는 유전자이식 래트 또는 유전자이식 마우스와 같은 유전자이식 동물에 의해 생산된 인간 중쇄 항체를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0092] 참조 폴리펩티드 서열과 관련하여 "퍼센트(%) 아미노산 서열 동일성"은 필요한 경우, 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하기 위해 서열을 정렬하고 갭을 도입한 후, 참조 폴리펩티드 서열에서 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에서 아미노산 잔기의 백분율로서 정의되고, 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존적 치환은 고려하지 않는다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하기 위한 정렬은 당업계 내의 다양한 방식, 예를 들어, BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어와 같이 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 달성될 수 있다. 당업자는 비교되는 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는 데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여, 서열을 정렬하기 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있다. 그러나, 본원의 목적을 위해, % 아미노산 서열 동일성 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 사용하여 생성된다.
- [0093] "단리된" 항체는 자연 환경의 성분으로부터 식별 및 분리 및/또는 회수된 것이다. 자연 환경의 오염 성분은 항체의 진단 또는 치료 용도를 방해하는 물질이고, 효소, 호르몬, 및 다른 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 항체는 (1) Lowry 방법에 의해 결정된 바와 같이 항체의 95 중량% 초과, 가장 바람직하게는 99 중량% 초과, (2) 스피닝 컵 배열 결정장치(sequenator)의 사용에 의해 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15 개의 잔기를 수득하기에 충분한 정도, 또는 (3) 쿠마시 블루(Coomassie blue) 또는, 바람직하게는, 은 염색을 사용하여 환원 또는 비환원 조건 하에 SDS-PAGE에 의해 균질성에 대해 정제될 것이다. 단리된 항체는 항체의 자연 환경의 적어도 하나의 성분이 존재하지 않을 것이므로 제조할 세포 내에서 제자리에 항체를 포함한다. 그러나, 정상적으로, 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.
- [0094] 본 발명의 항체는 다중특이적 항체를 포함한다. 다중특이적 항체는 하나 초과를 결합 특이성을 갖는다. 용어 "다중특이적"은 구체적으로 "이중특이적" 및 "삼중특이적," 뿐만 아니라 고차 폴리에피토프 특이성과 같은 고차 독립적 특이적 결합 친화성, 뿐만 아니라 4가 항체 및 항체 단편을 포함한다. 용어 "다중특이적 항체," "다중특이적 중쇄-단독 항체," "다중특이적 중쇄 항체," 및 "다중특이적 UniAb™"은 광범위한 의미로 본원에 사용되며 하나 초과를 결합 특이성을 갖는 모든 항체를 포괄한다.
- [0095] 본 발명의 다중특이적 항체는 구체적으로 인간 BCMA 단백질, 인간 PSMA 단백질, 또는 인간 CD19 단백질과 같은 BCMA 단백질, PSMA 단백질, 또는 CD19 단백질 상의 2 개 이상의 비-중첩 에피토프(즉, 2가 및 이중 파라토프)에 면역특이적으로 결합하는 항체를 포함한다. 본 발명의 다중특이적 중쇄 항체는 또한 구체적으로 인간 BCMA 단백질, 인간 PSMA 단백질, 또는 인간 CD19 단백질과 같은 BCMA 단백질, PSMA 단백질, 또는 CD19 단백질 상의 에피토프 및 예를 들어, 인간 CD3과 같은 CD3 단백질과 같은 상이한 단백질 상의 에피토프(즉, 2가 및 이중 파라토프)에 면역특이적으로 결합하는 항체를 포함한다. 본 발명의 다중특이적 중쇄 항체는 또한 구체적으로 인간

BCMA 단백질, 인간 PSMA 단백질, 또는 인간 CD19 단백질과 같은 BCMA 단백질, PSMA 단백질, 또는 CD19 단백질 상의 2 개 이상의 비-중첩 또는 부분적으로 중첩 에피토프, 및 예를 들어, 인간 CD3 단백질과 같은 CD3 단백질과 같은 상이한 단백질 상의 에피토프(즉, 3가 및 이중 파라토프)에 면역특이적으로 결합하는 항체를 포함한다.

[0096] "에피토프"는 단일 항체 분자가 결합하는 항원 분자의 표면 상의 부위이다. 일반적으로 항원은 여러 또는 많은 상이한 에피토프를 가지며 많은 상이한 항체와 반응한다. 용어는 구체적으로 선형 에피토프 및 형태적 에피토프를 포함한다.

[0097] "에피토프 맵핑"은 표적 항원 상의 항체의 결합 부위, 또는 에피토프를 식별하는 과정이다. 항체 에피토프는 선형 에피토프 또는 형태적 에피토프일 수 있다. 선형 에피토프는 단백질에서 아미노산의 연속 서열에 의해 형성된다. 형태적 에피토프는 단백질 서열에서 불연속적이지만, 단백질이 3차원 구조로 접힐 때 함께 합쳐지는 아미노산을 형성한다.

[0098] "폴리에피토프 특이성"은 동일하거나 또는 상이한 표적(들) 상의 2 개 이상의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합하는 능력을 지칭한다. 상기 언급된 바와 같이, 본 발명은 구체적으로 폴리에피토프 특이성을 갖는 중쇄 항체, 즉, 인간 BCMA 단백질, 인간 PSMA 단백질, 또는 인간 CD19 단백질과 같은 BCMA 단백질, PSMA 단백질, 또는 CD19 단백질 상의 하나 이상의 비-중첩 에피토프에 결합하는 중쇄 항체; 및 BCMA 단백질, PSMA 단백질, 또는 CD19 단백질 상의 하나 이상의 에피토프, 및 예를 들어, CD3 단백질과 같은 상이한 단백질 상의 에피토프에 결합하는 중쇄 항체를 포함한다. 항원의 "비-중첩 에피토프(들)" 또는 "비-경쟁적 에피토프(들)"라는 용어는 한 쌍의 항원-특이적 항체의 하나의 구성원에 의해 인식되지만 다른 구성원에 의해 인식되지 않는 에피토프(들)를 의미하는 것으로 본원에 정의된다. 비-중첩 에피토프를 인식하는 다중특이적 항체 상의 동일한 항원을 표적화하는 한 쌍의 항체, 또는 항원-결합 영역은 해당 항원에 대한 결합에 대해 경쟁하지 않고 해당 항원에 동시에 결합할 수 있다.

[0099] 항체는 2 개의 항체가 동일하거나 또는 입체적으로 중첩하는 에피토프를 인식할 때, 참조 항체로서 "본질적으로 동일한 에피토프"에 결합한다. 2 개의 항체가 동일하거나 또는 입체적으로 중첩하는 에피토프에 결합하는지를 결정하기 위한 가장 광범위하게 사용되는 신속한 방법은 표지된 항원 또는 표지된 항체를 사용하여 모든 수의 상이한 형식으로 구성될 수 있는 경쟁 검정이다. 일반적으로, 항원은 96-웰 플레이트 상에 고정되고, 표지된 항체의 결합을 차단하는 비표지된 항체의 능력은 방사성 또는 효소 표지를 사용하여 측정된다.

[0100] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "원자가"는 항체 분자에서 결합 부위의 명시된 수를 지칭한다.

[0101] "1가" 항체는 하나의 결합 부위를 갖는다. 따라서, 1가 항체는 또한 단일특이적이다.

[0102] "다가" 항체는 2 개 이상의 결합 부위를 갖는다. 따라서, 용어 "2가", "3가", 및 "4가"는 각각 2 개의 결합 부위, 3 개의 결합 부위, 및 4 개의 결합 부위의 존재를 지칭한다. 따라서, 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 적어도 2가이고 3가, 4가, 또는 달리 다가일 수 있다. 본 발명의 구현예에 따른 2가 항체는 동일한 에피토프(즉, 2가, 단일 파라토프), 또는 2 개의 상이한 에피토프(즉, 2가, 이중 파라토프)에 2 개의 결합 부위를 가질 수 있다.

[0103] 이중특이적 모노클로날 항체(BsMAB), 삼중특이적 항체 등의 제조를 위해 매우 다양한 방법 및 단백질 구성이 알려져 있고 사용된다.

[0104] 용어 "3쇄 항체 유사 분자" 또는 "TCA"는 3 개의 폴리펩티드 서브유닛을 포함하거나, 이로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어진 항체-유사 분자를 지칭하기 위해 본원에 사용되며, 이 중 2 개는 항원-결합 영역 및 적어도 하나의 CH 도메인을 포함하는, 모노클로날 항체의 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄, 또는 이러한 항체 쇄의 기능적 항원-결합 단편을 포함하거나, 이로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어진다. 이러한 중쇄/경쇄 쌍은 제1 항원에 대한 결합 특이성을 갖는다. 제3 폴리펩티드 서브유닛은 CH1 도메인의 부재 하에 CH2 및/또는 CH3 및/또는 CH4 도메인을 포함하는 Fc 부분, 및 제2 항원의 에피토프 또는 제1 항원의 상이한 에피토프에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함하는 중쇄-단독 항체를 포함하거나, 이로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어지며, 이때 이러한 결합 도메인은 항체 중쇄 또는 경쇄의 가변 영역으로부터 유래되거나 또는 이와 유사한 서열 동일성을 갖는다. 이러한 가변 영역의 일부는 V_H 및/또는 V_L 유전자 세그먼트, D 및 J_H 유전자 세그먼트, 또는 J_L 유전자 세그먼트에 의해 암호화될 수 있다. 가변 영역은 재배열된 V_HDJ_H , V_LDJ_H , V_HJ_L , 또는 V_LJ_L 유전자 세그먼트에 의해 암호화될 수 있다. TCA 단백질은 상기 정의된 바와 같은 중쇄-단독 항체를 사용한다.

[0105] 용어 "키메라 항원 수용체" 또는 "CAR"은 막-스패닝 및 세포내-신호전달 도메인에 원하는 결합 특이성(예를 들

어, 모노클로날 항체 또는 다른 리간드의 항원-결합 영역)을 이식하는 조작된 수용체를 지칭하게 위해 광범위한 의미로 본원에서 사용된다. 전형적으로, 수용체는 모노클로날 항체의 특이성을 T-세포에 이식하여 키메라 항원 수용체(CAR)를 생성하는 데 사용된다. (*J Natl Cancer Inst*, 2015; 108(7):dvj439; 및 Jackson 등, *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2016; 13:370-383). CAR-T 세포는 면역요법에서 사용하기 위한 인공 T-세포 수용체를 생산하기 위해 유전적으로 조작된 T-세포이다. 일 구현예에서, "CAR-T 세포"는 최소한으로 세포의 도메인, 막관통 도메인, 및 적어도 하나의 세포액 도메인으로 구성된 하나 이상의 키메라 항원 수용체를 암호화하는 이식유전자를 발현하는 치료적 T-세포를 의미한다.

- [0106] 용어 "인간 항체"는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하기 위해 본원에서 사용된다. 본원의 인간 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않은 아미노산 잔기, 예를 들어, 시험관 내에서 랜덤 또는 부위-특이적 돌연변이생성 또는 생체 내에서 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이를 포함할 수 있다. 용어 "인간 항체"는 구체적으로 이식유전자 래트 또는 마우스와 같은 이식유전자 동물에 의해 생성된 인간 중쇄 가변 영역 서열을 갖는 중쇄-단독 항체, 특히 상기 정의된 바와 같이, UniRats™에 의해 생성된 UniAbs™을 포함한다.
- [0107] "키메라 항체" 또는 "키메라 면역글로불린"이란 적어도 2 개의 상이한 Ig 유전자좌로부터의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 분자, 예를 들어, 인간 Ig 유전자좌에 의해 암호화된 부분 및 래트 Ig 유전자좌에 의해 암호화된 부분을 포함하는 이식유전자 항체를 의미한다. 키메라 항체는 비-인간 Fc-영역 또는 인공 Fc-영역, 및 인간 개별특이형을 갖는 이식유전자 항체를 포함한다. 이러한 면역글로불린은 이러한 키메라 항체를 생성하도록 조작된 본 발명의 동물로부터 단리될 수 있다.
- [0108] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "효과기 세포"는 면역 반응의 인지 및 활성화 단계와 대조적으로, 면역 반응의 효과기 단계에 수반되는 면역 세포를 지칭한다. 일부 효과기 세포는 특이적 Fc 수용체를 발현하고 특이적 면역 기능을 수행한다. 일부 구현예에서, 자연 살해 세포와 같은 효과기 세포는 항체-의존적 세포 세포독성(ADCC)을 유도할 수 있다. 예를 들어, FcR을 발현하는 단핵구 및 대식세포는 표적 세포의 특이적 사멸 및 면역계의 다른 성분으로 항원 제시, 또는 항원을 제시하는 세포로의 결합에 수반된다. 일부 구현예에서, 효과기 세포는 표적 항원 또는 표적 세포를 식균할 수 있다.
- [0109] "인간 효과기 세포"는 T-세포 수용체 또는 FcR와 같은 수용체를 발현하고 효과기 기능을 수행하는 백혈구이다. 바람직하게는, 세포는 적어도 Fc γ RIII를 발현하고 ADCC 효과기 기능을 수행한다. ADCC를 매개하는 인간 백혈구의 예는 자연 살해(NK) 세포, 단핵구, 세포독성 T-세포 및 호중구를 포함하며; NK 세포가 바람직하다. 효과기 세포는 이의 천연 공급원, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 혈액 또는 PBMC로부터 단리될 수 있다.
- [0110] 용어 "면역 세포"는 광범위한 의미로 본원에서 사용되며, 골수성 또는 림프성 기원의 세포, 예를 들어 림프구 (예컨대 B-세포 및 세포용해 T-세포(CTL)를 포함한 T-세포), 살해 세포, 천연 살해(NK) 세포, 대식세포, 단핵구, 호산구, 다형핵 세포, 예컨대 호중구, 과립구, 비만 세포, 및 호염기구를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0111] 항체 "효과기 기능"은 항체의 Fc 영역(천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인하는 생물학적 활성을 지칭한다. 항체 효과기 기능의 예는 C1q 결합; 보체 의존적 세포독성(CDC); Fc 수용체 결합; 항체-의존 세포-매개 세포독성(ADCC); 식세포 작용; 세포 표면 수용체(예를 들어, B-세포 수용체; BCR)의 하향 조절 등을 포함한다.
- [0112] "항체-의존 세포-매개 세포독성" 및 "ADCC"는 Fc 수용체(FcR)를 발현하는 비특이적 세포독성 세포(예를 들어, 자연 살해(NK) 세포, 호중구, 및 대식세포)가 표적 세포 상의 결합된 항체를 인식하고 후속적으로 표적 세포의 용해를 유발하는 세포-매개 반응을 지칭한다. ADCC를 매개하는 1차 세포인 NK 세포는 Fc γ RIII만을 발현하는 반면, 단핵구는 Fc γ RI, Fc γ RII 및 Fc γ RIII를 발현한다. 조혈 세포 상의 FcR 발현은 Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991)의 464 페이지 표 3에 요약되어 있다. 관심 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위해, 미국 특허 번호 제5,500,362호 또는 제5,821,337호에 기재된 것과 같은 시험관내 ADCC 검정이 수행될 수 있다. 이러한 검정에 유용한 효과기 세포는 말초 혈액 단핵구 세포(PBMC) 및 자연 살해(NK) 세포를 포함한다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 관심 분자의 ADCC 활성은 생체내에서, 예를 들어, Clynes 등 *PNAS (USA)* 95:652-656 (1998)에 개시된 것과 같은 동물 모델에서 평가될 수 있다.
- [0113] "보체 의존적 세포독성" 또는 "CDC"는 보체의 존재 하에 표적을 용해하는 분자의 능력을 지칭한다. 보체 활성화 경로는 보체 시스템의 제1 성분(C1q)을 동족 항원과 복합체화된 분자(예를 들어 항체)에 결합시킴으로써 개시된

다. 보체 활성화를 평가하기 위해, 예를 들어, Gazzano-Santoro 등, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)에 기재된 바와 같은 CDC 검정이 수행될 수 있다.

- [0114] "결합 친화성"은 분자(예를 들어, 항체)의 단일 결합 부위 및 이의 결합 파트너(예를 들어, 항원) 사이의 비공유 상호작용의 총합의 강도를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 바와 같이, "결합 친화성"은 결합 쌍의 구성원(예를 들어, 항체 및 항원) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화성을 지칭한다. 분자 X의 파트너 Y에 대한 친화성은 일반적으로 해리 상수(Kd)에 의해 나타낼 수 있다. 친화성은 당업계에 알려진 통상적인 방법에 의해 측정될 수 있다. 저친화성 항체는 일반적으로 항원에 서서히 결합하고 용이하게 해리되는 경향이 있는 반면, 고친화성 항체는 일반적으로 항원에 빠르게 결합하고 결합된 채 남아있는 경향이 있다.
- [0115] 본원에 사용된 바와 같이, "Kd" 또는 "Kd 값"은 동역학 모드에서 Octet QK384 기기(Fortebio Inc., 캘리포니아주 멘로파크 소재)를 사용하여 생물층 간섭계에 의해 결정된 해리 상수를 지칭한다. 예를 들어, 항-마우스 Fc 센서에 마우스-Fc 융합된 항원을 로딩한 다음 항체-함유 웰에 침지시켜 농도 의존적 회합 속도(kon)를 측정한다. 항체 해리 속도(koff)는 센서를 완충액만을 함유하는 웰에 침지시키는 최종 단계에서 측정된다. Kd는 koff/kon의 비이다. (추가 세부사항을 위해, Concepcion, J, 등, *Comb Chem High Throughput Screen*, 12(8), 791-800, 2009 참조).
- [0116] 용어 "치료", "치료하는" 등은 일반적으로 원하는 약리학 적 및/또는 생리학 적 효과를 획득하는 것을 의미하기 위해 본원에서 사용된다. 효과는 질환 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방한다는 점에서 예방적일 수 있고/있거나 질환 및/또는 질환에 기인하는 부작용을 부분적 또는 완전 치유한다는 점에서 치료적일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "치료"는 포유동물에서 질병의 임의의 치료를 포괄하고, (a) 질환에 걸리기 쉬울 수 있지만 아직 질환에 걸린 것으로 진단되지 않은 대상체에서 발생하는 질환을 예방하는 것; (b) 질환을 억제하는 것, 즉, 질환 발달을 저지하는 것; 또는 (c) 질환을 완화하는 것, 즉, 질환이 퇴행을 유발하는 것을 포함한다. 치료제는 질환 또는 손상의 발병 전, 동안 또는 후에 투여될 수 있다. 치료가 환자의 바람직하지 않은 임상 증상을 안정화시키거나 또는 감소시키는 경우, 진행중인 질환의 치료가 특히 흥미롭다. 이러한 치료는 바람직하게는 이환된 조직에서 기능을 완전히 상실하기 전에 수행된다. 대상 요법은 질환의 증상이 있는 단계 동안, 일부 경우에는 질환의 증상이 있는 단계 후에 투여될 수 있다.
- [0117] "치료적으로 유효량"은 대상체에게 치료 이익을 부여하는데 필요한 활성체의 양으로 의도된다. 예를 들어, "치료적으로 유효량"은 질환과 관련된 병리학 적 증상, 질환 진행 또는 생리학 적 상태에서 개선을 유도하거나, 향상시키거나 또는 달리 유발하거나, 또는 장애에 대한 내성을 개선하는 양이다.
- [0118] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "전립선암"은 전립선 내의 선천적 기원의 악성 종양을 지칭한다.
- [0119] 용어 "PSMA의 발현을 특징으로 하는"은 PSMA 발현이 질환 또는 장애의 특징인 하나 이상의 병리학 적 과정과 연관되거나 또는 수반되는 임의의 질환 또는 장애를 광범위하게 지칭한다. 이러한 장애는 전립선암을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0120] 본 발명의 맥락에서 용어 "B-세포 신생물" 또는 "성숙 B-세포 신생물"은 모든 림프성 백혈병 및 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 전립프구성 백혈병, 전구체 B-림프모구성 백혈병, 모발 세포 백혈병, 작은 림프구성 림프종, B-세포 전립프구성 림프종, B-세포 만성 림프구성 백혈병, 외투 세포 림프종, 버킷 림프종, 여포성 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 다발성 골수종, 림프형질세포성 림프종, 비장 변연부 림프종, 형질 세포 신생물, 예컨대 형질 세포 골수종, 형질세포종, 모노클로날 면역글로불린 침착 질환, 중쇄 질환, MALT 림프종, 결절 변연 B-세포 림프종, 혈관내 거대 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 림프종모양 육아종증, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 모발 세포 백혈병, 원발성 삼출 림프종 및 AIDS-관련 비호지킨 림프종을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0121] 용어 "CD19의 발현을 특징으로 하는"은 CD19 발현이 질환 또는 장애의 특징인 하나 이상의 병리학 적 과정과 연관되거나 또는 이와 수반되는 임의의 질환 또는 장애를 광범위하게 지칭한다. 이러한 장애는 B-세포 신생물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0122] 용어 "BCMA의 발현을 특징으로 하는"은 BCMA 발현이 질환 또는 장애의 특징인 하나 이상의 병리학 적 과정과 연관되거나 또는 이와 수반되는 임의의 질환 또는 장애를 광범위하게 지칭한다. 이러한 장애는 B-세포 신생물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0123] 용어 "대상체," "개인," 및 "환자"는 치료를 위해 평가되고/되거나 치료되는 포유동물을 지칭하기 위해 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 용어 "대상체," "개인," 및 "환자"는 암이

있는 개체, 자가면역 질환 있는 개체, 병원균 감염된 개체 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 대상체는 인간을 포함할 수 있지만, 또한 다른 포유동물, 특히 인간 질환에 대한 실험실 모델에 유용한 포유동물, 예를 들어, 마우스, 래트 등을 포함한다.

[0124] 용어 "약제학적 제형"은 활성 성분의 생물학적 활성을 효과적인 것으로 허용하기 위한 형태이고, 제형이 투여될 대상체에게 허용할 수 없게 독성인 추가 성분을 함유하지 않는 제제를 지칭한다. 이러한 제형은 멸균상태이다. "약제학적으로 허용되는" 부형제(비히클, 첨가제)는 이용된 활성 성분의 유효량을 제공하기 위해 대상 포유동물에게 합리적으로 투여될 수 있는 것들이다.

[0125] "멸균" 제형은 무균성이거나 또는 모든 살아있는 미생물 및 이들의 포자가 없거나 또는 본질적으로 없다. 동결" 제형은 0°C미만의 온도에 있는 것이다.

[0126] "안정한" 제형은 그 안에 있는 단백질이 저장 시 물리적 안정성 및/또는 화학적 안정성 및/또는 생물학적 활성을 본질적으로 유지하는 것이다. 바람직하게는, 제형은 저장 시 물리적 및 화학적 안정성, 뿐만 아니라 생물학적 활성을 본질적으로 유지한다. 저장 기간은 일반적으로 제형의 의도된 저장 수명에 기초하여 선택된다. 단백질 안정성을 측정하기 위한 다양한 분석 기술이 당업계에서 이용가능하고 예를 들어, Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301. Vincent Lee Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs. (1991) 및 Jones. A. Adv. Drug Delivery Rev. 10: 29-90) (1993)에서 검토되고 있다. 안정성은 선택된 기간 동안 선택된 온도에서 측정될 수 있다. 안정성은 응집 형성 평가(예를 들어 크기 배제 크로마토그래피 사용, 혼탁도 측정, 및/또는 육안 검사); 양이온 교환 크로마토그래피, 이미지 모세관 등전점 전기영동(icIEF) 또는 모세관 구역 전기영동을 사용한 전하 이질성 평가; 아미노-말단 또는 카르복시-말단 서열 분석; 질량 분광계 분석; 환원된 항체 및 온전한 항체의 비교를 위한 SDS-PAGE 분석; 펩티드 맵(예를 들어 트립신 또는 LYS-C) 분석; 항체의 생물학적 활성 또는 항원 결합 기능 평가 등을 포함한, 다양한 상이한 방식으로 정성적으로 및/또는 정량적으로 평가될 수 있다. 불안정성은 다음 중 임의의 하나 이상을 수반할 수 있다: 응집, 탈아미드화(예를 들어, Asn 탈아미드화), 산화(예를 들어, Met 산화), 이성질체화(예를 들어, Asp 이성질체화), 클리핑(clipping)/가수분해/단편화(예를 들어, 힌지 영역 단편화), 숙신이미드 형성, 쌍을 이루지 않는 시스테인(들), N-말단 확장, C-말단 처리, 글리코실화 차이 등.

[0127] II. 상세한 설명

[0128] 항-BCMA 항체

[0129] 본 발명은 인간 BCMA에 결합하는 밀접하게 관련된 항체의 여러 패밀리에 관한 것이다. 이들 패밀리의 항체의 가변 영역은 미국 특허 공개 번호 US20190352412 US20200157232 및 US20200048348, 및 PCT 공개 번호 WO2018237037 및 WO2019006072에 기재되어 있으며, 이들의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 대표적인 항-BCMA 중쇄 항체 가변 도메인 서열의 비제한적인 선택은 하기 표 1에 제공된다.

[0130] 표 1: 항-BCMA 중쇄 항체 가변 도메인 아미노산 서열.

클론 ID #	SEQ_aa_FR1_FR4	서열번호.
308635	EVQLLESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQA PGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRAEDTAVYHCAKQGENDGPFDRGQGITLVTVSS	92
308636	EVQVLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQPP GKGMEWVSGIRGSDGSTFYADSVKGRFTISRDNATNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKQGGNDGPFDRGQGITLVTVSS	87
308806	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISSYGMSWVRQAP GKGVEWVSGIRGSDGTTYADSVKGRFTISRDRSRNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKQGGNDGPFDRHGRGQGITLVTVSS	88
308837	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQAP GKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNATNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKQGGNDGPFDRGQGITLVTVSS	89
308902	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQA PGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKQGENDGPFDRHGRGQGITLVTVSS	90
308912	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQPP GKGMEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKQGGNDGPFDRGQGITLVTVSS	91

[0131]

[0132] 항-BCMA 항체 서열은 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체로서의 용도를 포함하나 이에 제한되지 않는, 개발 및 치료 또는 다른 용도를 위해 본원에 제공된 것들로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, TCA를 포함하나 이에 제한되지 않는, 본원에 논의된 임의의 구성을 가질 수 있는, 이중특이적 또는 다중특이적 항체가 제공

된다. 이중특이적 항체는 BCMA 이외의 단백질에 특이적인 항체의 적어도 중쇄 가변 영역을 포함한다.

- [0133] 본 발명의 단백질이 이중특이적 항체인 경우, 하나의 결합 모이어티는 인간 BCMA에 특이적인 반면 다른 아암은 표적 세포, 중앙 연관 항원, 표적화 항원, 예를 들어, 인테그린 등, 병원체 항원, 체크포인트 단백질 등에 특이적일 수 있다. 표적 세포는 구체적으로 하기 논의된 바와 같이 혈액 중앙, 예를 들어, B-세포 중앙과 같은 암 세포를 포함한다.
- [0134] 단일 쇠 폴리펩티드, 2 개 쇠 폴리펩티드, 3 개 쇠 폴리펩티드, 4 개 쇠 폴리펩티드, 및 이의 다수를 포함하나 이에 제한되지 않는 이중특이적 형태의 다양한 형식이 본 발명의 범위 내에 있다. 본원의 이중특이적 항체는 구체적으로 형질 세포(PC) 및 다발성 골수종(MM) 상에서 선택적으로 발현되는 BCMA, 및 CD3에 결합하는 T-세포 이중특이적 항체(항-BCMA x 항-CD3 항체)를 포함한다. 이러한 항체는 BCMA를 운반하는 세포의 강력한 T-세포 매개 사멸을 유도하고, 본원에서 추가로 논의되는 바와 같이 중앙, 특히 혈액 중앙, 예컨대 B-세포 중앙을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0135] 바람직한 구현예에서, 이중특이적 항체는 다음을 포함하는 TAC이다: 경쇄 가변 도메인(VL)과 쌍을 이루는 항-CD3 VH 도메인, 여기서 VH 도메인 및 VL 도메인은 함께 CD3에 대한 결합 친화성을 가짐; 1가 또는 2가 구성으로, BCMA에 대한 결합 친화성을 갖는 중쇄-단독 항체의 중쇄 가변 도메인; S228P 돌연변이, F234A 돌연변이, L235A 돌연변이, 및 T366W 돌연변이를 포함하는 제1 중쇄 불변 영역 서열(눈), 및 S228P 돌연변이, F234A 돌연변이, L235A 돌연변이, T366S 돌연변이, L368A 돌연변이, 및 Y407V 돌연변이를 포함하는 제2 중쇄 불변 영역 서열(홀)을 포함하는 변이체 인간 IgG4 Fc 도메인. 이 변이체, 또는 변형된 IgG4 Fc 도메인은 원치않은 Fab 교환을 방지하고, 항체의 효과기 기능을 감소시키고, 또한 중쇄 폴리펩티드 서브유닛의 이중이량체화를 용이하게 하여 이중특이적 항체를 형성한다.
- [0136] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 56을 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 58을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 이중특이적 항체를 포함한다.
- [0137] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 56을 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 59를 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 이중특이적 항체를 포함한다.
- [0138] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 56을 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 58을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 이중특이적 항체를 포함하며, 여기서 이중특이적 항체는 항-BCMA 경쇄를 포함하지 않는다.
- [0139] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 56을 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 59를 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 이중특이적 항체를 포함하며, 여기서 이중특이적 항체는 항-BCMA 경쇄를 포함하지 않는다.
- [0140] 일부 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 56을 포함하는 항-CD3 중쇄, 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 서열번호: 58을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이중특이적 항체를 포함한다.
- [0141] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 56을 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 59를 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이중특이적 항체를 포함한다.
- [0142] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 56을 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 서열번호: 58을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이중특이적 항체를 포함하며, 여기서 이중특이적 항체는 항-BCMA 경쇄를 포함하지 않는다.
- [0143] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 56을 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 59를 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이중특이적 항체를 포함하며, 여기서 이중특이적 항체는 항-BCMA 경쇄를 포함하지 않는다.
- [0144] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 인간 CD3에 결합하는 제1 결합 아암 및 (ii) 인간 BCMA에 결합하는 제2 결합 아암을 포함하며, 상기 제1 결합 아암은 제1 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 제2 결합 아암은 2가 제2 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이중특이적 항체를 포함하며, 여기서 상기 제1 중쇄는 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호: 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 2가 제2 중쇄는 서열번호: 58의 아미노산 서열을 포함한다.

- [0145] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 인간 CD3에 결합하는 제1 결합 아암 및 (ii) 인간 BCMA에 결합하는 제2 결합 아암을 포함하며, 상기 제1 결합 아암은 제1 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 제2 결합 아암은 2가 제2 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이종특이적 항체를 포함하며, 여기서 상기 제1 중쇄는 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호: 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 2가 제2 중쇄는 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0146] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 인간 CD3에 결합하는 제1 결합 아암 및 (ii) 인간 BCMA에 결합하는 제2 결합 아암을 포함하며, 상기 제1 결합 아암은 제1 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 제2 결합 아암은 2가 제2 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이종특이적 항체를 포함하며, 여기서 상기 제1 중쇄는 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호: 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 2가 제2 중쇄는 서열번호: 58의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 제2 결합 아암은 경쇄를 포함하지 않는다.
- [0147] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 인간 CD3에 결합하는 제1 결합 아암 및 (ii) 인간 BCMA에 결합하는 제2 결합 아암을 포함하며, 상기 제1 결합 아암은 제1 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 제2 결합 아암은 2가 제2 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이종특이적 항체를 포함하며, 여기서 상기 제1 중쇄는 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호: 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 2가 제2 중쇄는 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 제2 결합 아암은 경쇄를 포함하지 않는다.
- [0148] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 56을 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 58을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 이종특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함한다.
- [0149] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 56을 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 59를 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 이종특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함한다.
- [0150] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 56을 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 58을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 이종특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함하며, 여기서 이종특이적 항체는 항-BCMA 경쇄를 포함하지 않는다.
- [0151] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 56을 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 59를 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 이종특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함하며, 여기서 이종특이적 항체는 항-BCMA 경쇄를 포함하지 않는다.
- [0152] 일부 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 56을 포함하는 항-CD3 중쇄, 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 서열번호: 58을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이종특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함한다.
- [0153] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 56을 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 59를 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이종특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함한다.
- [0154] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 56을 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 서열번호: 58을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이종특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함하며, 여기서 이종특이적 항체는 항-BCMA 경쇄를 포함하지 않는다.
- [0155] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 56을 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 59를 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이종특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함하며, 여기서 이종특이적 항체는 항-BCMA 경쇄를 포함하지 않는다.
- [0156] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 인간 CD3에 결합하는 제1 결합 아암 및 (ii) 인간 BCMA에 결합하는 제2 결합 아암을 포함하며, 상기 제1 결합 아암은 제1 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 제2 결합 아암은 2가 제2 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이종특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함하며, 여기서 상기 제1 중쇄는 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호: 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 2가 제2 중쇄는 서열번호: 58의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0157] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 인간 CD3에 결합하는 제1 결합 아암 및 (ii) 인간 BCMA에 결합하는 제2 결합 아암을 포함하며, 상기 제1 결합 아암은 제1 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 제2 결합 아암은 2가 제2 중쇄를

포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이종특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함하며, 여기서 상기 제1 중쇄는 서열 번호: 56의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호: 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 2가 제2 중쇄는 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함한다.

- [0158] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 인간 CD3에 결합하는 제1 결합 아암 및 (ii) 인간 BCMA에 결합하는 제2 결합 아암을 포함하며, 상기 제1 결합 아암은 제1 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 제2 결합 아암은 2가 제2 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이종특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함하며, 여기서 상기 제1 중쇄는 서열 번호: 56의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호: 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 2가 제2 중쇄는 서열번호: 58의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 제2 결합 아암은 경쇄를 포함하지 않는다.
- [0159] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 인간 CD3에 결합하는 제1 결합 아암 및 (ii) 인간 BCMA에 결합하는 제2 결합 아암을 포함하며, 상기 제1 결합 아암은 제1 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 제2 결합 아암은 2가 제2 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이종특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함하며, 여기서 상기 제1 중쇄는 서열 번호: 56의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호: 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 2가 제2 중쇄는 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 제2 결합 아암은 경쇄를 포함하지 않는다.
- [0160] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 75를 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 76을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 이종특이적 항체를 포함한다.
- [0161] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 75를 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 77을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 이종특이적 항체를 포함한다.
- [0162] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 75를 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 76을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 이종특이적 항체를 포함하며, 여기서 이종특이적 항체는 항-BCMA 경쇄를 포함하지 않는다.
- [0163] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 75를 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 77을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 이종특이적 항체를 포함하며, 여기서 이종특이적 항체는 항-BCMA 경쇄를 포함하지 않는다.
- [0164] 일부 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 75를 포함하는 항-CD3 중쇄, 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 서열번호: 76을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이종특이적 항체를 포함한다.
- [0165] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 75를 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 77을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이종특이적 항체를 포함한다.
- [0166] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 75를 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 서열번호: 76을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이종특이적 항체를 포함하며, 여기서 이종특이적 항체는 항-BCMA 경쇄를 포함하지 않는다.
- [0167] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 75를 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 77을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이종특이적 항체를 포함하며, 여기서 이종특이적 항체는 항-BCMA 경쇄를 포함하지 않는다.
- [0168] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 인간 CD3에 결합하는 제1 결합 아암 및 (ii) 인간 BCMA에 결합하는 제2 결합 아암을 포함하며, 상기 제1 결합 아암은 제1 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 제2 결합 아암은 2가 제2 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이종특이적 항체를 포함하며, 여기서 상기 제1 중쇄는 서열번호: 75의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호: 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 2가 제2 중쇄는 서열번호: 76의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0169] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 인간 CD3에 결합하는 제1 결합 아암 및 (ii) 인간 BCMA에 결합하는 제2 결합 아암을 포함하며, 상기 제1 결합 아암은 제1 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 제2 결합 아암은 2가 제2 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이종특이적 항체를 포함하며, 여기서 상기 제1 중쇄는 서열번호: 75의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호: 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 2가 제2 중쇄는 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0170] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 인간 CD3에 결합하는 제1 결합 아암 및 (ii) 인간 BCMA에 결합하는 제2 결합

아암을 포함하며, 상기 제1 결합 아암은 제1 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 제2 결합 아암은 2가 제2 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이중특이적 항체를 포함하며, 여기서 상기 제1 중쇄는 서열번호: 75의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호: 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 2가 제2 중쇄는 서열번호: 76의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 제2 결합 아암은 경쇄를 포함하지 않는다.

- [0171] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 인간 CD3에 결합하는 제1 결합 아암 및 (ii) 인간 BCMA에 결합하는 제2 결합 아암을 포함하며, 상기 제1 결합 아암은 제1 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 제2 결합 아암은 2가 제2 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이중특이적 항체를 포함하며, 여기서 상기 제1 중쇄는 서열번호: 75의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호: 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 2가 제2 중쇄는 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 제2 결합 아암은 경쇄를 포함하지 않는다.
- [0172] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 75를 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 76을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함한다.
- [0173] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 75를 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 77을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함한다.
- [0174] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 75를 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 76을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함하며, 여기서 이중특이적 항체는 항-BCMA 경쇄를 포함하지 않는다.
- [0175] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 75를 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 77을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함하며, 여기서 이중특이적 항체는 항-BCMA 경쇄를 포함하지 않는다.
- [0176] 일부 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 75를 포함하는 항-CD3 중쇄, 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 서열번호: 76을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함한다.
- [0177] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 75를 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 77을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함한다.
- [0178] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 75를 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 서열번호: 76을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함하며, 여기서 이중특이적 항체는 항-BCMA 경쇄를 포함하지 않는다.
- [0179] 일부 구현예에서, 본 발명은 i) 서열번호: 75를 포함하는 항-CD3 중쇄, ii) 서열번호: 49를 포함하는 항-CD3 경쇄, 및 iii) 서열번호: 77을 포함하는 항-BCMA 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함하며, 여기서 이중특이적 항체는 항-BCMA 경쇄를 포함하지 않는다.
- [0180] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 인간 CD3에 결합하는 제1 결합 아암 및 (ii) 인간 BCMA에 결합하는 제2 결합 아암을 포함하며, 상기 제1 결합 아암은 제1 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 제2 결합 아암은 2가 제2 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함하며, 여기서 상기 제1 중쇄는 서열번호: 75의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호: 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 2가 제2 중쇄는 서열번호: 76의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0181] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 인간 CD3에 결합하는 제1 결합 아암 및 (ii) 인간 BCMA에 결합하는 제2 결합 아암을 포함하며, 상기 제1 결합 아암은 제1 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 제2 결합 아암은 2가 제2 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함하며, 여기서 상기 제1 중쇄는 서열번호: 75의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호: 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 2가 제2 중쇄는 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0182] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 인간 CD3에 결합하는 제1 결합 아암 및 (ii) 인간 BCMA에 결합하는 제2 결합 아암을 포함하며, 상기 제1 결합 아암은 제1 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 제2 결합 아암은 2가 제2 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함하며, 여기서 상기 제1 중쇄는 서열

번호: 75의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호: 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 2가 제2 중쇄는 서열번호: 76의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 제2 결합 아암은 경쇄를 포함하지 않는다.

[0183] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 인간 CD3에 결합하는 제1 결합 아암 및 (ii) 인간 BCMA에 결합하는 제2 결합 아암을 포함하며, 상기 제1 결합 아암은 제1 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 제2 결합 아암은 2가 제2 중쇄를 포함하는 인간 모노클로날 IgG4 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함하며, 여기서 상기 제1 중쇄는 서열 번호: 75의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호: 49의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 2가 제2 중쇄는 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 제2 결합 아암은 경쇄를 포함하지 않는다.

[0184] 항-CD19 항체

[0185] 본 발명은 인간 CD19에 결합하는 밀접하게 관련된 항체 패밀리를 제공한다. 이 패밀리의 항체의 가변 영역은 PCT 공개 번호 W02020018922에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 항-CD19 항체 서열은 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체로서의 용도를 포함하나 이에 제한되지 않는, 개발 및 치료 또는 다른 용도를 위해 본원에 제공된 것들로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, TCA를 포함하나 이에 제한되지 않는, 본원에 논의된 임의의 구성을 가질 수 있는, 이중특이적 또는 다중특이적 항체가 제공된다. 이 중특이적 항체는 CD19 이외의 단백질에 특이적인 항체의 적어도 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0186] 본 발명의 단백질이 이중특이적 항체인 경우, 하나의 결합 모이어티는 인간 CD19에 특이적인 반면 다른 아암은 표적 세포, 종양 연관 항원, 표적화 항원, 예를 들어, 인테그린 등, 병원체 항원, 체크포인트 단백질 등에 특이적일 수 있다. 표적 세포는 구체적으로 하기에 논의된 바와 같이 혈액 종양, 예를 들어, B-세포 종양과 같은 암 세포를 포함한다.

[0187] 단일쇄 폴리펩티드, 2개쇄 폴리펩티드, 3개쇄 폴리펩티드, 4개쇄 폴리펩티드, 및 이의 다수를 포함하나 이에 제한되지 않는 이중특이적 항체의 다양한 형식은 본 발명의 범위 내에 있다. 본원의 이중특이적 항체는 구체적으로 성숙 B-세포 상에서 선택적으로 발현되는 CD19, 및 CD3에 결합하는 T-세포 이중특이적 항체(항-CD19 x 항-CD3 항체)를 포함한다. 이러한 항체는 CD19를 발현하는 세포의 강력한 T-세포 매개 사멸을 유도하고, 본원에 추가로 논의된 바와 같이 종양, 특히 혈액 종양, 예컨대 B-세포 종양을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0188] 바람직한 구현예에서, 이중특이적 항체는 다음을 포함하는 TCA이다: 경쇄 가변 도메인(VL)과 쌍을 이루는 항-CD3 VH 도메인, 여기서 VH 도메인 및 VL 도메인은 함께 CD3에 대한 결합 친화성을 가짐; 1가 또는 2가 구성으로, CD19에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄-단독 항체의 중쇄 가변 도메인; 및 S228P 돌연변이, F234A 돌연변이, L235A 돌연변이, 및 T366W 돌연변이를 포함하는 제1 중쇄 불변 영역 서열(noop), 및 S228P 돌연변이, F234A 돌연변이, L235A 돌연변이, T366S 돌연변이, L368A 돌연변이, 및 Y407V 돌연변이를 포함하는 제2 중쇄 불변 영역 서열(hole)을 포함하는 변이체 인간 IgG4 Fc 도메인. 이 변이체, 또는 변형된 IgG4 Fc 도메인은 원치않은 Fab 교환을 방지하고, 항체의 효과기 기능을 감소시키고, 또한 중쇄 폴리펩티드 서브유닛의 이중이량체화를 용이하게 하여 이중특이적 항체를 형성한다.

[0189] 항-PSMA 항체

[0190] 본 발명은 인간 PSMA에 결합하는 밀접하게 관련된 항체 패밀리를 제공한다. 이 패밀리의 항체는 표 2에 제시된 서열번호: 24 내지 54의 제공된 중쇄 가변 영역(VH) 서열에 의해 예시된다. 항체 패밀리는 임상적으로 치료제(들)로서 유용성에 기여하는 많은 이점을 제공한다. 항체는 다양한 결합 친화성을 갖는 구성원을 포함하여, 원하는 결합 친화성을 갖는 특이적 서열의 선택을 허용한다.

[0191] 표 2. 항-PSMA 중쇄 항체 가변 도메인 아미노산 서열.

클론 ID #	SEQ_aa_FR1_FR4	서열번호.
325920	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYWGWIRQPPGKGLEWIGSIDYS GYTYYNPSLQSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYNCARHKAATADFDYR GQGLLVTVSS	1
346181	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQSPGKGLEWIGSIDYS GYTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYNCARHKAATADFDYR GQGLLVTVSS	2
346165	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYWGWIRQPPGKGLEWIGSVDYS GYTYYNPSLQSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYNCARHKAATADFDYR GQGLLVTVSS	3
346172	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYWGWIRQPPGKGLEWIGSIDYS GYTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYNCARHKAATADFDYR GQGLLVTVSS	4
326109	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISNSYWGWIRQSPGKGLEWIGSIYDS GSTHYNPSLKSRIISGDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARHKAATADFDYR QGTLVTVSS	5
325867	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY DGSNKYYADSVKGRFTISRDIYSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCAREPRIGYYE SSGYDSLDRGQGLVTVSS	6
325742	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY DGSNKYYADSVKGRFTISRDIYSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCAREPRIGYYE SSGYDSLDRGQGLVTVSS	7
325748	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKLEGVAVIWIY DGSNRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCAREPRIGYYE SSGYSLDRGQGLVTVSS	8
325940	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRSYGMHWVRQAPGKGPVAVIWIY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCAREPRIGYYE SSGYSLDRGQGLVTVSS	9
325836	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY DGSNKYYADSVKGRFTISRDIYSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCAREPRIGYYD SSGYDSLDRGQGLVTVSS	10
326027	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCAREPRIGYYD SSGYDSLDRGQGLVTVSS	11
326087	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRSYGMHWVRQAPGKGPVAVIWIY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCAREPRIGYYD SSGYDSLDRGQGLVTVSS	12
326084	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKLEGVAVIWIY DGSNRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCAREPRIGYYD SSGYSLDRGQGLVTVSS	13
326028	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDIYSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCAREPRIGYYD SSGYDSLDRGQGLVTVSS	14
345497	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKLEGVAVIWIY DGSNRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCAREPRIGYYE SSGYSLDRGQGLVTVSS	15

[0192]

클론 ID #	SEQ_aa_FR1_FR4	서열번호.
326029	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYVYYS	16
345461	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFTSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWDGSNRYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYVYYS	17
345493	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSNRYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYVYYS	18
345436	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYVYYS	19
345443	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWDGSNRYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYVYYS	20
345490	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWDGSNRYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYVYYS	21
345482	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWDGSNRYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYVYYS	22
345485	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTMYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYVYYS	23
345463	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRSYGMHWVRQAPGKGPWEVAVIWDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYVYYS	24
325932	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWDGSNRYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYVYYS	25
345505	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFISYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWDGSNRYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYVYYS	26
345508	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGPWEVAVIWDGSNRYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYVYYS	27
345480	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSNRYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYVYYS	28
326116	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYVYYS	29
345509	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTMYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYVYYS	30
345444	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWDGSNRYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYVYYS	31

[0193]

클론 ID #	SEQ_aa_FR1_FR4	서열번호.
345421	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWDGSNRYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYVYYS	32
345447	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNRYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYVYYS	33
345510	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTMYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYVYYS	34
345438	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGPWEVAVIWDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYVYYS	35

[0194]

[0195]

바람직한 구현예에서, 이중특이적 항체는 다음을 포함하는 TCA이다: 경쇄 가변 도메인(VL)과 쌍을 이루는 항-CD3 VH 도메인, 여기서 VH 도메인 및 VL 도메인은 함께 CD3에 대한 결합 친화성을 가짐; 1가 또는 2가 구성으로, PSMA에 대한 결합 친화성을 갖는 중쇄-단독 항체의 중쇄 가변 도메인; 및 S228P 돌연변이, F234A 돌연변이, L235A 돌연변이, 및 T366W 돌연변이를 포함하는 제1 중쇄 불변 영역 서열(놈), 및 S228P 돌연변이, F234A 돌연변이, L235A 돌연변이, T366S 돌연변이, L368A 돌연변이, 및 Y407V 돌연변이를 포함하는 제2 중쇄 불변 영역 서열(홀)을 포함하는 변이체 인간 IgG4 Fc 도메인. 이 변이체, 또는 변형된 IgG4 Fc 도메인은 원치않은 Fab 교환을 방지하고, 항체의 효과기 기능을 감소시키고, 또한 중쇄 폴리펩티드 서브유닛의 이중이량체화를 용이하게 하여 이중특이적 항체를 형성한다.

[0196]

CD3 x 표적 단백질 3쇄 항체-유사 분자(TCA)

[0197]

일부 구현예에서, 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자(TCA)를 포함하나 이에 이에 제한되지 않는, 본원에 논의된 구성 중 임의의 것을 가질 수 있는 이중특이적 또는 다중특이적 항체가 제공된다. 일부 구현예에서, 다중특이적 항체는 제1 항원(예를 들어, CD3)에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄/경쇄 쌍, 및 중쇄 단독 항체로부터의 중쇄를

포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 중쇄-단독 항체로부터의 중쇄는 CH1 도메인의 부재 하에, CH2 및/또는 CH3 및/또는 CH4 도메인을 포함하는 Fc 부분을 포함한다. 하나의 특정 구현예에서, 이중특이적 항체는 효과기 세포 상의 항원(예를 들어, T-세포 상의 CD3 단백질)에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄/경쇄 쌍, 및 BCMA, PSMA, 또는 CD19에 대한 결합 특이성을 갖는 항원-결합 도메인을 포함하는 중쇄-단독 항체로부터의 중쇄를 포함한다.

[0198] 바람직한 구현예에서, 이중특이적 항체는 다음을 포함하는 TCA이다: 경쇄 가변 도메인(VL)과 쌍을 이루는 항-CD3 VH 도메인, 여기서 VH 도메인 및 VL 도메인은 함께 CD3에 대한 결합 친화성을 가짐; BCMA, PSMA, 또는 CD19에 대한 결합 친화성을 갖는 중쇄-단독 항체의 중쇄 가변 도메인; 및 S228P 돌연변이, F234A 돌연변이, L235A 돌연변이, 및 T366W 돌연변이를 포함하는 제1 중쇄 불변 영역 서열(놈), 및 S228P 돌연변이, F234A 돌연변이, L235A 돌연변이, T366S 돌연변이, L368A 돌연변이, 및 Y407V 돌연변이를 포함하는 제2 중쇄 불변 영역 서열(홀)을 포함하는 변이체 인간 IgG4 Fc 도메인. 이 변이체, 또는 변형된 IgG4 Fc 도메인은 원치않은 Fab 교환을 방지하고, 항체의 효과기 기능을 감소시키고, 또한 중쇄 폴리펩티드 서브유닛의 이중이량체화를 용이하게 하여 이중특이적 항체를 형성한다.

[0199] 일부 구현예에서, 다중특이적 항체는 경쇄 가변 도메인과 쌍을 이루는 CD3-결합 VH 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 경쇄는 고정된 경쇄이다. 일부 구현예에서, CD3-결합 VH 도메인은 인간 VH 프레임워크에서 서열번호: 36의 CDR1 서열, 서열번호: 37의 CDR2 서열, 및 서열번호: 38의 CDR3 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 고정된 경쇄는 인간 VL 프레임워크에서 서열번호: 39의 CDR1 서열, 서열번호: 40의 CDR2 서열, 및 서열번호: 41의 CDR3 서열을 포함한다. 이와 함께, CD3-결합 VH 도메인 및 경쇄 가변 도메인은 CD3에 대한 결합 친화성을 갖는다. 일부 구현예에서, CD3-결합 VH 도메인은 서열번호: 42의 중쇄 가변 영역 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CD3-결합 VH 도메인은 서열번호: 42의 중쇄 가변 영역 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 99% 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 고정된 경쇄는 서열번호: 43의 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 고정된 경쇄는 서열번호: 43의 경쇄 가변 영역 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 99% 퍼센트 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0200] 상기 기재된 CD3-결합 VH 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이적 항체는 예를 들어, PCT 공개 번호 WO2018/052503에 기재된 바와 같은 유리한 특성을 가지며, 이의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. BCMA, PSMA, 또는 CD19에 대한 결합 친화성을 갖는 본원에 기재된 다중특이적 항체 및 항원-결합 도메인 중 임의의 것은 본원에 기재된 CD3-결합 도메인 및 고정된 경쇄 도메인과 조합되어, 하나 이상의 BCMA 에피토프, PSMA 에피토프, 또는 CD19 에피토프, 뿐만 아니라 CD3에 대한 결합 친화성을 갖는 다중특이적 항체를 생성할 수 있다.

[0201] 표 3. 항-CD3 중쇄 및 경쇄 CDR1, CDR2, CDR3 아미노산 서열.

	SEQ_aa_CDR1	SEQ_aa_CDR2	SEQ_aa_CDR3
중쇄	GFTFDDYA (서열번호: 36)	ISWNSGSI (서열번호: 37)	AKDSRGYGDYRLGGAY (서열번호: 38)
경쇄	QSVSSN (서열번호: 39)	GAS (서열번호: 40)	QQYNNWPWT (서열번호: 41)

[0202]

[0203] 표 4. 항-CD3 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열.

VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGTLVTVSS (서열번호: 42)
VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLIYGASTRAITGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPWTFGQGTKVEIK (서열번호: 43)

[0204]

[0205] 표 5: 인간 IgG1 및 IgG4 Fc 영역 서열.

인간 IgG1 (UniProt No. P01857)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK (서열번호: 44)
인간 IgG4 (UniProt No. P01861)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVD VSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGK (서열번호: 45)
침묵 돌연변이가 있는 인간 IgG1 (Fc 영역)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK (서열번호: 46)
침묵 돌연변이가 있는 인간 IgG4 (Fc 영역)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPSCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVD VSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFCSCVMHEALHNHYTQKLSLSLGGK (서열번호: 47)

[0206]

[0207] 표 6: 항-CD3 항체 서열

항-CD3 경쇄 불변 영역 서열 (카파 경쇄)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC (서열번호: 48)
항-CD3 전장 경쇄 (VL + 카파 CL)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLI YGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPW TFGQGTGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 49)
항-CD3 중쇄 서열 (VH (F2B) + wt IgG1 Fc)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLE WVSGISWNSGIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAL YYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK (서열번호: 50)
항-CD3 중쇄 서열 (VH F2B + 침묵 IgG1 Fc)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLE WVSGISWNSGIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAL YYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK (서열번호: 51)
항-CD3 중쇄 VH F2B (+ wt IgG4 Fc)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLE WVSGISWNSGIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAL YYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCAPE FLGGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSCVMHEALHNHYTQKLSLSLGGK (서열번호: 52)

[0208]

항-CD3 중쇄 VH F2B (+ 침묵 IgG4 Fc)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP P CPAPE AA GGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPVETCVVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL Sc AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLGLG (서열번호: 53)
침묵 IgG4 (CH1 - 힌지 - CH2 - CH3; 출 (S228P, F234A, L235A; T366S, L368A, Y407V))	ASTKGPSVFPLAPCSRSSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP P CPAPE AA GGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPVETCVVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL Sc AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLGLG (서열번호: 72)
침묵 IgG4 (CH1 - 힌지 - CH2 - CH3; 출 (S228P, F234A, L235A; T366W))	ASTKGPSVFPLAPCSRSSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP P CPAPE AA GGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPVETCVVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL W CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLGLG (서열번호: 73)
침묵 IgG4 (힌지 - CH2 - CH3; 출 (S228P, F234A, L235A; T366S, L368A, Y407V))	ESKYGPPCP P CPAPE AA GGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPVETCVVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL Sc AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLGLG (서열번호: 54)
침묵 IgG4 (힌지 - CH2 - CH3; 출 (S228P, F234A, L235A; T366W))	ESKYGPPCP P CPAPE AA GGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPVETCVVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL W CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLGLG (서열번호: 55)

[0209]

C-말단 리신 (K)이 있는 항-CD3 전장 중쇄 (VH F2B + 침묵 IgG4 Fc + 출 (S228P, F234A, L235A; T366W))	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP P CPAPE AA GGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPVETCVVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL W CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLGLG (서열번호: 56)
C-말단 리신 (K)이 없는 항-CD3 전장 중쇄 (VH F2B + 침묵 IgG4 Fc + 출 (S228P, F234A, L235A; T366W))	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP P CPAPE AA GGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPVETCVVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL W CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLGLG (서열번호: 73)
항-CD3 전장 중쇄 (VH F2B + 침묵 IgG4 Fc + 출 (S228P, F234A, L235A; T366S, L368A, Y407V))	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHITPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP P CPAPE AA GGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPVETCVVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL Sc AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLGLG (서열번호: 57)

[0210]

[0211] 표 7: 항-TAA 항체 서열.

<p>침묵 IgG4 (힌지 - CH2 - CH3; 풀 (S228P, F234A, L235A; T366S, L368A, Y407V))</p>	<p>ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK (서열번호: 54)</p>
<p>침묵 IgG4 (힌지 - CH2 - CH3; 높 (S228P, F234A, L235A; T366W))</p>	<p>ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK (서열번호: 55)</p>
<p>BCMA 2가 중쇄 (TNB-383B w GS1) + 침묵 IgG4 Fc 힌지 CH2 CH3, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, C-말단 리신 (K) 있음</p>	<p>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSSWVRQAPGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQGENGGPFDRHGQGTITVTVSSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSSWVRQAPGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQGENGGPFDRHGQGTITVTVSSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK (서열번호: 58)</p>
<p>BCMA 2가 중쇄 (TNB-383B w GS1) + 침묵 IgG4 Fc 힌지 CH2 CH3, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, C-말단 리신 (K) 없음</p>	<p>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSSWVRQAPGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQGENGGPFDRHGQGTITVTVSSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSSWVRQAPGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQGENGGPFDRHGQGTITVTVSSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK (서열번호: 76)</p>

[0212]

<p>BCMA 2가 중쇄 (TNB-383B w GS2) + 침묵 IgG4 Fc 힌지 CH2 CH3, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, C-말단 리신 (K) 있음</p>	<p>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSSWVRQAPGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQGENGGPFDRHGQGTITVTVSSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSSWVRQAPGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQGENGGPFDRHGQGTITVTVSSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK (서열번호: 59)</p>
<p>BCMA 2가 중쇄 (TNB-383B w GS2) + 침묵 IgG4 Fc 힌지 CH2 CH3, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, C-말단 리신 (K) 없음</p>	<p>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSSWVRQAPGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQGENGGPFDRHGQGTITVTVSSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSSWVRQAPGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQGENGGPFDRHGQGTITVTVSSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK (서열번호: 77)</p>
<p>BCMA 1가 중쇄 (TNB-383B) + 침묵 IgG4 Fc 힌지 CH2 CH3, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V</p>	<p>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSSWVRQAPGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQGENGGPFDRHGQGTITVTVSSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK (서열번호: 60)</p>

[0213]

<p>PSMA 1가 중쇄 (클론 ID 346181) + 침묵 IgG4 Fc 힌지 CH2 CH3, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, C- 말단 리신 (K) 있음</p>	<p>QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQSPGKGLE WIGSIDYSGYTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYN CARHKAATADFDYRGQGTLLVTVSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDILMISRTPTEVTCVVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLGK (서열번호: 61)</p>
<p>PSMA 1가 중쇄 (클론 ID 346181) + 침묵 IgG4 Fc 힌지 CH2 CH3, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, C- 말단 리신 (K) 없음</p>	<p>QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQSPGKGLE WIGSIDYSGYTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYN CARHKAATADFDYRGQGTLLVTVSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDILMISRTPTEVTCVVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLGK (서열번호: 81)</p>
<p>PSMA 2가 중쇄 (클론 ID 346181) + 침묵 IgG4 Fc 힌지 CH2 CH3, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, C- 말단 리신 (K) 있음</p>	<p>QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQSPGKGLE WIGSIDYSGYTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYN CARHKAATADFDYRGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGSQLQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQSPGKGLEWIGSIDYSGYTY NPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYNCARHKAATADFD YRGQGTLLVTVSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDILMI SRTPTEVTCVVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTTPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLGK (서열번호: 62)</p>

[0214]

<p>PSMA 2가 중쇄 (클론 ID 346181) + 침묵 IgG4 Fc 힌지 CH2 CH3, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, C- 말단 리신 (K) 없음</p>	<p>QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQSPGKGLE WIGSIDYSGYTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYN CARHKAATADFDYRGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGSQLQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQSPGKGLEWIGSIDYSGYTY NPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYNCARHKAATADFD YRGQGTLLVTVSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDILMI SRTPTEVTCVVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTTPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLGK (서열번호: 82)</p>
<p>PSMA 1가 중쇄 (클론 ID 345497) + 침묵 IgG4 Fc 힌지 CH2 CH3, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, C- 말단 리신 (K) 있음</p>	<p>QVQLVESGGGVVQGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLE GVAVIWYDGSNRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREPRIGYIYESSGYSLDYRGQGTLLVTVSSESKYGPPCPPC APEAAGGPSVFLFPPKPKDILMISRTPTEVTCVVVDVDSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGK (서열번호: 63)</p>
<p>PSMA 1가 중쇄 (클론 ID 345497) + 침묵 IgG4 Fc 힌지 CH2 CH3, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, C- 말단 리신 (K) 없음</p>	<p>QVQLVESGGGVVQGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLE GVAVIWYDGSNRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREPRIGYIYESSGYSLDYRGQGTLLVTVSSESKYGPPCPPC APEAAGGPSVFLFPPKPKDILMISRTPTEVTCVVVDVDSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGK (서열번호: 83)</p>

[0215]

<p>PSMA 2가 중쇄 (클론 ID 345497) + 침묵 IgG4 Fc 힌지 CH CH3, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, C- 말단 리신 (K) 있음</p>	<p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLE GVAVIWYDGSNRYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLAEDTA VYYCAREPRIGYYYESSGYSLDYRGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSQV QLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKLEGV AVIWYDGSNRYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLAEDTAVY YCAREPRIGYYYESSGYSLDYRGQGLTVTVSSSESKYGPPCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLScAVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLGK (서열번호: 64)</p>
<p>PSMA 2가 중쇄 (클론 ID 345497) + 침묵 IgG4 Fc 힌지 CH CH3, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, C- 말단 리신 (K) 없음</p>	<p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLE GVAVIWYDGSNRYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLAEDTA VYYCAREPRIGYYYESSGYSLDYRGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSQV QLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKLEGV AVIWYDGSNRYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLAEDTAVY YCAREPRIGYYYESSGYSLDYRGQGLTVTVSSSESKYGPPCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLScAVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLGK (서열번호: 84)</p>
<p>PSMA 2가 중쇄 (클론 ID 346181 x 클론 ID 345497) + 침묵 IgG4 Fc, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, C- 말단 리신 (K) 있음</p>	<p>QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQSPGKGLE WIGSIDYSGYTYYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYN CARHKAATADFDYRGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKLEGVAVIWYDGSNR YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLAEDTAVYYCAREPRIGYY YESSGYSLDYRGQGLTVTVSSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLScAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKLSLSLGK (서열번호: 65)</p>

[0216]

<p>PSMA 2가 중쇄 (클론 ID 346181 x 클론 ID 345497) + 침묵 IgG4 Fc, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, C- 말단 리신 (K) 없음</p>	<p>QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQSPGKGLE WIGSIDYSGYTYYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYN CARHKAATADFDYRGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKLEGVAVIWYDGSNR YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLAEDTAVYYCAREPRIGYY YESSGYSLDYRGQGLTVTVSSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLScAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKLSLSLGK (서열번호: 85)</p>
<p>PSMA 2가 중쇄 (클론 ID 345497 x 클론 ID 346181) + 침묵 IgG4 Fc, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, C- 말단 리신 (K) 있음</p>	<p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLE GVAVIWYDGSNRYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLAEDTA VYYCAREPRIGYYYESSGYSLDYRGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSQV QLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQSPGKLEWIG SIDYSGYTYYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYNCAR HKAATADFDYRGQGLTVTVSSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLScAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKLSLSLGK (서열번호: 66)</p>
<p>PSMA 2가 중쇄 (클론 ID 345497 x 클론 ID 346181) + 침묵 IgG4 Fc, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, C- 말단 리신 (K) 없음</p>	<p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLE GVAVIWYDGSNRYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLAEDTA VYYCAREPRIGYYYESSGYSLDYRGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSQV QLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQSPGKLEWIG SIDYSGYTYYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYNCAR HKAATADFDYRGQGLTVTVSSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLScAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKLSLSLGK (서열번호: 86)</p>

[0217]

<p>CD19 1가 중쇄 + 침묵 IgG4 Fc 힌지 CH CH3, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, C- 말단 리신 (K) 있음</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQAPGKGLE WVATISQAGSEKDYVDSVKGRFTISRDNAAKSLYLQMNLSRAEDTAV YYCASGVYSFDYRGQGTLLVTVSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVF LFPKPKDITLMISRTPVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLScAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKLSLSLGK (서열번호: 67)</p>
<p>CD19 1가 중쇄 + 침묵 IgG4 Fc 힌지 CH CH3, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, C- 말단 리신 (K) 없음</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQAPGKGLE WVATISQAGSEKDYVDSVKGRFTISRDNAAKSLYLQMNLSRAEDTAV YYCASGVYSFDYRGQGTLLVTVSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVF LFPKPKDITLMISRTPVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLScAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKLSLSLG (서열번호: 78)</p>
<p>CD19 2가 GS1 중쇄 + 침묵 IgG4 Fc 힌지 CH CH3, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, C- 말단 리신 (K) 있음</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQAPGKGLE WVATISQAGSEKDYVDSVKGRFTISRDNAAKSLYLQMNLSRAEDTAV YYCASGVYSFDYRGQGTLLVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFSFSDFWMSWVRQAPGKGLEWVATISQAGSEKDYVDSVK GRFTISRDNAAKSLYLQMNLSRAEDTAVYYCASGVYSFDYRGQGTLLV TVSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPKPKDITLMISRTPVTCV VVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYITLPPSQE EMTKNQVSLScAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK (서열번호: 68)</p>

[0218]

<p>CD19 2가 GS1 중쇄 + 침묵 IgG4 Fc 힌지 CH CH3, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, C- 말단 리신 (K) 없음</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQAPGKGLE WVATISQAGSEKDYVDSVKGRFTISRDNAAKSLYLQMNLSRAEDTAV YYCASGVYSFDYRGQGTLLVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFSFSDFWMSWVRQAPGKGLEWVATISQAGSEKDYVDSVK GRFTISRDNAAKSLYLQMNLSRAEDTAVYYCASGVYSFDYRGQGTLLV TVSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPKPKDITLMISRTPVTCV VVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYITLPPSQE EMTKNQVSLScAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLG (서 열번호: 79)</p>
<p>CD19 2가 GS2 중쇄 + 침묵 IgG4 Fc 힌지 CH CH3, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, C- 말단 리신 (K) 있음</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQAPGKGLE WVATISQAGSEKDYVDSVKGRFTISRDNAAKSLYLQMNLSRAEDTAV YYCASGVYSFDYRGQGTLLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQAPGKGLEWVATISQAGSEKDY VDSVKGRFTISRDNAAKSLYLQMNLSRAEDTAVYYCASGVYSFDYR GQGTLLVTVSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPKPKDITLMISR TPVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQV YITLPPSQEEMTKNQVSLScAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLS LSLGK (서열번호: 69)</p>
<p>CD19 2가 GS2 중쇄 + 침묵 IgG4 Fc 힌지 CH CH3, 풀 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, C- 말단 리신 (K) 없음</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQAPGKGLE WVATISQAGSEKDYVDSVKGRFTISRDNAAKSLYLQMNLSRAEDTAV YYCASGVYSFDYRGQGTLLVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQAPGKGLEWVATISQAGSEKDY VDSVKGRFTISRDNAAKSLYLQMNLSRAEDTAVYYCASGVYSFDYR GQGTLLVTVSSESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPKPKDITLMISR TPVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQV YITLPPSQEEMTKNQVSLScAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLS LSLGK (서열번호: 80)</p>

[0219]

[0220]

일부 구현예에서, 이중특이적 3쇄 항체 유사 분자를 포함하나 이에 제한되지 않는, 본원에 논의된 구성 중 임의의 것을 가질 수 있는 이중특이적 또는 다중특이적 항체가 제공된다. 일부 구현예에서, 이중특이적 항체는 BCMA, PSMA, 또는 CD19에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 하나의 중쇄 가변 영역, 및 상이한 단백질, 예를 들어, CD3에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 하나의 중쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 이중특

이적 항체는 1가 또는 2가 구성으로, 제1 항원에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄/경쇄 쌍, 및 CH1 도메인의 부재 하에, CH2 및/또는 CH3 및/또는 CH4 도메인을 포함하는 Fc 부분을 포함하는, 중쇄-단독 항체로부터의 중쇄, 및 제2 항원의 에피토프 또는 제1 항원의 상이한 에피토프에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함할 수 있다. 하나의 특정 구현예에서, 이중특이적 항체는 1가 또는 2가 구성으로, 효과기 세포 상의 항원(예를 들어, T-세포 상의 CD3 단백질)에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄/경쇄 쌍, 및 BCMA, PSMA, 또는 CD19에 대한 결합 특이성을 갖는 항원-결합 도메인을 포함하는 중쇄-단독 항체로부터의 중쇄를 포함한다.

[0221] 일부 구현예에서, 본 발명의 항체가 이중특이적 항체인 경우, 항체의 하나의 아암(하나의 결합 모이어티, 또는 하나의 결합 단위)은 인간 BCMA, 인간 PSMA, 인간 CD19에 대해 특이적인 반면, 다른 아암은 표적 세포, 종양 관련 항원, 표적화 항원, 예를 들어, 인테그린 등, 병원체 항원, 체크포인트 단백질 등에 대해 특이적일 수 있다. 표적 세포는 구체적으로 하기 논의된 바와 같이, 고품 종양, 예를 들어, 전립선 종양으로부터의 세포를 포함하나 이에 제한되지 않는 암 세포를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체의 하나의 아암(하나의 결합 모이어티, 또는 하나의 결합 단위)은 인간 BCMA, 인간 PSMA, 또는 인간 CD19에 대해 특이적인 반면, 다른 아암은 CD3에 대해 특이적이다.

[0222] 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 48의 서열에 연결된 서열번호: 43의 서열을 포함하는 항-CD3 경쇄 폴리펩티드, 서열번호: 44, 45, 46, 47, 50, 51, 52, 53, 56 또는 57 중 임의의 하나의 서열을 포함하는 항-CD3 중쇄 폴리펩티드, 및 서열번호: 58, 59 또는 60 중 임의의 하나의 서열을 포함하는 항-BCMA 중쇄 폴리펩티드를 포함한다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49를 포함하는 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56을 포함하는 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 58, 59 또는 60을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 TCA이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49를 포함하는 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56을 포함하는 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 58을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 TCA이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49로 이루어진 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56으로 이루어진 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 58로 이루어진 제3 폴리펩티드로 이루어진 TCA이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49를 포함하는 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56을 포함하는 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 59를 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 TCA이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49로 이루어진 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56으로 이루어진 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 59로 이루어진 제3 폴리펩티드로 이루어진 TCA이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49를 포함하는 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56을 포함하는 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 60을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 TCA이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49로 이루어진 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56으로 이루어진 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 60으로 이루어진 제3 폴리펩티드로 이루어진 TCA이다.

[0223] 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 48의 서열에 연결된 서열번호: 43의 서열을 포함하는 항-CD3 경쇄 폴리펩티드, 서열번호: 44, 45, 46, 47, 50, 51, 52, 53, 56 또는 57 중 임의의 하나의 서열을 포함하는 항-CD3 중쇄 폴리펩티드, 및 서열번호: 61, 62, 63, 64, 65 또는 66 중 임의의 하나의 서열을 포함하는 항-PSMA 중쇄 폴리펩티드를 포함한다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49를 포함하는 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56을 포함하는 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 61을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 TCA이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49로 이루어진 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56으로 이루어진 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 61로 이루어진 제3 폴리펩티드로 이루어진 TCA이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49를 포함하는 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56을 포함하는 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 62를 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 TCA이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49로 이루어진 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56으로 이루어진 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 62로 이루어진 제3 폴리펩티드로 이루어진 TCA이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49를 포함하는 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56을 포함하는 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 63을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 TCA이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49로 이루어진 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56으로 이루어진 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 63으로 이루어진 제3 폴리펩티드로 이루어진 TCA이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49를 포함하는 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56을 포함하는 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 64를 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 TCA이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49로 이루어진 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56으로 이루어진 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 64로 이루어진 제3 폴리펩티드로 이루어진 TCA이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49를 포함하는 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56을 포함하는 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 65를 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 TCA이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49로 이루어진 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56으로 이루어진 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 65로 이루어진 제3 폴리펩티드로 이루어진 TCA이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49를 포함하는

제1 폴리펩티드, 서열번호: 56을 포함하는 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 66을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 TCA이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49로 이루어진 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56으로 이루어진 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 66으로 이루어진 제3 폴리펩티드로 이루어진 TCA이다.

[0224] 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 48의 서열에 연결된 서열번호: 43의 서열을 포함하는 항-CD3 경쇄 폴리펩티드, 서열번호: 44, 45, 46, 47, 50, 51, 52, 53, 56 또는 57 중 임의의 하나의 서열을 포함하는 항-CD3 중쇄 폴리펩티드, 및 서열번호: 67, 68 또는 69 중 임의의 하나의 서열을 포함하는 항-CD19 중쇄 폴리펩티드를 포함한다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49를 포함하는 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56을 포함하는 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 67을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 TCA이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49로 이루어진 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56으로 이루어진 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 67로 이루어진 제3 폴리펩티드로 이루어진 TCA이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49를 포함하는 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56을 포함하는 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 68을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 TCA이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49로 이루어진 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56으로 이루어진 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 68로 이루어진 제3 폴리펩티드로 이루어진 TCA이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49를 포함하는 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56을 포함하는 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 69를 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함하는 TCA이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 항체는 서열번호: 49로 이루어진 제1 폴리펩티드, 서열번호: 56으로 이루어진 제2 폴리펩티드, 및 서열번호: 69로 이루어진 제3 폴리펩티드로 이루어진 TCA이다.

[0225] 단일 쇠 폴리펩티드, 2 개 쇠 폴리펩티드, 3 개 쇠 폴리펩티드, 4 개 쇠 폴리펩티드, 및 이의 다수를 포함하나 이에 제한되지 않는, 다중특이적 항체의 다양한 형식은 본 발명의 영역 내에 있다. 본원의 다중특이적 항체는 구체적으로 BCMA, PSMA, 또는 19, 및 CD3에 결합하는 T-세포 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체(항-BCMA x 항-CD3 항체, 항-PSMA x 항-CD3 항체, 항-CD19 x 항-CD3 항체)를 포함하고, 이는 S228P 돌연변이, F234A 돌연변이, L235A 돌연변이, 및 T366W 돌연변이를 포함하는 제1 중쇄 불변 영역 서열(놈), 및 S228P 돌연변이, F234A 돌연변이, L235A 돌연변이, T366S 돌연변이, L368A 돌연변이, 및 Y407V 돌연변이를 포함하는 제2 중쇄 불변 영역 서열(홀)을 포함하는 변이체 인간 IgG4 Fc 도메인을 함유한다. 이 변이체, 또는 변형된 IgG4 Fc 도메인은 원치않은 Fab 교환을 방지하고, 항체의 효과기 기능을 감소시키고, 또한 중쇄 폴리펩티드 서브유닛의 이중이량체화를 용이하게 하여 이중특이적 항체를 형성한다. 이러한 항체는 각각 BCMA, PSMA, 또는 CD19를 발현하는 세포의 강력한 T-세포 매개 사멸을 유도한다.

[0226] 항체의 제조

[0227] 본 발명의 다중특이적 항체는 당업계에 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 본원의 중쇄 항체는 이식유전자 마우스 및 래트, 바람직하게는 래트를 포함한 이식유전자 동물에 의해 생산되며, 여기서 내인성 면역글로불린 유전자는 녹아웃되거나 또는 무능력하게 된다. 바람직한 구현예에서, 본원의 중쇄 항체는 UniRat™에서 생산된다. UniRat™은 침묵된 내인성 면역글로불린 유전자를 가지고 있으며 인간 면역글로불린 중쇄 전좌(translocus)를 사용하여 완전 인간 HCAb의 다양하고 자연적으로 최적화된 레퍼토리를 발현한다. 래트에서 내인성 면역글로불린 유전자좌는 다양한 기술을 사용하여 녹아웃되거나 또는 침묵될 수 있는 반면, UniRat™에서 아연-핑거 (엔도)뉴클레아제(ZNF) 기술을 사용하여 내인성 래트 중쇄 J-유전자좌, 경쇄 C_κ 유전자좌 및 경쇄 C_λ 유전자좌를 불활성화시켰다. 난모세포로 미세주입하기 위한 ZNF 작제물은 IgH 및 IgL 녹아웃(KO) 세포주를 생산할 수 있다. 세부 사항에 대하여 예를 들어, Geurts 등, 2009, Science 325:433을 참조한다. Ig 중쇄 녹아웃 래트의 특성화는 Menoret 등, 2010, Eur. J. Immunol. 40:2932-2941에 의해 보고되었다. ZNF 기술의 이점은 최대 수 kb의 결실을 통해 유전자 또는 유전자좌를 침묵시키는 비-상동 말단 결합이 또한 상동 통합을 위한 표적 부위를 제공할 수 있다는 것이다(Cui 등, 2011, Nat Biotechnol 29:64-67). UniRat™에서 생산된 인간 중쇄 항체는 UniAbs™이라 불리고 통상적인 항체로 공격할 수 없는 에피토프에 결합할 수 있다. 이들의 높은 특이성, 친화성, 및 작은 크기는 단일특이적 및 다중특이적 적용에 이상적이다.

[0228] UniAbs™ 이외에, 구체적으로 낙타과 VHH 프레임워크 및 돌연변이가 결합된 중쇄-단독 항체, 및 이의 기능적 VH 영역이 본원에 포함된다. 예를 들어, 이러한 중쇄-단독 항체는 예를 들어, W02006/008548에 기재된 바와 같은 완전 인간 중쇄-단독 유전자 유전자좌를 포함하는 이식유전자 래트 또는 마우스에서 생산될 수 있지만, 토끼, 기니 피그, 래트와 같은 다른 이식유전자 포유동물이 또한 사용될 수 있으며, 래트 및 마우스가 바람직하다. VHH 또는 VH 기능적 단편을 포함한 중쇄-단독 항체는 또한 제조용 DNA 기술, 예를 들어, 포유동물 세포(예를 들어, CHO 세포), 이. 콜라이(E. coli) 또는 효모를 포함한 적합한 진핵생물 또는 원핵생물 숙주에서 암호화

핵산의 발현에 의해 생산될 수 있다.

- [0229] 중쇄-단독 항체의 도메인은 항체 및 소분자 약물의 이점을 조합하는 데, 일가 또는 다가일 수 있고; 독성이 낮고; 비용 효율적으로 제조될 수 있다. 작은 크기로 인해, 이러한 도메인은 경구 또는 국소 투여를 포함한 투여가 용이하고, 위장관 안정성을 포함한 높은 안정성을 특징으로 하며, 이들의 반감기를 원하는 용도 또는 적응증에 맞출 수 있다. 또한, HCAb의 VH 및 VHH 도메인은 비용 효율적인 방식으로 제조될 수 있다.
- [0230] 특정 구현예에서, UniAbs™을 포함한 본 발명의 중쇄 항체는 FR4 영역의 제1 위치(Kabat 넘버링 시스템에 따른 아미노산 위치 101)에서, 또 다른 아미노산 잔기에 의해 치환된 천연 아미노산을 가지며, 이는 해당 위치에서 천연 아미노산을 포함하거나 또는 이와 회합된 표면-노출된 소수성 패치를 파괴할 수 있다. 이러한 소수성 패치는 정상적으로 항체 경쇄 불변 영역과의 경계에 묻혀 있지만 HCAb에서 표면 노출되게 되고 적어도 부분적으로 HCAb의 원치않은 응집 및 경쇄 회합을 위한 것이다. 치환된 아미노산 잔기는 바람직하게는 하전되고, 보다 바람직하게는 리신(Lys, K), 아르기닌(Arg, R) 또는 히스티딘(His, H), 바람직하게는 아르기닌(R)과 같이 양으로 하전된다. 바람직한 구현예에서 이식유전자 동물로부터 유래된 중쇄-단독 항체는 위치 101에 Trp에서 Arg로의 돌연변이를 함유한다. 생성된 HCAb는 바람직하게는 응집의 부재 하에 생리학적 조건 하에서 높은 항원-결합 친화성 및 용해도를 갖는다.
- [0231] 본 발명의 일부로서, ELISA 단백질 및 세포-결합 검정에서 인간 CD3, BCMA, PSMA, 또는 CD19에 결합하는 UniRat™ 동물로부터의 고유 서열을 갖는 인간 중쇄 항체(UniAb™)가 식별되었다. 식별된 중쇄 가변 영역(VH) 서열(예를 들어, 표 1 및 2 참조)은 단백질 결합 및/또는 표적 단백질(예를 들어, CD3, BCMA, PSMA, 또는 CD19)을 발현하는 세포에 대한 결합에 대해 양성이고, 표적 단백질을 발현하지 않는 세포에 대한 결합에 대해서는 모두 음성이다.
- [0232] 표적 단백질 상의 비-중첩 에피토프에 결합하는 중쇄 항체, 예를 들어, UniAbs™은 효소 결합 면역검정(ELISA 검정) 또는 유세포 분석 경쟁 결합 검정과 같은 경쟁 결합 검정에 의해 식별될 수 있다. 예를 들어, 표적 항원 결합하는 알려진 항체 및 관심 항체 사이의 경쟁을 사용할 수 있다. 이러한 접근법을 사용함으로써, 항체 세트를 참조 항체와 경쟁하는 것 및 그렇지 않은 것으로 나눌 수 있다. 비-경쟁 항체는 참조 항체에 의해 결합된 에피토프와 중첩하지 않는 별개의 에피토프에 결합하는 것으로 식별된다. 종종, 하나의 항체가 고정되고, 항원이 결합되고, 두번째로 표지된(예를 들어, 비오틴닐화) 항체가 포획 항원에 결합하는 능력에 대해 ELISA 검정에서 시험된다. 이는 또한 ProteOn XPR36(BioRad, Inc), Biacore 2000 및 Biacore T200(GE Healthcare Life Sciences), 및 MX96 SPR 이미저(Ibis technologies B.V.)를 포함한 표면 플라즈몬 공명(SPR) 플랫폼을 사용할 뿐만 아니라, Octet Red384 및 Octet HTX(ForteBio, Pall Inc)와 같은 생물층 간섭계 플랫폼 상에서 수행될 수 있다. 보다 상세한 내용은 본원의 실시예를 참조한다.
- [0233] 전형적으로, 항체는 상기 기재된 경쟁 결합 검정에 의해서와 같은 표준 기술에 의해 결정된 바와 같이, 표적 항원에 대한 참조 항체의 결합에서 약 15-100% 감소를 유발하는 경우 참조 항체와 "경쟁"한다. 다양한 구현예에서, 상대 억제율은 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% 이상이다.
- [0234] 약제학적 조성물, 용도 및 치료 방법
- [0235] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 하나 이상의 다중특이적 결합 화합물을 적합한 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다. 본원에 사용된 바와 같은 약제학적으로 허용되는 담체는 애드ju반트(adjuvant), 고체 담체, 물, 완충제, 또는 치료 성분을 보유하기 위해 당업계에서 사용되는 다른 담체, 또는 이의 조합을 예시하나 이에 제한되지 않는다.
- [0236] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 표적 단백질(예를 들어, CD3, BCMA, PSMA, 또는 CD19)에 결합하는 중쇄 항체(예를 들어, UniAb™)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 표적 단백질(예를 들어, CD3, BCMA, PSMA, 또는 CD19) 상의 2 개 이상의 비-중첩 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 다중특이적(이중특이적 포함) 중쇄 항체(예를 들어, UniAb™)를 포함한다. 바람직한 구현예에서, 약제학적 조성물은 표적 단백질(예를 들어, BCMA, PSMA, 또는 CD19)에 대한 결합 특이성을 갖고 효과기 세포 상의 결합 표적(예를 들어, T-세포 상의 CD3 단백질과 같은 예를 들어 T-세포 상의 결합 표적)에 대한 결합 특이성을 갖는 다중특이적(이중특이적 포함) 중쇄 항체(예를 들어, UniAb™)를 포함한다.
- [0237] 본 발명에 따라 사용된 항체의 약제학적 조성물은 원하는 순도를 갖는 단백질을 동결건조된 제형 또는 수용액

형태와 같은 임의적인 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제와 혼합함으로써 저장용으로 제조된다 (예를 들어 Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980) 참조). 적합한 담체, 부형제, 또는 안정화제는 이용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 무독성이고, 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함한 산화방지제; 보존제(예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카테콜; 레소르시놀; 사이클로헥사놀; 3-펜타놀; 및 m-크레솔); 저분자량(약 10 개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 리신과 같은 아미노산; 모노사카라이드, 디사카라이드, 및 글루코스, 만노스, 또는 텍스트린을 포함한 다른 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트화제; 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨과 같은 당; 나트륨과 같은 염-형성 반대 이온; 금속 복합체(예를 들어 Zn-단백질 복합체); 및/또는 TWEEN™, PLURONICS™ 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)과 같은 비-이온성 계면활성제를 포함한다.

[0238] 비경구 투여용 약제학적 조성물은 바람직하게는 멸균상태이고 실질적으로 등장성이며 우수 의약품 제조 관리 기준(GMP) 조건 하에 제조된다. 약제학적 조성물은 단위 투여 형태(즉, 단일 투여를 위한 투여량)로 제공될 수 있다. 제형은 선택된 투여 경로에 따라 다르다. 본원의 항체는 정맥내 주사 또는 주입에 의해 또는 피하로 투여될 수 있다. 주사 투여를 위해, 본원의 항체는 주사 부위에서의 불편함을 줄이기 위해 수용액, 바람직하게는 생리학적으로 호환가능한 완충액으로 제형화될 수 있다. 용액은 상기 논의된 바와 같은 담체, 부형제, 또는 안정화제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 항체는 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어, 멸균 무발열원수로 구성하기 위한 동결건조된 형태일 수 있다.

[0239] 항체 제형은 예를 들어, 미국 특허 번호 제9,034,324호에 개시되어 있다. 유사한 제형이 UniAbs™을 포함한 본 발명의 중쇄 항체에 사용될 수 있다. 피하 항체 제형은 예를 들어, US20160355591 및 US20160166689에 기재되어 있다.

[0240] 사용 방법

[0241] 본원에 기재된 중쇄-단독 항체, 다중특이적 항체, 및 약제학적 조성물은 본원에 추가로 기재된 병태 및 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는, 표적 단백질(예를 들어, CD3, BCMA, PSMA, 또는 CD19)의 발현을 특징으로 하는 질환 및 병태의 치료에 사용될 수 있다.

[0242] 항-BCMA 항체를 포함하는 본원의 약제학적 조성물은 B-세포 및 형질 세포 악성종양을 포함한 B-세포 관련 장애 및 BCMA의 발현 또는 과발현을 특징으로 하는 자가면역 장애의 치료에 사용될 수 있다.

[0243] 이러한 B-세포 관련 장애는 형질세포종, 호지킨 림프종, 여포성 림프종s, 작은 비절단 세포 림프종, 풍토성 버킷 림프종, 산발성 버킷 림프종, 변연부 림프종, 외배엽 점막-연관 림프 조직 림프종, 결절 단핵구 B-세포 림프종, 비장 림프종, 외투 세포 림프종, 대세포 림프종, 미만성 혼합 세포 림프종, 면역모세포 림프종, 원발성 종격동 B-세포 림프종, 폐 B-세포 혈관중심성 림프종, 작은 림프구성 림프종, 불확실한 악성 잠재의 B-세포 증식, 림프종모양 육아종증, 이식후 림프증식성 장애, 면역조절 장애, 류마티스성 관절염, 중증 근무력증, 특발성 혈소판감소 자색반증, 항-인지질 증후군, 샤가스병, 그레이브병, 베게너 육아종증, 결절성 다발동맥염, 쇼그렌 증후군, 심상성 천포창, 경피증, 다발성 경화증, 항-인지질 증후군, ANCA 연관 혈관염, 굿파스처병, 가와사키병, 자가면역 용혈성 빈혈, 및 급속 진행성 사구체신염, 중쇄병, 원발성 또는 면역구-연관 아밀로이드증, 또는 모노클로날 감마글로불린병증을 포함하나 이에 제한되지 않는, B-세포 및 형질 세포 악성종양 및 자가면역 장애를 포함한다.

[0244] BCMA의 발현을 특징으로 하는 형질 세포 장애는 다발성 골수종(MM)을 포함한다. MM은 골수 구획에서 비정상적인 형질 세포의 모노클로날 확장 및 축적을 특징으로 하는 B-세포 악성종양이다. MM에 대한 현재 요법은 종종 관해를 유발하지만, 거의 모든 환자는 결국 재발하고 사망한다. 동종이계 조혈 줄기 세포 이식의 설정에서 골수종 세포의 면역-매개 제거의 실질적인 증거가 있지만; 그러나, 이 접근법의 독성이 높고, 치유되는 환자가 거의 없다. 일부 모노클로날 항체가 전임상 연구 및 초기 임상 연구에서 MM을 치료할 가능성을 나타내었지만, MM에 대한 임의의 모노클로날 항체 요법의 일관된 임상 효능은 결정적으로 입증되지 않았다. 따라서 MM에 대한 면역요법을 포함한 신규 요법이 크게 필요하다(예를 들어, Carpenter 등, Clin Cancer Res 2013, 19(8):2048-2060 참조).

[0245] 증식-유도 리간드인 APRIL에 의한 BCMA의 과발현 또는 활성화는 생체내에서 인간 다발성 골수종(MM) 진행을 촉

진하는 것으로 알려져 있다. BCMA는 또한 마우스에서 p53 돌연변이를 보유하는 이중이식된 MM 세포의 생체내 성장을 촉진하는 것으로 나타났다. APRIL/BCMA 경로의 활성이 종양 세포와 이를 지지하는 골수 미세환경 사이의 양방향 상호작용을 통해 MM 발병 및 약물 내성에서 중요한 역할을 하므로, BCMA는 MM의 치료를 위한 표적으로서 식별되었다. 추가의 세부사항을 위해, 예를 들어, Yu-Tsu Tai 등, Blood 2016; 127(25):3225-3236을 참조한다.

[0246] 형질 세포를 수반하는, 즉, BCMA를 발현하는 또 다른 B-세포 장애는 루푸스로도 알려진 전신 홍반성 루푸스(SLE)이다. SLE는 신체의 임의의 부분에 영향을 미칠 수 있는 전신성 자가면역 질환이며 면역계가 신체 자체의 세포 및 조직을 공격하여, 만성 염증 및 조직 손상을 초래하는 것으로 나타난다. 이는 항체-면역 복합체가 침전되고 추가 면역 반응을 유발하는 III형 과민성 반응이다(Inaki & Lee, Nat Rev Rheumatol 2010; 6: 326-337).

[0247] 본 발명의 항-BCMA 중쇄-단독 항체(UniAb)는 MM, SLE, 및 상기 나열된 것들과 같이, BCMA의 발현을 특징으로 하는 다른 B-세포 장애 또는 형질 세포 장애의 치료를 위한 치료제를 개발하는 데 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 항-BCMA 중쇄-단독 항체(UniAb)는 단독으로 또는 다른 MM 치료와 조합하여 MM 치료를 위한 후보이다.

[0248] PSMA는 전립선 상피 조직에서 발현되고 전립선암 및 고형 종양의 신생혈관에서 상향조절되는 II형 막관통 단백질이다. 이는 또한 뇌, 신장, 및 타액선과 같은 건강한 조직에서 낮은 수준으로 발현되지만 악성 전립선 조직에서 과발현되어 전립선암의 치료적 처우를 위한 매력적인 표적이 된다. 또한 악성 신생혈관에서의 높은 발현을 고려하면, 고형 종양의 요법 또는 영상화와 관련이 있을 수 있다. PSMA를 표적으로 하는 모노클로날 항체, 항체-약물 접합체 및 키메라 항원 수용체 T-세포는 전이성 전립선암의 치료에 대해 기재되었다(Hernandez-Hoyos 등, 2016, PMID: 27406985, DiPippo 등, 2014, PMID: 25327986, Serganova 등, 2016, PMID: 28345023). 또한, PSMA에 특이적인 방사성 핵종 접합체가 전립선암의 영상화 및 치료를 위해 조사되고 있다(예를 들어, Hofman 등, 2018 PMID: 29752180).

[0249] 일 측면에서, 본원의 PSMA 중쇄 항체(예를 들어, UniAbs™) 및 약제학적 조성물은 전립선암 및 고형 종양을 포함하나 이에 제한되지 않는, PSMA의 발현을 특징으로 하는 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0250] CD19는 모든 인간 B-세포 상에서 발현되지만, 형질 세포 상에서 발견되지 않는 세포 표면 수용체이다. 이는 비교적 큰 240 개 아미노산의 세포질 꼬리이다. 세포의 Ig-유사 도메인은 잠재적 디스ulfid 연결된 비-Ig-유사 도메인 및 N-연결된 탄수화물 첨가 부위로 나뉜다. 세포질 꼬리는 C-말단 근처에 적어도 9 개의 티로신 잔기를 함유하며, 이들 중 일부는 인산화되는 것으로 나타났다. CD20 및 CD22와 함께, B-세포 계통에 대한 CD19의 제한된 발현은 B-세포 악성종양의 치료적 처우에 대한 매력적인 표적이 된다. 다수의 혈액 악성종양에서 관찰된 발현으로 인해, CD19는 항체-기반 치료제에 대한 유망한 표적이다.

[0251] 일 측면에서, 본원의 CD19 중쇄 항체(예를 들어, UniAbs™) 및 약제학적 조성물은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 비호지킨 림프종, B-세포 만성 림프구성 백혈병(CLL), 및 B-세포 급성 림프모구성 백혈병(ALL)을 포함하나 이에 제한되지 않는, CD19의 발현을 특징으로 하는 혈액 악성종양을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0252] 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL 또는 DLBL)은 성인 중에서 비호지킨 림프종의 가장 흔한 형태이며(Blood 1997 89 (11): 3909-18), 추정된 연간 발생률은 미국 및 영국에서 매년 100,000명당 7 내지 8건이다. 이는 신체의 거의 임의의 부분에서 발생할 수 있는 진행성 암으로서 특징된다. DLBCL의 원인은 잘 이해되지 않고 있으며, 정상 B-세포 뿐만 아니라 다른 유형의 림프종 또는 백혈병 세포의 악성 변형에서 발생할 수 있다. 치료 접근법은 일반적으로 화학요법 및 방사선을 수반하고, 성인의 경우 대략 58%의 전체 5년 생존율 평균을 초래한다. 일부 모노클로날 항체가 DLBCL을 치료할 가능성을 나타내었지만, 일관된 임상 효능은 아직 결정적으로 입증되지 않았다. 따라서 DLBCL에 대한 면역요법을 포함한 신규 요법이 크게 필요하다.

[0253] 또 다른 측면에서, 본원의 CD19 중쇄 항체(예를 들어, UniAbs™) 및 약제학적 조성물은 전신 홍반성 루푸스(SLE), 류마티스성 관절염(RA), 및 다발성 경화증(MS)을 포함하나 이에 제한되지 않는, CD19를 발현하는 병원성 B-세포를 특징으로 하는 자가면역 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0254] 질환의 치료를 위한 본 발명의 조성물의 유효량은 투여 수단, 표적 부위, 환자의 생리학적 상태, 환자가 인간 또는 동물인지 여부, 투여된 다른 약제, 및 치료가 예방적인지 또는 치료적인지 여부를 포함한 많은 상이한 인자에 따라 달라진다. 일반적으로, 환자는 인간이지만, 비인간 포유동물, 예를 들어, 개, 고양이, 말 등과 같은 반려 동물, 토끼, 마우스, 래트 등과 같은 실험실 포유동물 등이 또한 치료될 수 있다. 치료 투여량은 안전성 및 효율성을 최적화하도록 적정될 수 있다.

[0255] 투여량 수준은 숙련된 임상가의 의해 용이하게 결정될 수 있고, 필요에 따라, 예를 들어, 치료에 대한 대상체의

반응을 변형하는 데 필요한 만큼 변형될 수 있다. 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료된 숙주 및 특정한 투여 모드에 따라 달라진다. 투여 단위 형태는 일반적으로 약 1 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유한다.

[0256] 일부 구현예에서, 치료 투여량 제제는 숙주 체중의 약 0.0001 내지 100 mg/kg, 보다 일반적으로 0.01 내지 5 mg/kg 범위일 수 있다. 예를 들어, 투여량은 1 mg/kg 체중 또는 10 mg/kg 체중일 수 있거나 또는 1-10 mg/kg의 범위 이내일 수 있다. 예시적인 치료 레지멘은 2 주마다 1 회 또는 1 개월에 1 회 또는 3 내지 6개월마다 1 회 투여를 수반한다. 본 발명의 치료 개체는 일반적으로 여러 경우에 투여된다. 단일 투여량 사이의 간격은 매주, 매월 또는 매년일 수 있다. 간격은 또한 환자에서 치료 개체의 혈액 수준을 측정함으로써 나타낸 바와 같이 불규칙적일 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 치료 개체는 지속 방출 제형으로 투여될 수 있으며, 이 경우 덜 빈번한 투여가 요구된다. 투여량 및 빈도는 환자에서 폴리펩티드의 반감기에 따라 달라진다.

[0257] 전형적으로, 조성물은 액체 용액 또는 현탁액으로서 주사가 가능한 물질로 제조되며; 또한 주사 전에 액체 비히클의 용액, 또는 현탁액에 적합한 고체 형태가 제조될 수 있다. 본원의 약제학적 조성물은 고체(예를 들어, 동결 건조된) 조성물의 재구성 직후 또는 후에 정맥내 또는 피하 투여에 적합하다. 제제는 또한 상기 논의된 바와 같이 향상된 애썬먼트 효과를 위해 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 또는 공중합체와 같은 리포솜 또는 미세 입자에 유화되거나 또는 캡슐화될 수 있다. Langer, Science 249: 1527, 1990 및 Hanes, Advanced Drug Delivery Reviews 28: 97-119, 1997. 본 발명의 제제는 활성 성분의 지속 또는 박동 방출을 허용하는 방식으로 제형화될 수 있는 데포 주사 또는 이식물 제제의 형태로 투여될 수 있다. 약제학적 조성물은 일반적으로 멸균 상태이고, 실질적으로 등장성이며 미국 식품의약국의 모든 우수 의약품 제조 관리 기준(GMP) 규정을 완전히 준수하여 제형화된다.

[0258] 본원에 기재된 항체 및 항체 구조의 독성은 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 절차에 의해, 예를 들어, LD50(집단의 50%에 대한 치사량) 또는 LD100(집단의 100%에 대한 치사량)을 결정함으로써 결정될 수 있다. 독성 및 치료 효과 사이의 용량비는 치료 지수이다. 이러한 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 인간에서 사용하기에 독성이 아닌 투여량 범위를 공식화하는 데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 항체의 투여량은 바람직하게는 독성이 거의 없거나 또는 전혀 없는 유효량을 포함하는 순환 농도 범위 내에 있다. 투여량은 이용되는 투여 형태 및 활용되는 투여 경로에 따라 이러한 범위 내에서 달라질 수 있다. 정확한 제형, 투여 경로 및 투여량은 환자의 상태를 고려하여 개별 의사에 의해 선택될 수 있다.

[0259] 투여용 조성물은 통상적으로 약제학적으로 허용되는 담체, 바람직하게는 수성 담체에 용해된 항체 또는 다른 제제(예를 들어, 또 다른 용해제)를 포함할 것이다. 다양한 수성 담체, 예를 들어, 완충 염수 등이 사용될 수 있다. 이러한 용액은 멸균 상태이고 일반적으로 바람직하지 않은 물질이 없다. 이러한 조성물은 통상적으로 잘 알려진 멸균 기술에 의해 멸균될 수 있다. 조성물은 필요에 따라 pH 조정제 및 완충제, 독성 조정제 등과 같은 생리학적 조건에 접근하기 위한 약제학적으로 허용되는 보조 물질, 예를 들어, 나트륨 아세테이트, 나트륨 클로라이드, 칼륨 클로라이드, 칼슘 클로라이드, 나트륨 락테이트 등을 함유할 수 있다. 이러한 제형에서 활성제의 농도는 광범위하게 달라질 수 있고, 선택된 특정한 투여 모드 및 환자의 필요성에 따라 유체 부피, 점도, 체중 등에 기초하여 주로 선택될 것이다(예를 들어, Remington's Pharmaceutical Science (15th ed., 1980) 및 Goodman & Gillman, The Pharmacological Basis of Therapeutics (Hardman 등, eds., 1996)).

[0260] 또한 본 발명의 범위 내에 본 발명의 활성제 및 이의 제형, 및 사용 설명서를 포함하는 키트가 있다. 키트는 적어도 하나의 추가 시약, 예를 들어 화학요법 약물 등을 추가로 함유할 수 있다. 키트는 전형적으로 키트의 내용물의 의도된 용도를 나타내는 라벨을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "라벨"은 키트에 또는 키트와 함께 공급되거나, 또는 달리 키트를 동반하는 임의의 서면, 또는 기록된 물질을 포함한다.

[0261] 본 발명은 이제 충분히 설명되고 있으며, 다양한 변화 및 변형이 본 발명의 취지 또는 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다.

[0262] **실시예**

[0263] **실시예 1: 이중이량체 형성**

[0264] 이중이량체 형성을 비-환원 및 환원 SDS-PAGE 분석에 의해 분석하여 힌지 및 Fc 영역에 다양한 돌연변이, 뿐만 아니라 노-인-홀 돌연변이를 포함하는 본 발명의 구현예에 따른 항체가 성공적으로 발현되고 원하는 이중이량체 조합으로 조립될 수 있는지를 결정하였다. 이를 테스트하기 위해, 항체 작제물을 제조한 CHO 세포 배양물에서 발현하였다. 그런 다음 수확된 세포 배양액을 단백질 A 친화성 크로마토그래피를 통해 정제하여 생산된 상이한

항체 단편을 분석하였다. 그런 다음 단백질 A 용출 풀을 환원 및 비-환원 겔 상에서 분석하여 상이한 종을 시각화하였다.

[0265] 이들 분석의 결과는 도 2, 패널 A 및 B, 도 3, 패널 A 및 B, 및 도 24에 제시되어 있으며, 효과기 기능 침묵 돌연변이(F234A, L235A) 및 Fab 아암 교환-방지 돌연변이(S228P)가 또한 중쇄 서열에 존재하는 경우에도, 높-인-홀 돌연변이를 포함하는 항체 종에 대한 이중이량체 형성 백분율이 우수함을 입증한다. 도 25에 제공된 바와 같이, 정제된 CD19 작제물을 평가하여 고분자량(HMW) 및 저분자량(LMW) 종의 백분율, 뿐만 아니라 단량체의 백분율을 분석하였다.

[0266] **실시예 2: 생물층 간섭계(BLI)에 의한 Fc 감마 수용체 결합**

[0267] Fc 감마 수용체-IgG 상호작용을 Ni-NTA 바이오센서(ForteBio)를 사용하여 Octet 플랫폼에서 분석하였다. Ni-NTA 바이오센서는 팁에 사전 고정된 니켈(Ni²⁺)로 하전된 QIAGEN의 Tris-NTA를 갖는다. Ni-NTA는 제조할 단백질에 부착된 HIS-태그에 결합할 것이다. 이 포맷에서, Fc 감마 수용체 단백질을 리간드로서 바이오센서에 로딩한 후, IgG와 회합시킨다. 본 발명의 구현에 따른 항체를 조사하여 그들의 Fc 영역과 바이오센서 상에 고정된 Fc 감마 수용체 단백질 사이의 상호작용 정도를 분석하였다.

[0268] 여기서, Fc 감마 수용체는 인간 Fc 감마 수용체 I/CD64(Acro Biosystems)였다. 테스트된 항체 농도는 100 nM에서 1.6 nM까지 2x 연속 희석을 포함하였다. 이들 연구의 결과는 도 4, 패널 A-D, 도 5, 패널 A-E, 도 6, 패널 A-D, 도 7, 패널 A-E, 및 도 26, 패널 A-D에 제시되어 있으며, 높-인-홀 돌연변이 및 Fab 아암 교환 돌연변이가 또한 Fc 영역에 존재하는 경우에도, 인간 Fc 감마 R1에 침묵 Fc 수용체 항체의 결합이 상당히 억제됨을 입증한다.

[0269] 구체적으로, 도 4, 패널 A는 KiH 돌연변이 또는 침묵 돌연변이를 포함하지 않는 이중특이적 CD3 x BCMA (1가) IgG1 항체의 결과를 나타낸다. 데이터는 항체가 바이오센서 상에 고정된 Fc 감마 수용체와 상호작용함을 입증한다. 도 4, 패널 B는 패널 A에서 사용되지만, 이제 CH2 도메인에 침묵 돌연변이를 포함하는 동일한 이중특이적 항체의 결과를 나타낸다. 이들 결과는 항체와 바이오센서 상의 Fc 감마 수용체 사이의 상호작용이 침묵 돌연변이의 존재로 인해 상당히 감소됨을 입증한다. 도 4, 패널 C는 KiH 돌연변이를 포함하지만, 침묵 돌연변이를 포함하지 않는 이중특이적 CD3 x BCMA (1가) IgG1 항체의 결과를 나타낸다. 이들 데이터는 항체가 패널 A에서 항체로 관찰된 것과 매우 유사한 방식으로 바이오센서 상에 고정된 Fc 감마 수용체와 상호작용함을 입증한다. 도 4, 패널 D는 패널 C에서 사용되지만, 이제 CH2 도메인서 침묵 돌연변이를 포함하는 동일한 이중특이적 항체의 결과를 나타낸다. 이들 결과는 KiH 돌연변이가 포함되는 경우에도, 항체와 바이오센서 상의 Fc 감마 수용체의 상호작용이 침묵 돌연변이의 존재로 인해 상당히 감소됨을 입증한다.

[0270] 도 5, 패널 A는 KiH 돌연변이 또는 침묵 돌연변이를 포함하지 않지만, S228P 돌연변이를 포함하여 Fab 아암 교환을 방지하는 이중특이적 CD3 x BCMA (1가) IgG4 항체의 결과를 나타낸다. 데이터는 항체가 바이오센서 상에 고정된 Fc 감마 수용체와 상호작용함을 입증한다. 도 5, 패널 B는 패널 A에서 사용되지만, 이제 CH2 도메인에 침묵 돌연변이를 포함(F234A, L235A)하는 동일한 이중특이적 항체의 결과를 나타낸다. 이들 결과는 항체와 바이오센서 상의 Fc 감마 수용체의 상호작용이 S228P 돌연변이가 존재하는 경우에도, 침묵 돌연변이의 존재로 인해 상당히 감소됨을 입증한다. 도 5, 패널 C는 KiH 돌연변이 및 S228P 돌연변이를 포함하지만, 침묵 돌연변이를 포함하지 않는 이중특이적 CD3 x BCMA (1가) IgG4 항체의 결과를 나타낸다. 이들 데이터는 항체가 패널 A에서 항체로 관찰된 것과 매우 유사한 방식으로 바이오센서 상에 고정된 Fc 감마 수용체와 상호작용함을 입증한다. 도 5, 패널 D는 패널 C에서 사용되지만, 이제 S228P 및 KiH 돌연변이에 더하여, CH2 도메인에 침묵 돌연변이를 포함(F234A, L235A)하는 동일한 이중특이적 항체의 결과를 나타낸다. 이들 결과는 S228P 및 KiH 돌연변이가 포함되는 경우에도, 항체와 바이오센서 상의 Fc 감마 수용체 사이의 상호작용이 침묵 돌연변이의 존재로 인해 상당히 감소됨을 입증한다. 패널 E는 S228P 돌연변이, 침묵 돌연변이 F234A 및 L235A, 뿐만 아니라 CH3 도메인에 KiH 돌연변이를 포함하는 이중특이적 CD3 x BCMA (2가) IgG4 항체의 결과를 나타낸다. 이들 데이터는 S228P 및 KiH 돌연변이가 존재하는 경우에도, 이 항체와 바이오센서 상에 고정된 Fc 감마 수용체 사이의 상호작용이 상당히 감소됨을 입증한다.

[0271] 도 6, 패널 A는 KiH 돌연변이 또는 침묵 돌연변이를 포함하지 않는 이중특이적 CD3 x PSMA (1가) IgG1 항체의 결과를 나타낸다. 데이터는 항체가 바이오센서 상에 고정된 Fc 감마 수용체와 상호작용함을 입증한다. 도 6, 패널 B는 패널 A에서 사용되지만, 이제 CH2 도메인에 침묵 돌연변이를 포함하는 동일한 이중특이적 항체의 결과를 나타낸다. 이들 결과는 항체와 바이오센서 상의 Fc 감마 수용체 사이의 상호작용이 침묵 돌연변이의 존재로 인해 상당히 감소됨을 입증한다. 도 6, 패널 C는 KiH 돌연변이를 포함하지만, 침묵 돌연변이를 포함하지 않는 이

중특이적 CD3 x PSMA (1가) IgG1 항체의 결과를 나타낸다. 이들 데이터는 항체가 패널 A에서 항체로 관찰된 것과 매우 유사한 방식으로 바이오센서 상에 고정된 Fc 감마 수용체와 상호작용함을 입증한다. 도 6, 패널 D는 패널 C에서 사용되지만, 이제 CH2 도메인에 침묵 돌연변이를 포함하는 동일한 이중특이적 항체의 결과를 나타낸다. 이들 결과는 KiH 돌연변이가 포함되는 경우에도, 항체와 바이오센서 상의 Fc 감마 수용체의 상호작용이 침묵 돌연변이의 존재로 인해 상당히 감소됨을 입증한다.

[0272] 도 7, 패널 A는 KiH 돌연변이 또는 침묵 돌연변이를 포함하지 않지만, S228P 돌연변이를 포함하여 Fab 아암 교환을 방지하는 이중특이적 CD3 x PSMA (1가) IgG4 항체의 결과를 나타낸다. 데이터는 항체가 바이오센서 상에 고정된 Fc 감마 수용체와 상호작용함을 입증한다. 도 7, 패널 B는 패널 A에서 사용되지만, 이제 CH2 도메인에 침묵 돌연변이를 포함(F234A, L235A)하는 동일한 이중특이적 항체의 결과를 나타낸다. 이들 결과는 S228P 돌연변이가 존재하는 경우에도, 항체와 바이오센서 상의 Fc 감마 수용체의 상호작용이 침묵 돌연변이의 존재로 인해 상당히 감소됨을 입증한다. 도 7, 패널 C는 KiH 돌연변이 및 S228P 돌연변이를 포함하지만, 침묵 돌연변이를 포함하지 않는 이중특이적 CD3 x PSMA (1가) IgG4 항체의 결과를 나타낸다. 이들 데이터는 항체가 패널 A에서 항체로 관찰된 것과 매우 유사한 방식으로 바이오센서 상에 고정된 Fc 감마 수용체와 상호작용함을 입증한다. 도 7, 패널 D는 패널 C에서 사용되지만, 이제 S228P 및 KiH 돌연변이에 더하여, CH2 도메인에 침묵 돌연변이를 포함(F234A, L235A)하는 동일한 이중특이적 항체의 결과를 나타낸다. 이들 결과는 S228P 및 KiH 돌연변이가 포함되는 경우에도, 항체와 바이오센서 상의 Fc 감마 수용체 사이의 상호작용이 침묵 돌연변이의 존재로 인해 상당히 감소됨을 입증한다. 패널 E는 S228P 돌연변이, 침묵 돌연변이 F234A 및 L235A, 뿐만 아니라 CH3 도메인에 KiH 돌연변이를 포함하는 이중특이적 CD3 x PSMA (2가) IgG4 항체의 결과를 나타낸다. 이들 데이터는 S228P 및 KiH 돌연변이가 존재하는 경우에도, 항체와 바이오센서 상에 고정된 Fc 감마 수용체 사이의 상호작용이 상당히 감소되었음을 입증한다.

[0273] 도 26, 패널 A는 KiH 돌연변이 또는 침묵 돌연변이를 포함하지 않지만, S228P 돌연변이를 포함하여 Fab 아암 교환을 방지하는 이중특이적 CD3 x CD19 (1가) IgG4 항체의 결과를 나타낸다. 데이터는 항체가 바이오센서 상에 고정된 Fc 감마 수용체와 상호작용함을 입증한다. 도 26, 패널 B는 패널 A에서 사용되지만, 이제 CH2 도메인에 침묵 돌연변이를 포함(F234A, L235A)하는 동일한 이중특이적 항체의 결과를 나타낸다. 이들 결과는 S228P 돌연변이가 존재하는 경우에도, 항체와 바이오센서 상의 Fc 감마 수용체의 상호작용이 침묵 돌연변이의 존재로 인해 상당히 감소됨을 입증한다. 도 26, 패널 C는 KiH 돌연변이 및 S228P 돌연변이를 포함하지만, 침묵 돌연변이를 포함하지 않는 이중특이적 CD3 x CD19 (1가) IgG4 항체의 결과를 나타낸다. 이들 데이터는 항체가 패널 A에서 항체로 관찰된 것과 매우 유사한 방식으로 바이오센서 상에 고정된 Fc 감마 수용체와 상호작용함을 입증한다. 도 26, 패널 D는 패널 C에서 사용되지만, 이제 S228P 및 KiH 돌연변이에 더하여, CH2 도메인에 침묵 돌연변이를 포함(F234A, L235A)하는 동일한 이중특이적 항체의 결과를 나타낸다. 이들 결과는 S228P 및 KiH 돌연변이가 포함되는 경우에도, 항체와 바이오센서 상의 Fc 감마 수용체 사이의 상호작용이 침묵 돌연변이의 존재로 인해 상당히 감소됨을 입증한다.

[0274] 종합하면, 도 4, 5, 6, 7, 및 26에 제공된 데이터는 이중특이적 항체의 VH 영역 서열이 본원에 기재된 IgG4 Fc 돌연변이의 기능적 특성에 영향을 미치지 않음을 입증한다. 이와 같이, 본원에 기재된 IgG4 Fc 변형(S228P; F234A, L235A; T366W, T366S, L368A, 및 Y407V)은 감소된 Fab 아암 교환(S228P), 감소된 효과기 기능 활성(F234A, L235A), 및 적절한 이중이량체화(T366W; T366S, L368A, 및 Y407V)를 달성하기 위해 상이한 VH 서열(즉, 상이한 결합 표적)을 갖는 항체에서 구현될 수 있다.

[0275] **실시예 3: 항-PSMA UniAbs™에 의한 PSMA 양성 및 음성 세포에 대한 결합의 유세포 분석 분석법**

[0276] PSMA-양성 세포에 대한 결합을 LNCaP 세포주(ATCC: CRL-1740), 22Rv1 세포주(ATCC CRL-2505), 인간 PSMA를 발현하도록 안정하게 형질감염된 PC3 세포주(ATCC CRL-1435), 또는 DU-145 세포주(ATCC HTB-81)를 사용하여 유세포 분석(Guava easyCyte 8HT, EMD Millipore)에 의해 평가하였다. 간단히 말해서, 50,000 개의 표적 세포를 정제된 UniAbs™의 희석 시리즈로 4°C에서 30 분 동안 염색하였다. 배양 후, 세포를 유세포 분석 완충액(1X PBS, 1% BSA, 0.1% Na₃)으로 2 회 세척하고 R-피코에리트린(PE)에 접합된 염소 F(ab')₂ 항-인간 IgG(Southern Biotech, cat. #2042-09)로 염색하여 세포-결합된 항체를 검출하였다. 4°C에서 20 분 배양 후, 세포를 유세포 분석 완충액으로 2 회 세척하고 유세포 분석에 의해 평균 형광 강도(MFI)를 측정하였다. 2차 항체 단독으로 염색된 세포의 MFI를 배경 신호의 결정에 사용하고 각 항체의 결합을 배경 대비 배수로 변환하였다. 시노몰구스 PSMA 양성 세포에 대한 결합을 다음 변형에 따라 동일한 프로토콜을 사용하여 결정하였다: 표적 세포는 시노몰구스 PSMA의 세포의 도메인을 발현하도록 일시적으로 형질감염된 Freestyle 293-F 세포(ThermoFisher R79007)

로부터 유래하였다. 일부 실험에서 GraphPad Prism 7을 사용하여 EC50 값을 계산하였다.

[0277] 표 8은 본원에 기재된 항-PSMA 중쇄 항체(HCAb)의 표적 결합 활성을 요약한다. 칼럼 1은 HCAb의 클론 ID를 나타낸다. 칼럼 2는 배경 MFI 신호 대비 배수로서 측정된 LNCaP 세포에 대한 결합을 나타낸다.

[0278] 표 8: PSMA-발현 세포주에 대한 결합

칼럼 1: 클론 ID	칼럼 2: LNCaP
325920	282
346181	264
346165	243
346172	216
326109	25
325867	210
325742	200
325748	193
325940	169
325836	163
326027	138
326087	129
326084	125
326028	117
345497	112
326029	109
345461	102
345493	101
345436	87
345443	84
345490	80
345482	80
345485	71
345463	68
325932	64
345505	59
345508	55
345480	47
326116	38
345509	37
345444	23
345421	22
345447	14
345510	13
345438	13

[0279]

[0280] 도 8, 패널 A 및 B에 제시된 바와 같이, 시노물구스 PSMA에 대한 결합의 차이는 HCAb 346181 및 345497에 의해 인식된 인간 PSMA 에피토프의 차이를 지지한다.

[0281] 실시예 4: 이중 파라토프 및 2가 항-PSMA 항체의 조성

[0282] 표 9에 제시된 바와 같이, 항-PSMA 클론 ID 350123은 브리징 서열 GGGGSGGGGS (서열번호: 71)가 있는 클론 ID 345497 서열에 연결된 클론 ID 346181 서열로 구성된다. 클론 ID 350122는 동일한 링커 서열에 의해 결합된 클론 ID 346181의 2 개의 반복부로 구성된다. 클론 ID 350123은 PSMA 상의 상이한 에피토프를 인식하는 2 개의 항-PSMA 도메인으로 구성되기 때문에 이중 파라토프이다. 클론 ID 350122는 동일한 항-PSMA 도메인이 탠덤으로 구성되기 때문에 2가이지만 이중 파라토프는 아니다. 다양한 3쇄 항체-유사 분자(TAC)의 개략도가 도 1, 패널 A-C에 도시되어 있다.

[0283] 표 9: 이중 파라토프 및 2가 항-PSMA 항체의 아미노산 서열의 설명

클론 ID	서열 1	링커 서열	서열 2
350123	346181	GGGSGGGGS (서열번호: 71)	345497
350122	346181	GGGSGGGGS (서열번호: 71)	346181

[0284]

[0285] 실시예 5: T-세포 경로변경을 통한 PSMA 양성 전립선 종양 세포의 다중특이적 항체 매개된 사멸

[0286] 휴지 T-세포를 사용한 검정

[0287] 표적 세포를 96-웰 플레이트에 웰 당 15,000 개 세포로 시딩하고 37°C에서 밤새 성장시켰다. 배양 후, 증가하는 양의 다중특이적 항체를 10:1의 효과기 대 표적 세포 비로 휴지 인간 T-세포와 함께 첨가하고 37°C에서 추가 48 또는 72 시간 동안 배양하였다(LNCaP, MDA-PCa-2b 및 PC3-PSMA 세포를 사용한 검정의 경우 48 시간 및 22Rv1 세포를 사용한 검정의 경우 72 시간). 세포 증식 시약 WST-1(Sigma 카탈로그 번호: 11644807001) 또는 유세포 분석을 사용하여 세포 사멸을 측정하였다. 일부 실험에서, 각 상정액의 작은 샘플을 배양 후 그러나 표적 세포 생존력 분석 전에 수집하고 사이토카인 생성 분석을 위해 저장하였다. 세포 생존력을 WST-1 시약으로 분석할 때, 시약 스톱을 각 웰에 1:10 희석으로 첨가하고 37°C에서 90 분 동안 배양하였다. 그런 다음 흡광도를 450 nm(참조 690 nm)에서 측정하고, 퍼센트 특이적 용해를 계산하였다.

[0288] 표적 세포 생존력을 유세포 분석에 의해 분석한 경우, 막 염료 DiR(ThermoFisher D12731)로 검정을 개시하기 전에 표적 세포를 표지하였다. T-세포 및 항체와 함께 배양 후, 상정액을 사이토카인 분석을 위해 저장하거나 또는 폐기하였다. 그런 다음 웰을 1 회 세척하여 죽은 종양 세포 및 T-세포를 수집하고, 이를 유세포 분석 플레이트로 옮겼다. 나머지 부착된 종양 세포를 트립신 처리한 다음 유세포 분석 플레이트의 상응하는 웰에 첨가하였다. Annexin-V 시약을 사용하여 죽은 세포를 염색하고 유세포 분석을 수행하여(BD FACSCelesta) DiR 염색에 의해 게이팅된 각 샘플에서 죽은 종양 세포의 퍼센트를 정량화하였다. 미처리된 표적 세포를 함유하는 웰을 사용하여 자발적인 세포 사멸에 대해 정규화하였다. 일부 실험에서, PSMAxCD3 다중특이적 분자에서와 동일한 CD3-표적화 아암으로 구성되지만, 종양-표적화 아암을 HIV 단백질 gp120에 특이적인 VH로 대체한 음성 대조군 항체를 사용하였다.

[0289] 도 9는 자극되지 않은 T-세포를 사용한 PSMA 양성 세포의 T-세포 매개 용해를 나타낸다. 자극되지 않은 인간 T-세포를 PSMA-발현 세포(LNCaP) 및 상이한 농도의 다중특이적 항체와 함께 배양하였다. 이중 파라토프 항-PSMAxCD3 항체(350123xCD3)는 단일 파라토프 PSMAxCD3 항체(346181xCD3)를 능가하였다.

[0290] 사전 활성화된 T-세포를 사용한 검정

[0291] 인간 pan T-세포를 플레이트-결합된 OKT3 및 IL-2로 3 일 동안 사전 활성화시킨 후, 신선한 IL-2에서 추가 1 일 배양하였다. 표적 세포를 트립신 처리하고, Calcein-AM(ThermoFisher C3100MP)으로 로딩하고, 활성화된 T-세포와 20:1의 E:T 비로 혼합하고, 96-웰 플레이트의 웰에 첨가하였다. 상이한 다중특이적 항체의 희석 시리즈를 첨가한 후, 37°C에서 4 시간 동안 배양하였다. 그런 다음 상정액을 검정색 96-웰 플레이트로 옮기고 480 nm/520 nm ex/em에서 흡광도를 측정하여 칼세인의 방출을 정량화하였다. T-세포 없이 배양된 표적 세포를 사용하여 온전한 종양 세포의 자발적인 칼세인 방출에 대해 정규화하였다. 표적 세포를 함유하는 대조군 웰에 2% Triton-X를 첨가하면 최대 세포 용해에 상응하는 칼세인 신호를 계산할 수 있다. 이 값을 사용하여, 각 실험 웰을 최대 세포 용해의 퍼센트로 기록하였다. GraphPad prism 7을 사용하여 데이터 분석을 수행하였다.

[0292] 도 10은 사전 활성화된 T-세포를 사용한 PSMA 양성 세포의 T-세포 매개 용해를 나타낸다. 사전 활성화된 인간 T-세포를 인간 PSMA-발현 세포(LNCaP) 및 상이한 농도의 다중특이적 항체와 함께 배양하였다. 종양 세포 사멸을 칼세인 방출에 의해 측정하고 T-세포의 부재 하에 종양 세포의 자발적인 방출에 대해 정규화하였다. 이중 파라토프 항-PSMAxCD3 항체(350123xCD3)는 2 개의 단일 파라토프 PSMAxCD3 항체를 능가하였다.

[0293] 도 11은 다중특이적 항체가 PSMA-음성 세포를 용해하지 않음을 나타낸다. 사전 활성화된 인간 T-세포를 PSMA-음성 전립선암 세포(DU145) 및 상이한 농도의 다중특이적 항체와 함께 배양하였다. 이러한 세포의 용해는 테스트된 임의의 항체에 의해 발생하지 않았다.

[0294] 도 12는 PSMA 양성 및 음성 세포에 대한 PSMAxCD3 다중특이적 항체의 결합을 나타낸다. 다중특이적 항-PSMA x 항-CD3 항체는 PSMA 양성 전립선 종양 세포(22Rv1)에 대한 결합을 나타내지만, PSMA 음성 전립선 종양 세포

(DU145)에 대한 결합은 나타내지 않는다. 이중 파라토프 분자(350123)는 가장 강한 표적 세포 결합을 나타내었다.

[0295] 도 13은 PSMA 양성 세포의 T-세포 매개 용해를 도시한다. 도 13의 데이터는 2 개의 상이한 에피토프를 통한 PSMA에 대한 결합이 항체의 2가지만 단일특이적 버전과 비교하여 증가된 세포 사멸을 초래함을 입증한다.

[0296] **실시예 6: 단일 파라토프 PSMAxCD3 이중특이적 항체는 이중 파라토프 PSMAxCD3 다중특이적 항체보다 적은 사이토카인 생성을 유도한다**

[0297] 사이토카인 생성을 휴지 T-세포를 사용한 종양 세포독성 검정에서 분석하였다. 이러한 검정의 설계는 다른 곳에서 상세히 기재되어 있다. 검정의 완료 시(22Rv1 세포를 사용한 검정의 경우 72 시간 배양 후, 모든 다른 세포 주의 경우 48 시간) 상청액을 수집하였다. IL-2(Biolegend 431804) 및 IFN γ (Biolegend 430104)의 검출을 위해 제조업체의 프로토콜에 따라 ELISA 키트를 사용하였다. 실험 상청액을 사이토카인의 수준이 각 키트와 함께 공급된 표준 곡선의 선형 부분 내에 속하도록 ELISA에서 분석 전에 희석시켰다. 일부 경우에, 사이토카인은 실험 웰에서 검출되지 않을 수 있고, 값은 검정에 대한 정량화의 하한치 이하로 보고되었다.

[0298] 도 14(패널 A, B, 및 C)는 PSMA 양성 세포의 T-세포 매개 용해 및 사이토카인 생성과의 비교를 나타낸다. 다중 특이적 PSMAxCD3 항체는 PSMA 양성 전립선암 세포주 LNCaP의 T-세포 매개 용해를 유도한다. 이중 파라토프 분자 (350123)는 단일 파라토프 분자(346181)와 비교하여 더 강력한 종양 세포 사멸을 자극하였지만, 또한 도 14, 패널 B 및 C에 의해 예시된 바와 같이, 더 높은 수준의 사이토카인 인터페론 감마(IFN γ) 및 인터류킨 2(IL-2)의 생성을 유발하였다.

[0299] 표 10은 4 개의 PSMA 양성 전립선 종양 세포주에 대한 T-세포 매개 용해 및 사이토카인 생성을 나타낸다. PSMAxCD3 다중특이적 항체를 자극되지 않은 T-세포 및 4 개의 PSMA 양성 종양 세포주의 패널에 대한 항체의 용량 시리즈를 사용하여 시험관내 종양 세포 세포독성 검정에서 테스트하였다. 72 시간(22Rv1) 또는 48 시간(MDA-PCa-2b, LNCAP, PC3-PSMA) 후, 종양 세포 사멸의 퍼센트를 계산하고 EC50 뿐만 아니라 달성된 가장 높은 퍼센트 사멸을 기록하였다. 이러한 실험 웰로부터 상청액을 수집하고 사이토카인 인터페론-감마(IFN γ) 또는 인터류킨-2(IL-2)에 대해 ELISA에 의해 분석하였다. 단일 파라토프 분자(346181)는 이중 파라토프 분자와 비교하여 테스트된 모든 4 개의 세포주에 대한 종양 세포독성의 대략적으로 동등한 수준을 유도하였지만, 사이토카인 생성에 대한 EC50이 더 높고 대부분의 경우 더 낮은 수준의 최대 사이토카인 생성을 자극하였다.

[0300] 표 10: 4 개의 PSMA 양성 전립선 종양 세포주에 대한 T-세포 매개 용해 및 사이토카인 생성.

세포주	항체	세포 결합 EC50 (nM)	최대 세포독성 (% 용해)	사멸 EC50 (nM)	최대 IFN γ (pg/mL)	IFN γ EC50 (nM)	최대 IL-2 (pg/ml)	IL-2 EC50 (nM)
22Rv1	346181xCD3	58	45	52.8	21,150	173.8	≤LLOQ	NA
	350123xCD3	3	53	0.42	73,031	380.2	≤LLOQ	NA
MDA-PCa-2b	346181xCD3	28	26	23.6	14,309	116.5	524	38.5
	350123xCD3	2	29	0.41	12,026	0.90	1111	1.11
LNCAP	346181xCD3	17	79	14.6	32,237	63.0	183	575
	350123xCD3	2	75	0.84	60,397	3.29	1057	3.73
PC3-PSMA	346181xCD3	30	42	3.7	7,340	10.1	1569	4.1
	350123xCD3	6	51	0.40	10,136	1.01	3480	1.1

[0301]

[0302] **실시예 7: PSMAxCD3 다중특이적 항체는 T-세포 증식을 유도한다**

[0303] PSMA 양성 종양 세포를 96-웰 플레이트에 웰 당 25,000 개 세포로 시딩하고 37°C에서 밤새 성장시켰다. 휴지 PBMC(Miltenyi 130-096-535)로부터 단리된 인간 pan T-세포를 계통 추적 염료 CFSE로 제조업체의 설명서 (ThermoFisher C34554)에 따라 표지하였다. 그런 다음, 100,000 개의 표지된 pan T-세포를 종양 세포를 함유하는 웰에 첨가한 후, 항체의 희석 시리즈를 첨가하고, 37°C, 8% CO $_2$ 에서 배양하였다. 5 일 배양 후, 세포를 부드럽게 혼합하고 유세포 분석 플레이트로 옮겼다. 세포를 펠릿화하고, 상청액을 제거한 후, APC에 접합된 항-CD8(Biolegend 301049) 및 PE에 접합된 항-CD4(Biolegend 317410)로 얼음 위에서 20 분 동안 염색하였다. 그런 다음, 세포를 세척하고 분석용 유세포 분석 완충액(BD FACSCelesta)에 재현탁하였다. 세포를 전방 및 측면 산란, 및 CD4 또는 CD8 발현에 대해 게이팅하였다. CD4 또는 CD8 양성 염색 및 낮거나 또는 음성인 CFSE 신호에 의해 나타난 바와 같이, 증식된 T-세포의 퍼센트를 전체 T-세포 집단, 뿐만 아니라 CD4 및 CD8 하위세트에 대해

계산하였다. 유세포 분석 데이터를 FlowJo를 사용하여 분석하고 GraphPad Prism 7에서 플롯팅하였다.

[0304] 도 15(패널 A, B, C, 및 D)는 PSMAxCD3 다중특이적 항체가 PSMA 양성 종양 세포의 존재 하에 T-세포 증식을 자극하고, 단일 파라토프 PSMA 이중특이적 항체가 CD3 T-세포를 우선적으로 활성화시킴을 나타낸다. 다중특이적 항체를 PSMA 발현 종양 세포 및 계통 추적 염료 CFSE로 표지된 T-세포와 함께 배양하였다. 5 일 배양 후, T-세포 증식 및 증식된 T-세포의 조성(CD8+ 대 CD4+)을 유세포 분석에 의해 분석하였다. 패널 A 및 B는 총 T-세포 증식을 나타내는 반면, 패널 C 및 D는 증식된 웰에서 CD8+ 대 CD4+ T-세포의 비를 나타낸다. 파선 수평선은 자극되지 않은 T-세포의 CD8:CD4 비를 나타내고 대략 1:2이다(실제 값 = 0.64). 단일 파라토프 PSMAxCD3 이중특이적 항체(346181)는 CD8 T-세포를 우선적으로 활성화시키는 반면(대략 2:1의 확장 후 CD8:CD4 비) 이중 파라토프 PSMAxCD3 다중특이적 항체(350123)는 CD8+ T-세포를 덜 우선적으로 활성화시킨다(약 1:1의 CD8:CD4 비).

[0305] **실시예 8: 다중특이적 항체는 이중이식 모델에서 전립선 종양 성장의 억제를 유발한다**

[0306] 5-6 주령 수컷 면역 결핍 CIEA-NOG 마우스(Taconic)의 우측 하부 옆구리에 1 천만개의 22Rv1 세포를 피하로 이식한 후, 종양 이식 다음 날 꼬리 정맥 주사를 통해 추가 1 천 만개의 인간 PBMC를 이식하였다. 동물은 1, 5, 9 및 13 일에 종양 이식 후 1 일에 시작하여 꼬리 정맥 주사에 의해 100 µg의 다중특이적 항체 또는 비히클로 처리 받았다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 정량화하고 25 일 동안 기록하였다.

[0307] 도 16은 22Rv1 종양 이중이식 모델의 결과를 나타낸다. 이중 파라토프 PSMAxCD3 분자(350123)는 종양 이중이식 모델에서 22Rv1 종양 성장의 억제를 나타내었다. 3 마리의 마우스를 각 처리 그룹에 대해 테스트하고, 각 동물에 대한 종양 부피의 변화를 세제곱 밀리미터로 플롯팅하였다. 동물은 종양 이식 후 1 일에 PBMC를 받았고 1, 5, 9, 및 13 일에 항체로 처리되었다. 다중특이적 항체로 처리된 3 마리의 동물 중 2 마리는 종양 진행의 지연을 나타내었다.

[0308] **실시예 9: T-세포 활성화 분석**

[0309] CD69는 자극 시 상향조절되어, T-세포 활성화의 지시자로서 역할을 하는 T-세포 상의 세포 표면 마커이다. 이 실험에서, CD69 활성화를 다음 3 가지 상이한 조건 하에 평가하였다: 1) BCMA 코팅이 없는 총 말초 혈액 단핵 세포(PBMC); 2) BCMA 코팅이 있는 Pan T-세포; 및 3) BCMA 코팅이 없는 Pan T-세포. PBMC를 Ficol1(1.077 g/ml 밀도)을 사용하여 버피 코트로부터 단리하고 동결보존된 PBMC를 해동시키고 37°C에서 10% FBS가 보충된 RPMI1640에서 2×10^6 개 세포/mL로 24 시간 동안 휴지시켰다. 2 일차에, pan T 세포를 Miltenyi 음성 선택 키트를 사용하여 휴지된 PBMC로부터 단리하였고, 단리된 세포를 2번째 및 3번째 검정 조건에서 사용하였다. 첫번째 검정 조건의 경우, PBMC를 계수하고 검정 플레이트에 플레이팅하였다.

[0310] 항원 코팅 조건 하에 평가된 세포의 경우, 96-웰 플레이트를 1 µg/mL 농도의 재조합 BCMA 단백질(Human BCMA Protein, Fc Tag, Acro Biosystems, 카탈로그 번호 - BC7-H5254), 1 µg/mL 농도의 재조합 PSMA 단백질(Recombinant Human PSMA/FOLH1 Protein, RND systems, 카탈로그 번호 - 4234-ZN-0101), 또는 10 µg/mL 농도의 재조합 CD19 단백질(Human CD19 Protein, His Tag, Acro Biosystems, 카탈로그 번호 - CD9-H52H2)로 코팅하였다. 이중특이적 항체를 3-배 희석으로 12-점 용량 곡선을 사용하여 분석하였으며, 최고 용량은 300 nM이다. 이중특이적 항체 및 T-세포를 10% FBS가 보충된 RPMI1640에 재현탁하고 18 시간 동안 인큐베이션하였다. Pan T-세포는 효과기 세포였으며 100K 개 세포/웰로 플레이팅하였다.

[0311] 항원 코팅 조건 없이 평가된 세포의 경우, 이중특이적 항체를 3-배 희석으로 12-점 용량 곡선을 사용하여 세포와 함께 인큐베이션하였다. 300 nM의 이중특이적 항체는 이 검정에서 테스트된 최고 농도였다. 샘플을 37°C에서 10% FBS가 보충된 RPMI1640에서 18 시간 동안 인큐베이션하였다. PBMC로부터 단리된 Pan T-세포는 100K 개 세포/웰로 플레이팅된 효과기 세포였다.

[0312] 모든 실험적 조건을 위해, 세포를 세척하고 세포 표면 T-세포 항체로 표지하였다. 다음 항체를 사용하여 (1) CD4 양성 T-세포(FITC 항-인간 CD4 항체), (2) CD8 양성 T-세포(PE 항-인간 CD8a 항체), (3) CD69 활성화(Alexa Fluor 647 항-인간 CD69 항체)(Biolegend)를 표지하였다. 그런 다음 세포를 적절한 주형을 사용하여 BD Celesta 상에서 분석하여 CD69 활성화를 측정하였다.

[0313] T-세포 활성화 연구의 결과는 하기 도면에 제시되어 있다: 도 17-18, 도 27, 패널 A-B(BCMA 항원 코팅 없음, PBMC 사용); 도 30, 패널 A-B(PSMA 코팅 없음); 및 도 33, 패널 A-B(CD19 코팅 없음).

[0314] 도 17은 범례에 제시된 이중특이적 항체 작제물에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD4+CD69+ T-세포를 나타내는 그래프이다. 일반적으로, IgG1 Fc 서열을 함유하는 이중특이적 항체는 더 낮은 농도의 이중특이적 항

체에서 CD4+ T-세포 활성화를 나타내었다. IgG4 Fc 서열을 함유하는 이중특이적 항체는 더 높은 농도의 이중특이적 항체에서 CD4+ T-세포 활성화를 나타내었다. 특히, PAA 및 KiH 돌연변이를 함유하는 IgG4 Fc 이중특이적 항체에 의해 달성된 CD4+ T-세포 활성화는 낮았으며, 이는 PAA 및 KiH 돌연변이의 도입이 이들 이중특이적 항체에 의한 T-세포의 BCMA 독립적 활성화를 감소시킴을 입증한다.

[0315] 도 18은 범례에 제시된 이중특이적 항체 작제물에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD8+CD69+ T-세포를 나타내는 그래프이다. CD4+ T-세포에 대한 경우와 같이, IgG1 Fc 서열을 함유하는 이중특이적 항체는 더 낮은 농도의 이중특이적 항체에서 CD8+ T-세포 활성화를 나타내었다. IgG4 Fc 서열을 함유하는 이중특이적 항체는 더 높은 농도의 이중특이적 항체에서 CD8+ T-세포 활성화를 나타내었다. 특히, PAA 및 KiH 돌연변이를 함유하는 IgG4 Fc 이중특이적 항체에 의해 달성된 CD8+ T-세포 활성화는 낮았으며, 이는 PAA 및 KiH 돌연변이의 도입이 이들 이중특이적 항체에 의한 T-세포의 BCMA 독립적 활성화를 감소시킴을 입증한다.

[0316] 도 27, 패널 A는 범례에 제시된 이중특이적 항체 작제물에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD4+CD69+ T-세포를 나타내는 그래프이다. PAA 및 KiH 돌연변이를 함유하는 IgG4 Fc 이중특이적 항체에 의해 달성된 CD4+ T-세포 활성화는 음성 대조군(gp120, CD3(F2B))과 유사하였으며, 이는 PAA 및 KiH 돌연변이의 도입이 이들 이중특이적 항체에 의한 T-세포의 BCMA-의존적 활성화를 감소시킴을 입증한다. 도 27, 패널 B는 범례에 제시된 이중특이적 항체 작제물에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD8+CD69+ T-세포를 나타내는 그래프이다. CD4+ T-세포에 대한 경우와 같이, PAA 및 KiH 돌연변이를 함유하는 IgG4 Fc 이중특이적 항체에 의해 달성된 CD8+ T-세포 활성화는 음성 대조군과 유사하였으며, 이는 PAA 및 KiH 돌연변이의 도입이 이들 이중특이적 항체에 의한 T-세포의 BCMA-활성을 감소시킴을 입증한다.

[0317] 도 30, 패널 A는 범례에 제시된 이중특이적 항체 작제물에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD4+CD69+ T-세포를 나타내는 그래프이다. PAA 및 KiH 돌연변이를 함유하는 IgG4 Fc 이중특이적 항체에 의해 달성된 CD4+ T-세포 활성화는 음성 대조군(gp120, CD3 (F2B))과 유사하였으며, 이는 PAA 및 KiH 돌연변이의 도입이 이들 이중특이적 항체에 의한 T-세포의 PSMA-독립적 활성화를 감소시킴을 입증한다. 도 30, 패널 B는 범례에 제시된 이중특이적 항체 작제물에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD8+CD69+ T-세포를 나타내는 그래프이다. CD4+ T-세포에 대한 경우와 같이, PAA 및 KiH 돌연변이를 함유하는 IgG4 Fc 이중특이적 항체에 의해 달성된 CD8+ T-세포 활성화는 음성 대조군과 유사하였으며, 이는 PAA 및 KiH 돌연변이의 도입이 이들 이중특이적 항체에 의한 T-세포의 PSMA-독립적 활성화를 감소시킴을 입증한다.

[0318] 도 33, 패널 A는 범례에 제시된 이중특이적 항체 작제물에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD4+CD69+ T-세포를 나타내는 그래프이다. PAA 및 KiH 돌연변이를 함유하는 IgG4 Fc 이중특이적 항체에 의해 달성된 CD4+ T-세포 활성화는 PAA 및 KiH 돌연변이를 함유하지 않는 다른 항체 작제물에서 관찰된 것보다 훨씬 더 낮았으며, 이는 PAA 및 KiH 돌연변이의 도입이 이들 이중특이적 항체에 의한 T-세포의 CD19-독립적 활성화를 감소시킴을 입증한다. 도 33, 패널 B는 범례에 제시된 이중특이적 항체 작제물에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD8+CD69+ T-세포를 나타내는 그래프이다. CD4+ T-세포에 대한 경우와 같이, PAA 및 KiH 돌연변이를 함유하는 IgG4 Fc 이중특이적 항체에 의해 달성된 CD8+ T-세포 활성화는 PAA 및 KiH 돌연변이를 함유하지 않는 다른 항체 작제물에서 관찰된 것보다 훨씬 더 낮았으며, 이는 PAA 및 KiH 돌연변이의 도입이 이들 이중특이적 항체에 의한 T-세포의 CD19-독립적 활성화를 감소시킴을 입증한다.

[0319] 휴지 PBMC로부터 단리된 pan T-세포를 사용한 항원 코팅이 있는 CD8+ T-세포 활성화의 결과는 도 19, 도 28, 패널 B, 도 31, 패널 B, 및 도 34, 패널 B에 제공된다. 휴지 PBMC로부터 단리된 pan T-세포를 사용한 항원 코팅이 있는 CD4+ T-세포 활성화의 결과는 도 28, 패널 A, 도 31, 패널 A, 및 도 34, 패널 A에 제공된다. BCMA 및 PSMA에 대한 항원 코팅 농도는 1 µg/mL였던 반면, CD19에 대한 항원 코팅 농도는 10 µg/mL였다.

[0320] 도 19는 범례에 제시된 이중특이적 항체 작제물에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD8+CD69+ T-세포를 나타내는 그래프이다. BCMA 코팅이 없는 실험의 경우와 달리, 모든 이중특이적 항체는 항원 코팅된 세포에 대해 유사한 농도의 이중특이적 항체에서 CD8+ T-세포 활성화를 나타내었다. 특히, CD8+ T-세포 활성화는 PAA 및 KiH 돌연변이를 함유하는 IgG4 Fc 이중특이적 항체에 의해 달성되었으며, 이는 PAA 및 KiH 돌연변이의 도입이 이들 분자의 CD8+ T-세포 활성화 활성을 제거하지 않았음을 입증한다.

[0321] 도 28, 패널 B는 범례에 제시된 이중특이적 항체 작제물에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD8+CD69+ T-세포를 나타내는 그래프이다. BCMA 코팅이 없는 실험의 경우와 달리, 모든 이중특이적 항체는 항원 코팅된 세포에 대해 유사한 농도의 이중특이적 항체에서 CD8+ T-세포 활성화를 나타내었다. 특히, CD8+ T-세포 활성화는 PAA 및 KiH 돌연변이를 함유하는 IgG4 Fc 이중특이적 항체에 의해 달성되었으며, 이는 PAA 및 KiH 돌연변이의

도입이 이들 분자의 CD8+ T-세포 활성화 활성을 제거하지 않았음을 입증한다.

- [0322] 도 31, 패널 B는 범례에 제시된 이중특이적 항체 작제물에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD8+CD69+ T-세포를 나타내는 그래프이다. PSMA 코팅이 없는 실험의 경우와 달리, 모든 이중특이적 항체는 항원 코팅된 세포에 대해 유사한 농도의 이중특이적 항체에서 CD8+ T-세포 활성화를 나타내었다. 특히, CD8+ T-세포 활성화는 PAA 및 KiH 돌연변이를 함유하는 IgG4 Fc 이중특이적 항체에 의해 달성되었으며, 이는 PAA 및 KiH 돌연변이의 도입이 이들 분자의 CD8+ T-세포 활성화 활성을 제거하지 않았음을 입증한다.
- [0323] 도 34, 패널 B는 범례에 제시된 이중특이적 항체 작제물에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD8+CD69+ T-세포를 나타내는 그래프이다. CD19 코팅이 없는 실험의 경우와 달리, 모든 이중특이적 항체는 항원 코팅된 세포에 대해 유사한 농도의 이중특이적 항체에서 CD8+ T-세포 활성화를 나타내었다. 특히, CD8+ T-세포 활성화는 PAA 및 KiH 돌연변이를 함유하는 IgG4 Fc 이중특이적 항체에 의해 달성되었으며, 이는 PAA 및 KiH 돌연변이의 도입이 이들 분자의 CD8+ T-세포 활성화 활성을 제거하지 않았음을 입증한다.
- [0324] 도 28, 패널 A는 범례에 제시된 이중특이적 항체 작제물에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD4+CD69+ T-세포를 나타내는 그래프이다. BCMA 코팅이 없는 실험의 경우와 달리, 모든 이중특이적 항체는 항원 코팅된 세포에 대해 유사한 농도의 이중특이적 항체에서 CD4+ T-세포 활성화를 나타내었다. 특히, CD4+ T-세포 활성화는 PAA 및 KiH 돌연변이를 함유하는 IgG4 Fc 이중특이적 항체에 의해 달성되었으며, 이는 PAA 및 KiH 돌연변이의 도입이 이들 분자의 CD4+ T-세포 활성화 활성을 제거하지 않았음을 입증한다.
- [0325] 도 31, 패널 A는 범례에 제시된 이중특이적 항체 작제물에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD4+CD69+ T-세포를 나타내는 그래프이다. PSMA 코팅이 없는 실험의 경우와 달리, 모든 이중특이적 항체는 항원 코팅된 세포에 대해 유사한 농도의 이중특이적 항체에서 CD4+ T-세포 활성화를 나타내었다. 특히, CD4+ T-세포 활성화는 PAA 및 KiH 돌연변이를 함유하는 IgG4 Fc 이중특이적 항체에 의해 달성되었으며, 이는 PAA 및 KiH 돌연변이의 도입이 이들 분자의 CD4+ T-세포 활성화 활성을 제거하지 않았음을 입증한다.
- [0326] 도 34, 패널 A는 범례에 제시된 이중특이적 항체 작제물에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD4+CD69+ T-세포를 나타내는 그래프이다. CD19 코팅이 없는 실험의 경우와 달리, 모든 이중특이적 항체는 항원 코팅된 세포에 대해 유사한 농도의 이중특이적 항체에서 CD4+ T-세포 활성화를 나타내었다. 특히, CD4+ T-세포 활성화는 PAA 및 KiH 돌연변이를 함유하는 IgG4 Fc 이중특이적 항체에 의해 달성되었으며, 이는 PAA 및 KiH 돌연변이의 도입이 이들 분자의 CD4+ T-세포 활성화 활성을 제거하지 않았음을 입증한다.
- [0327] 휴지 PBMC로부터 단리된 pan T-세포를 사용한 항원 코팅이 없는 CD8+ T-세포 활성화의 결과는 도 20, 도 29, 패널 B, 도 32, 패널 B, 및 도 35, 패널 B에 제공된다. 휴지 PBMC로부터 단리된 pan T-세포를 사용한 항원 코팅이 없는 CD4+ T-세포 활성화의 결과는 도 29, 패널 A, 도 32, 패널 A, 및 도 35, 패널 A에 제공된다.
- [0328] 도 20은 범례에 제시된 이중특이적 항체 작제물에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 %CD8+CD69+ T-세포를 나타내는 그래프이다. 이들 결과는 CD8+ T-세포에서 CD69 활성화가 테스트된 모든 이중특이적 항체 분자에 대해 BCMA 의존적임을 입증한다.
- [0329] 도 29, 패널 A 및 B는 범례에 제시된 이중특이적 항체 작제물에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서 각각 %CD4+CD69+ 및 %CD8+CD69+ T-세포를 나타내는 그래프이다. 이들 결과는 CD4+ 및 CD8+ T-세포에서 CD69 활성화가 테스트된 모든 이중특이적 항체 분자에 대해 BCMA 의존적임을 입증한다. CD69 활성화는 침묵 돌연변이를 포함하지 않는 더 높은 농도의 이중특이적 항체 작제물에서 CD4+ 및 CD8+ T-세포 둘 다에서 약간 증가하였다.
- [0330] 도 32, 패널 A 및 B는 범례에 제시된 이중특이적 항체 작제물에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서, 각각 %CD4+CD69+ 및 %CD8+CD69+ T-세포를 나타내는 그래프이다. 이들 결과는 CD4+ 및 CD8+ T-세포에서 CD69 활성화가 테스트된 모든 이중특이적 항체 분자에 대해 PSMA 의존적임을 입증한다.
- [0331] 도 35, 패널 A 및 B는 범례에 제시된 이중특이적 항체 작제물에 대한 이중특이적 항체 농도의 함수로서, 각각 %CD4+CD69+ 및 %CD8+CD69+ T-세포를 나타내는 그래프이다. 이들 결과는 CD4+ 및 CD8+ T-세포에서 CD69 활성화가 테스트된 모든 이중특이적 항체 분자에 대해 CD19 의존적임을 입증한다. CD69 활성화는 침묵 돌연변이를 포함하지 않는 더 높은 농도의 이중특이적 항체 작제물에서 CD4+ 및 CD8+ T-세포 둘 다에서 약간 증가하였다.
- [0332] **실시예 10: 종양 세포의 용해**
- [0333] 항-CD3 x 항-BCMA 이중특이적 항체를 활성화된 1차 T-세포의 제지시를 통해 3 개의 상이한 BCMA+ 종양 세포 및 1 개의 BCMA-음성 세포주를 사멸시키는 능력에 대해 검정하였다. 이 실험에서, 종양 세포를 이중특이적 항체의

첨가와 함께 10:1 E:T 비로 활성화된 pan T-세포와 혼합하였다. 결과는 도 21, 패널 A-D에 제시되어 있다. 패널 A는 RPMI-8226 세포의 사멸을 나타내고, 패널 B는 NCI-H929 세포의 사멸을 나타내고, 패널 C는 U-266 세포의 사멸을 나타내고, 패널 D는 음성 대조군인 K562 세포의 사멸을 나타낸다. x-축은 사용된 항체의 농도를 나타내고 y-축은 항체 첨가 6 시간 후 종양 세포의 %용해를 나타낸다.

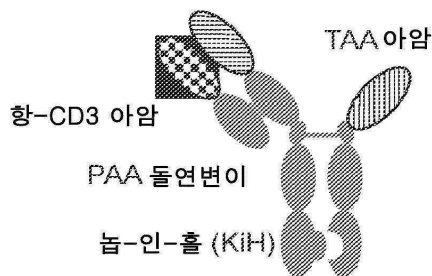
[0334] 휴지 인간 T-세포를 다양한 종양 세포주와 함께 배양하고 항-CD3 x 항-BCMA 이중특이적 항체의 용량을 증가시킨 후 IL-2 사이토카인 방출 수준을 측정하였다. 도 22, 패널 A는 RPMI-8226 세포에 의해 자극된 IL-2 방출을 나타내고, 도 22, 패널 B는 NCI-H929 세포에 의해 자극된 IL-2 방출을 나타낸다. 도 22, 패널 C는 U-266 세포에 의해 자극된 IL-2 방출을 나타내고, 도 22, 패널 D는 음성 대조군인 K562 세포에 의해 자극된 IL-2 방출을 나타낸다.

[0335] 휴지 인간 T-세포를 다양한 종양 세포주와 함께 배양하고 항-CD3 x 항-BCMA 이중특이적 항체의 용량을 증가시킨 후 IFN- γ 사이토카인 방출 수준을 측정하였다. 도 23, 패널 A는 RPMI-8226 세포에 의해 자극된 IFN- γ 방출을 나타내고, 도 23, 패널 B는 NCI-H929 세포에 의해 자극된 IFN- γ 방출을 나타내고, 도 23, 패널 C는 U-266 세포에 의해 자극된 IFN- γ 방출을 나타내고, 도 23, 패널 D는 음성 대조군인 K562 세포에 의해 자극된 IFN- γ 방출을 나타낸다.

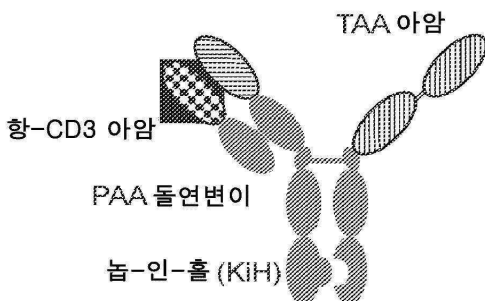
[0336] 본 발명의 바람직한 구현예가 본원에 제시되고 기재되었지만, 이러한 구현예가 단지 예시로 제공됨이 당업자에게 명백할 것이다. 수많은 변경, 변화, 및 치환이 이제 본 발명을 벗어나지 않고 당업자에게 발생할 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 구현예에 대한 다양한 대안은 본 발명을 실시하는 데 이용될 수 있음이 이해되어야 한다. 하기 청구범위가 본 발명의 범위를 정의하고 이러한 청구범위 및 등가물의 범위 내의 방법 및 구조가 이에 의해 포괄되는 것으로 의도된다.

도면

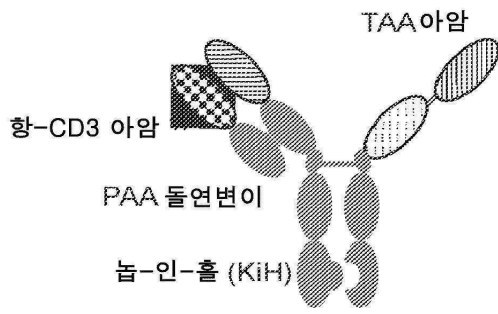
도면1a



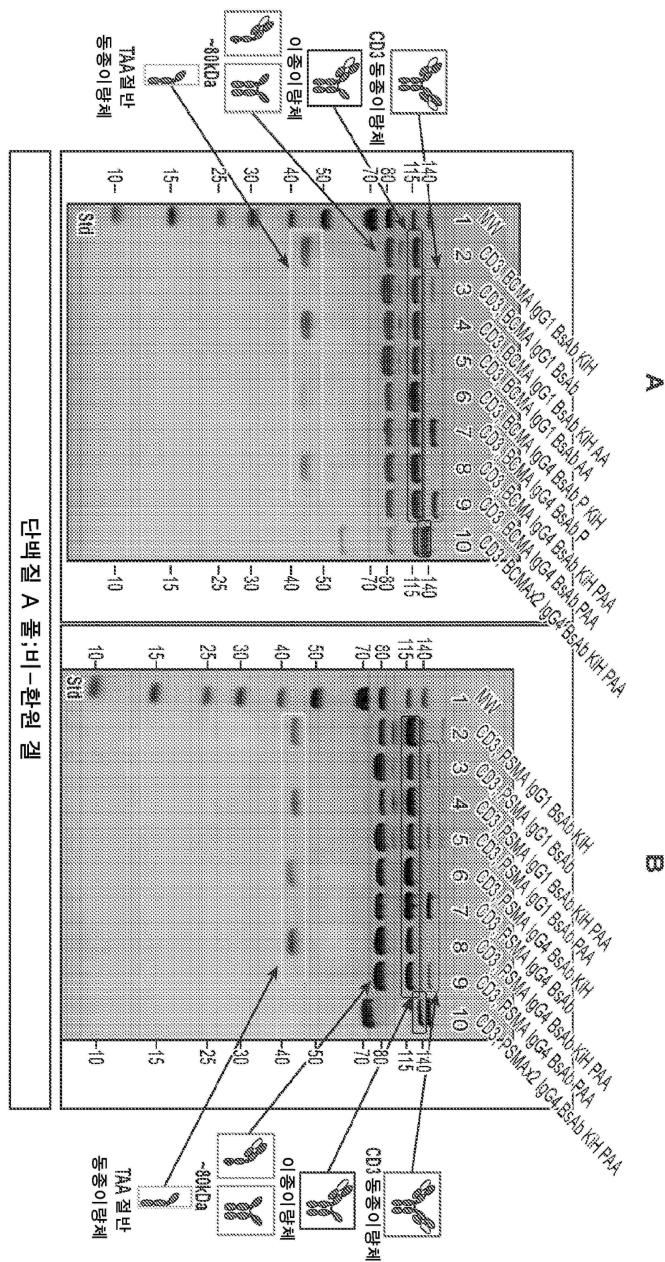
도면1b



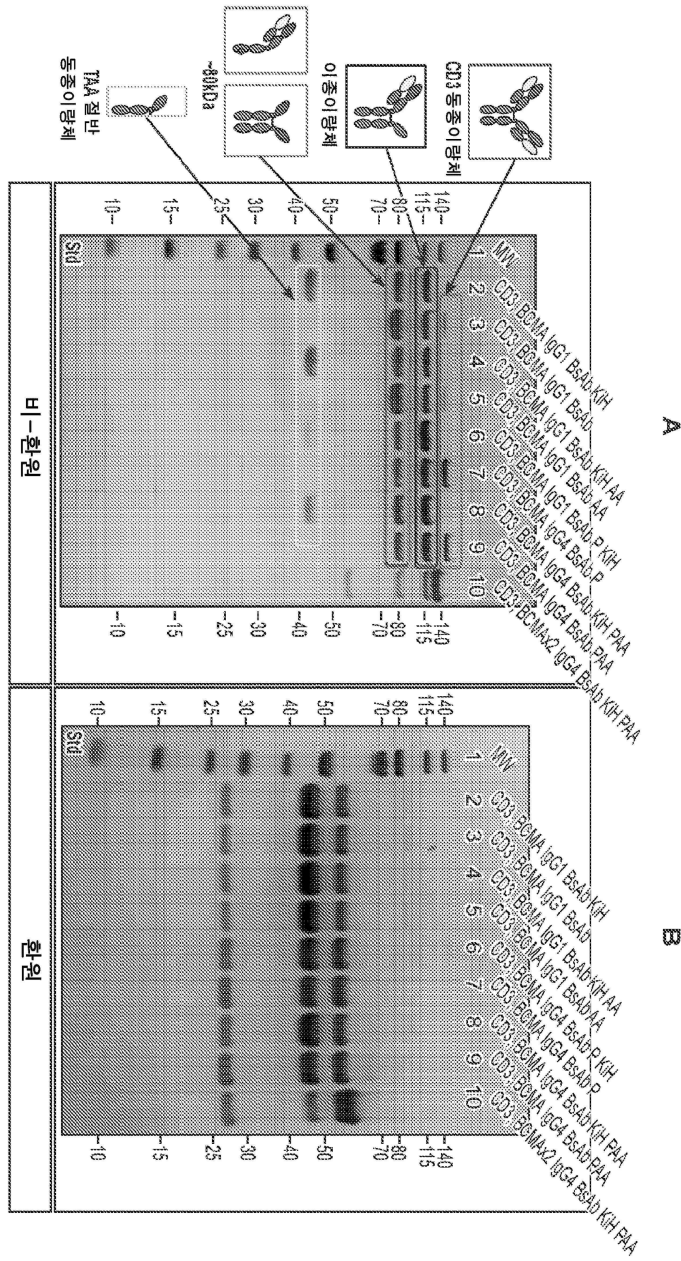
도면1c



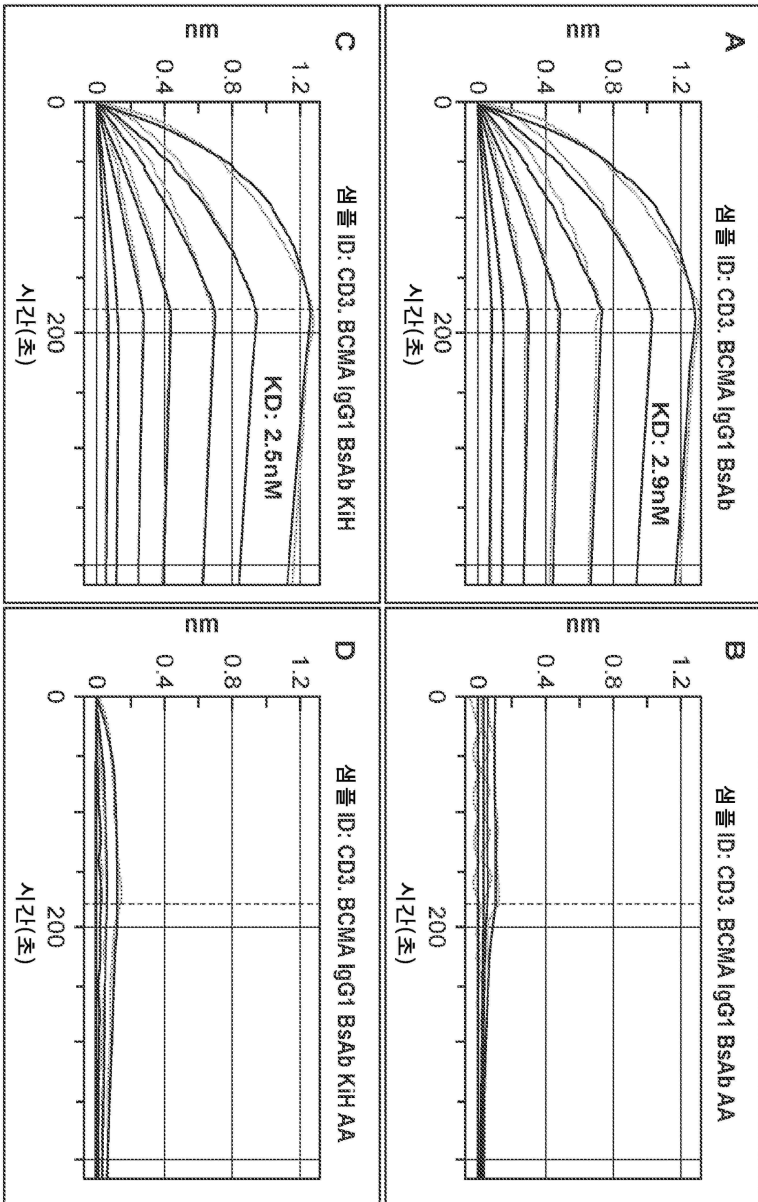
도면2



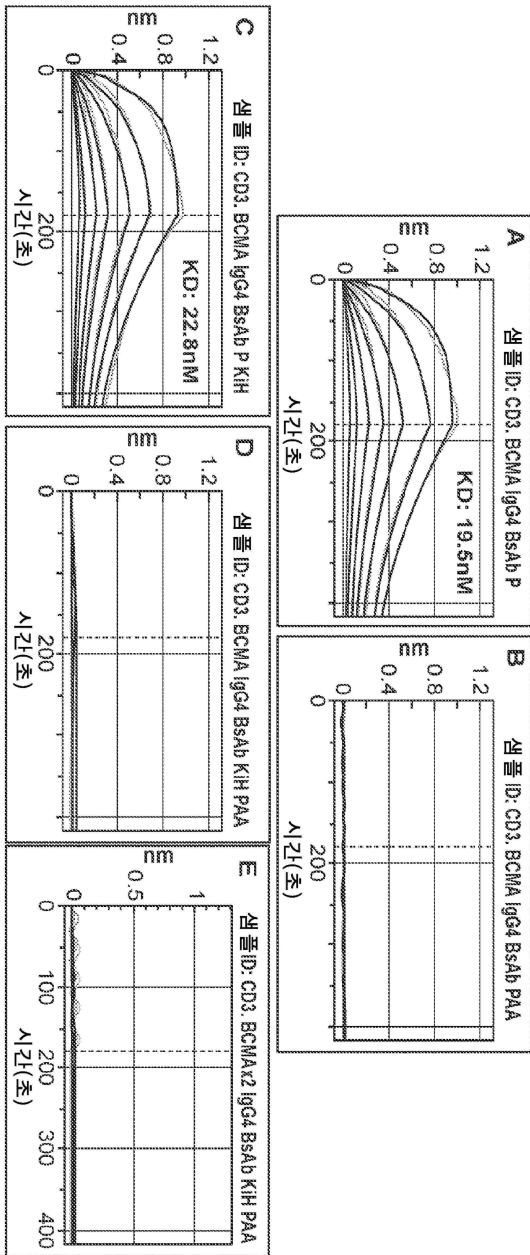
도면3



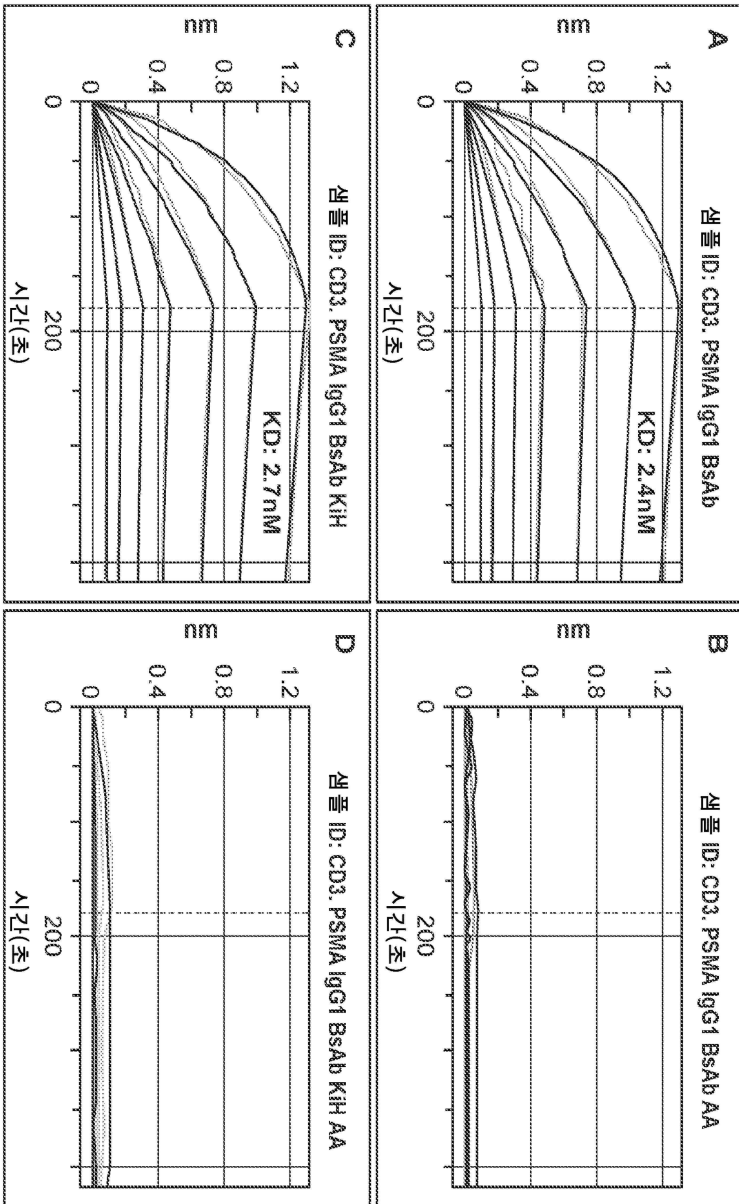
도면4



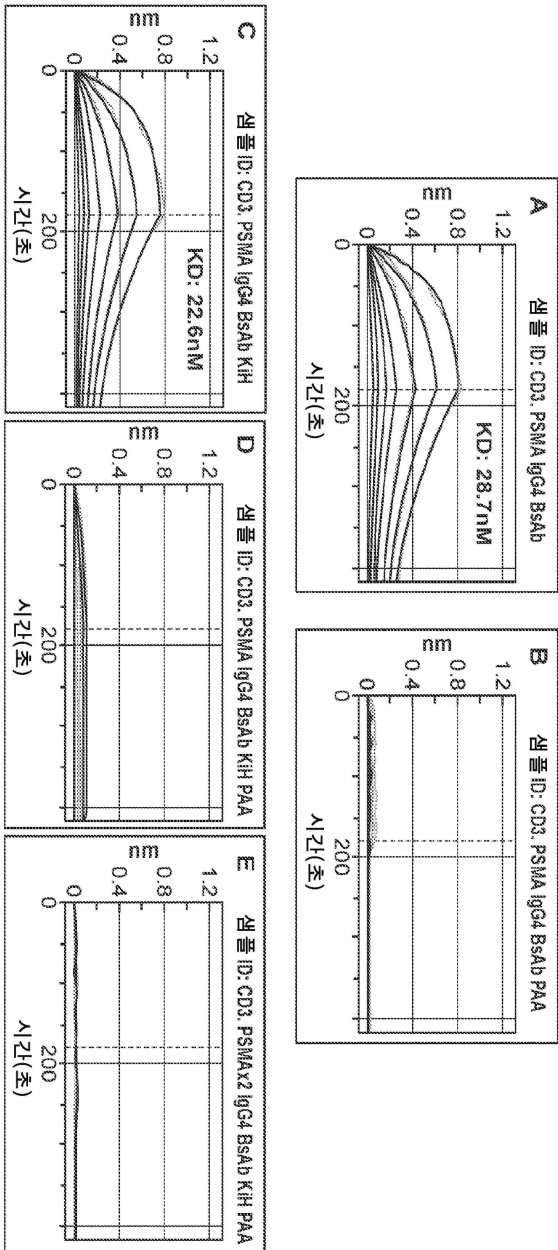
도면5



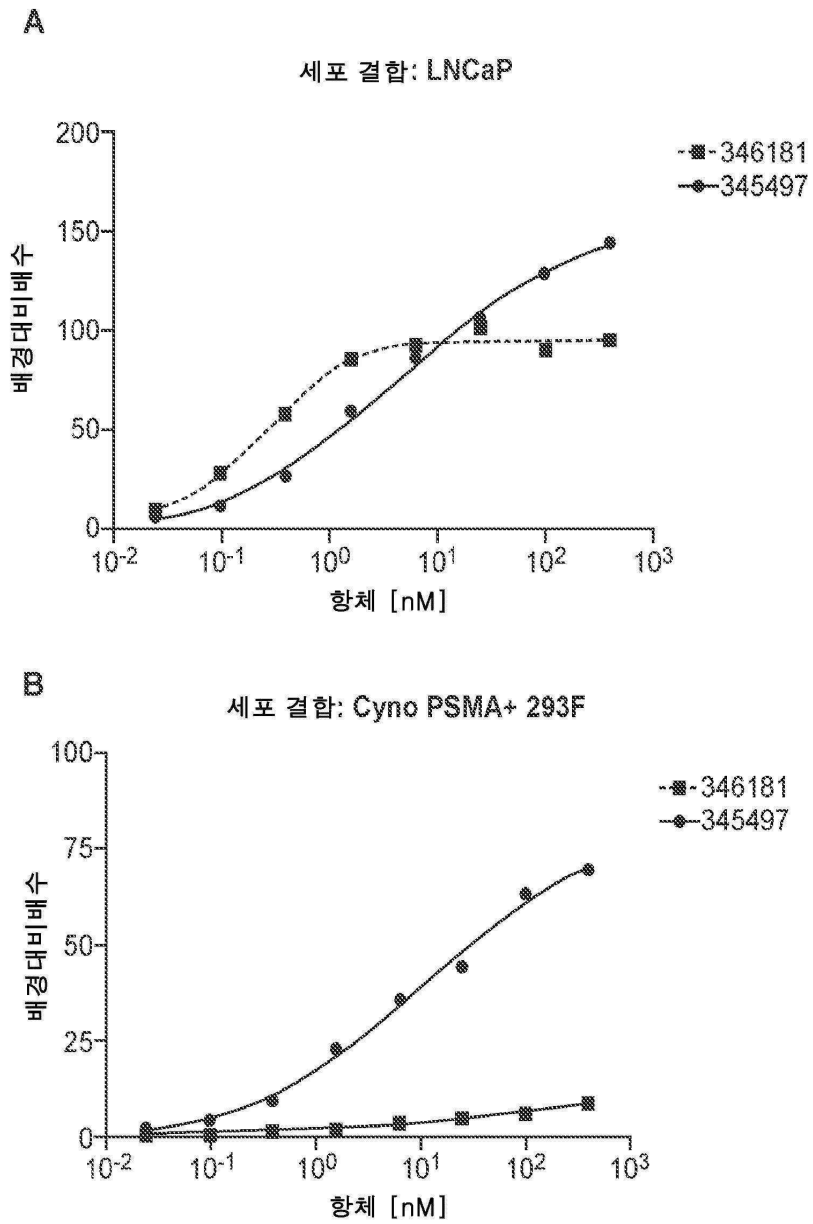
도면6



도면7

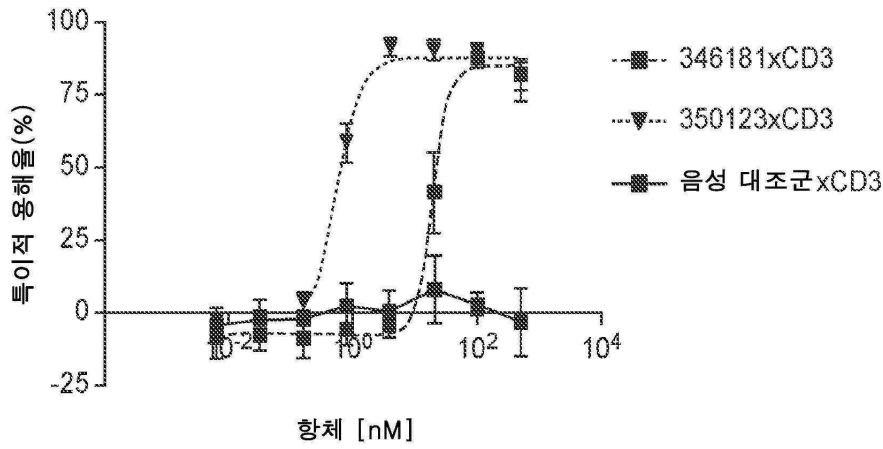


도면8



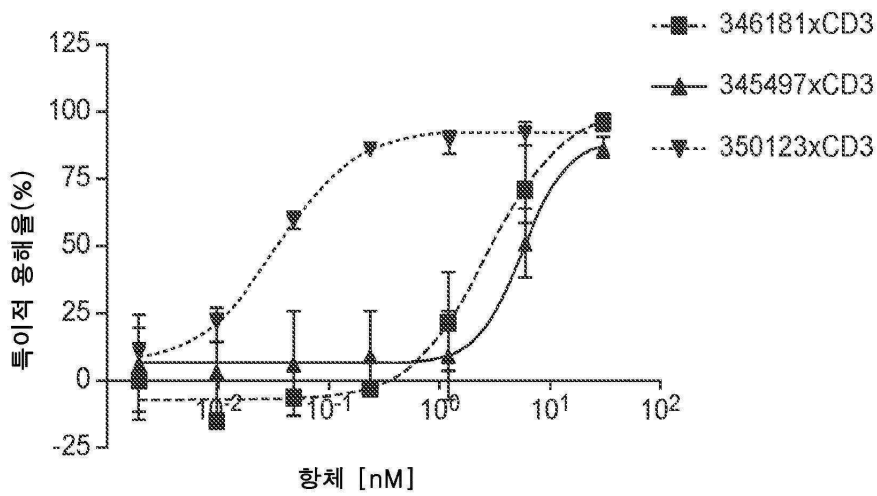
도면9

자극되지 않은 T 세포를 사용한
PSMA 양성 세포의 T 세포 매개 용해



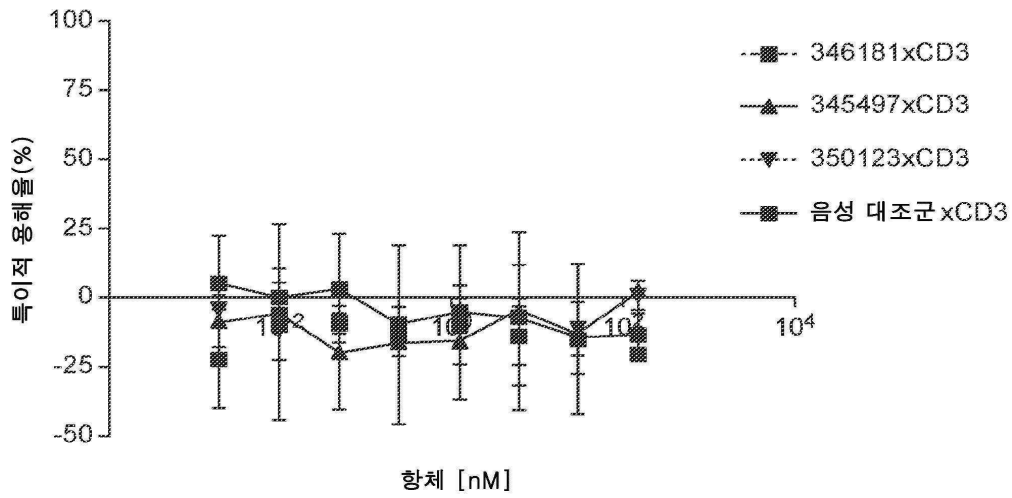
도면10

사전 활성화된 T 세포를 사용한
PSMA 양성 세포의 T 세포 매개 용해



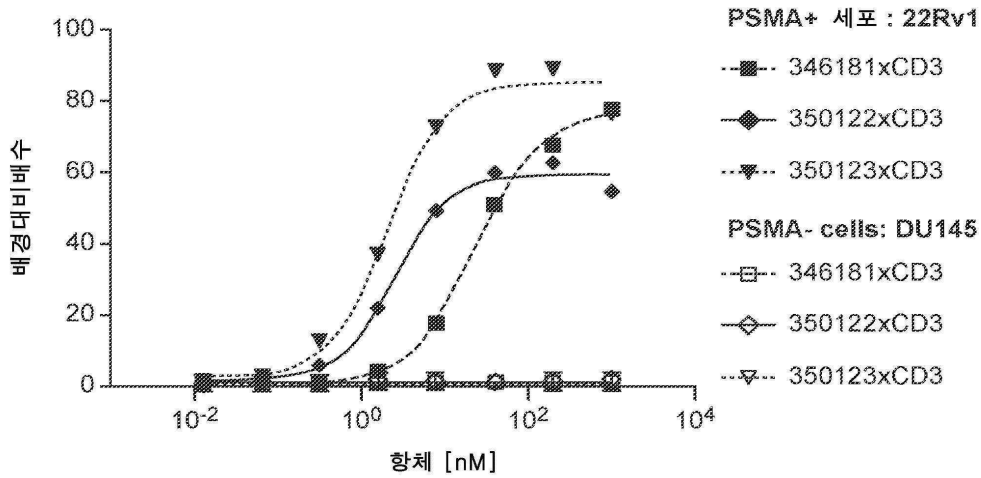
도면11

이중 특이적 항체는
PSMA-음성 세포를 용해하지 않는다

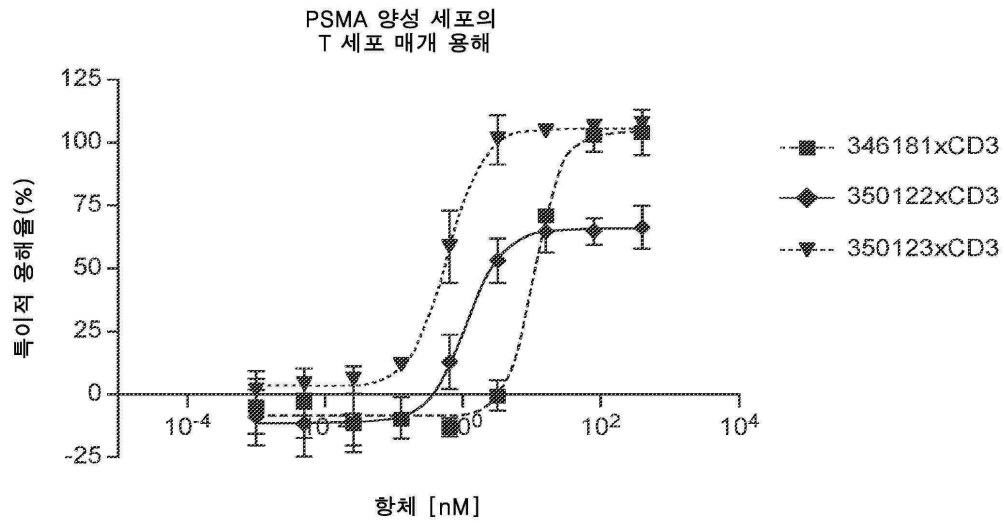


도면12

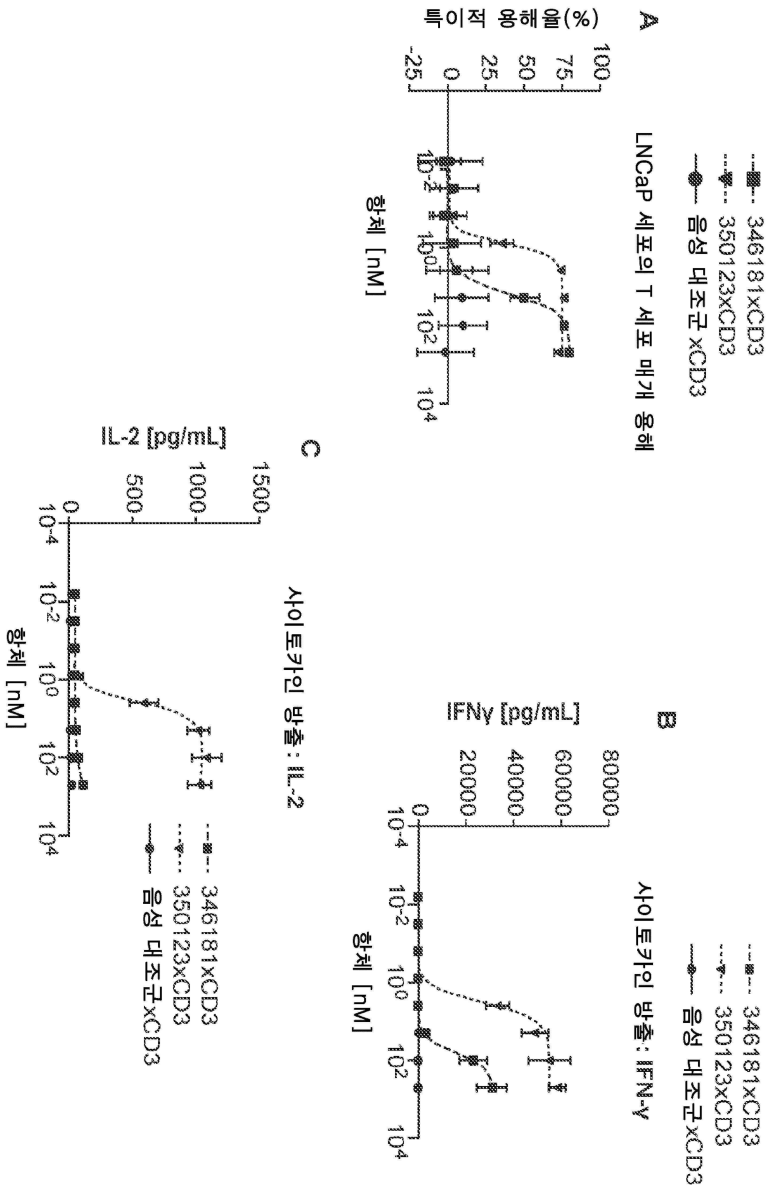
PSMA 양성 및 음성 세포에 대한
PSMAxCD3 이중 특이적 항체의 결합



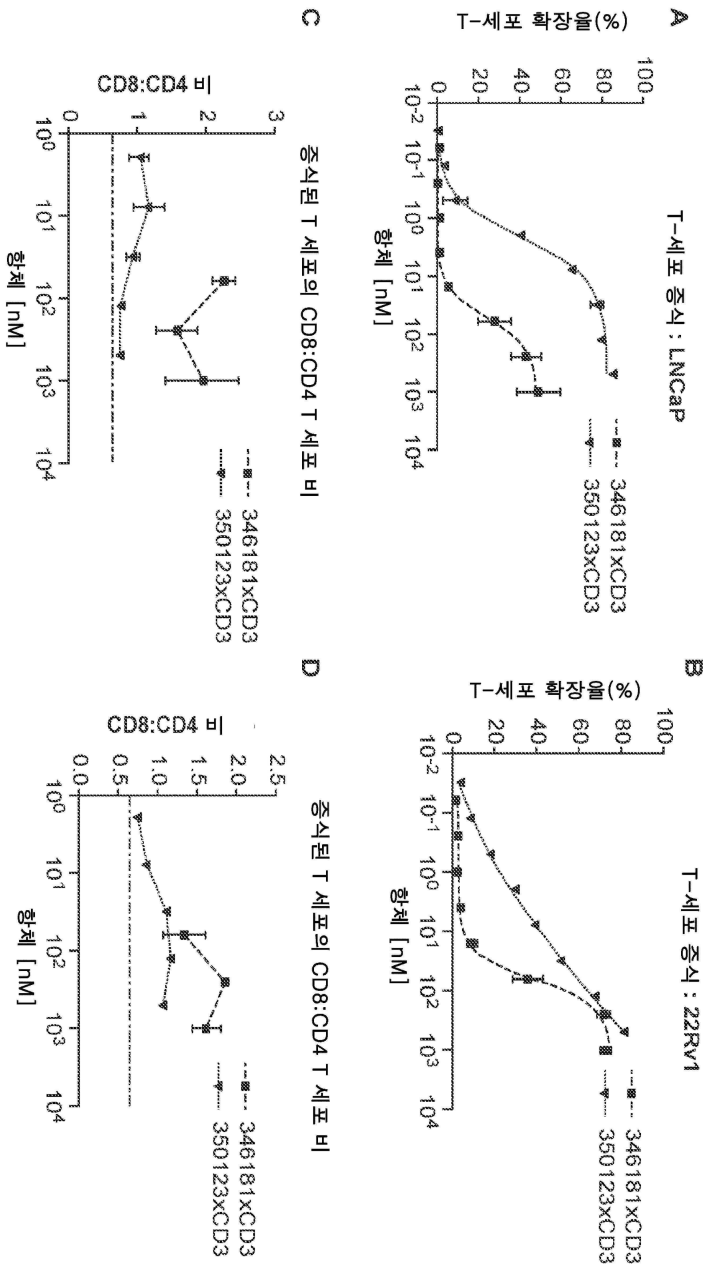
도면13



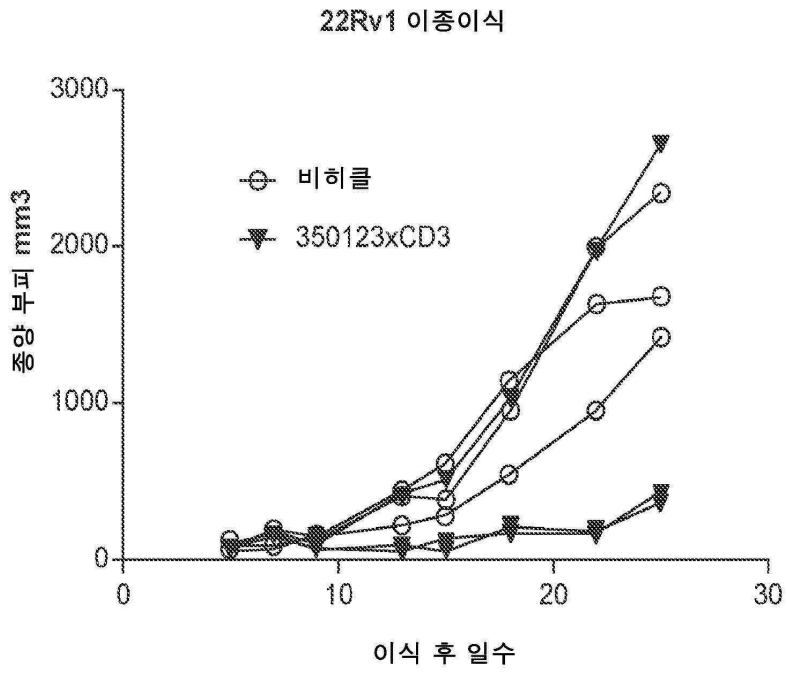
도면14



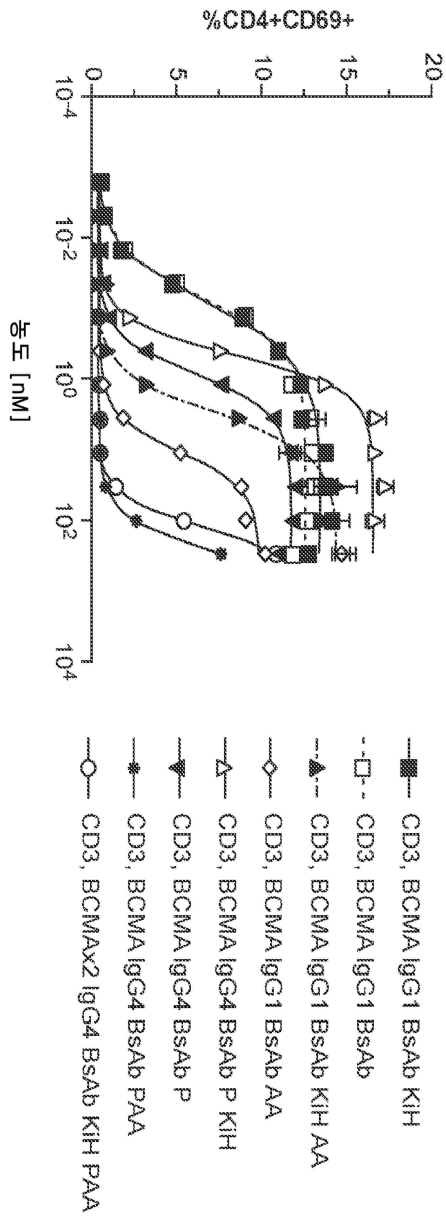
도면15



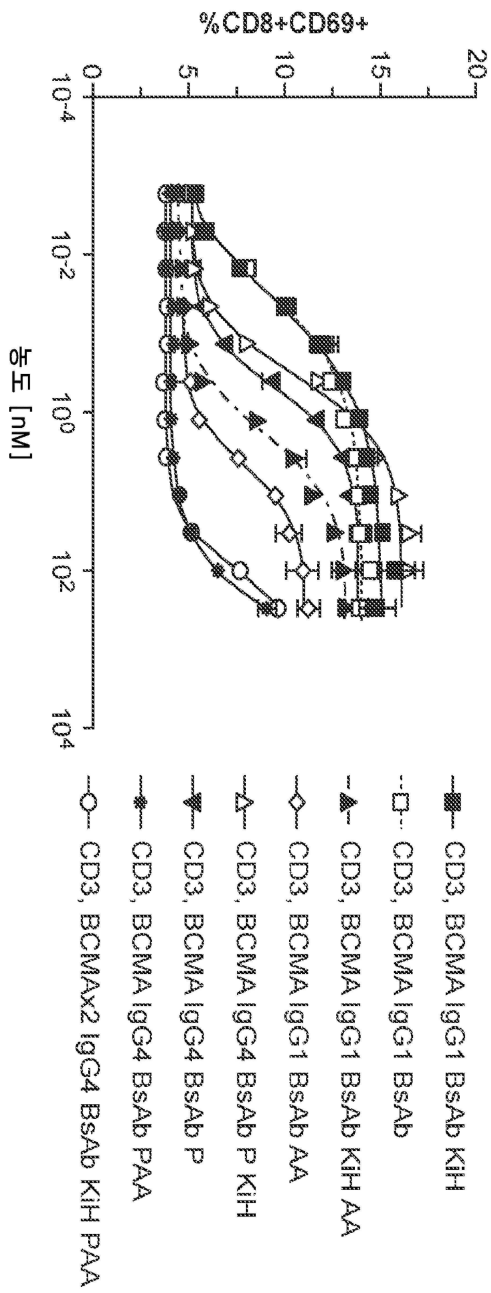
도면16



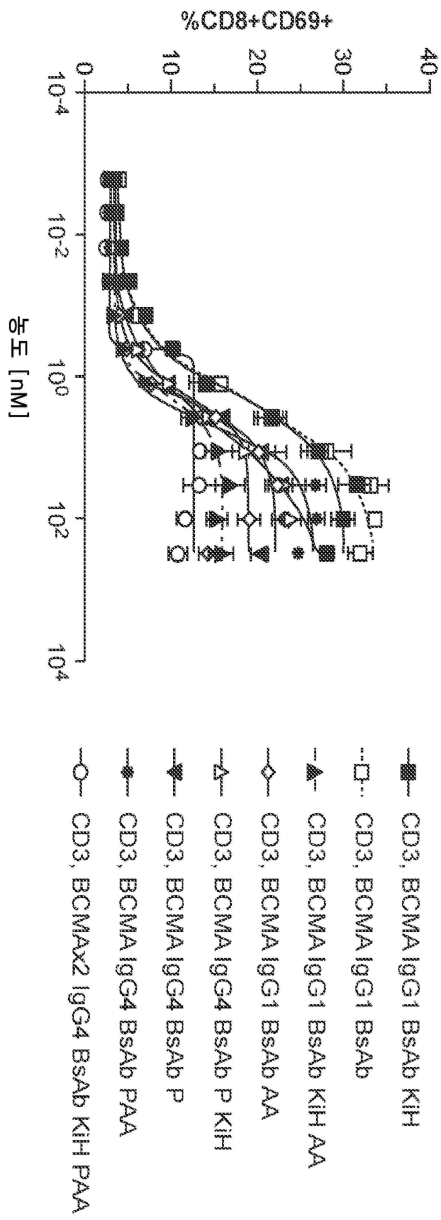
도면17



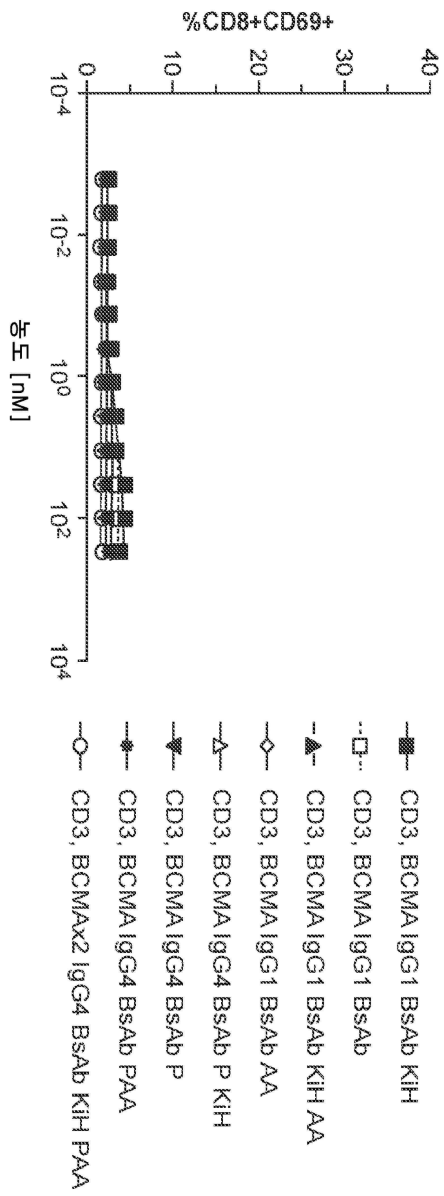
도면18



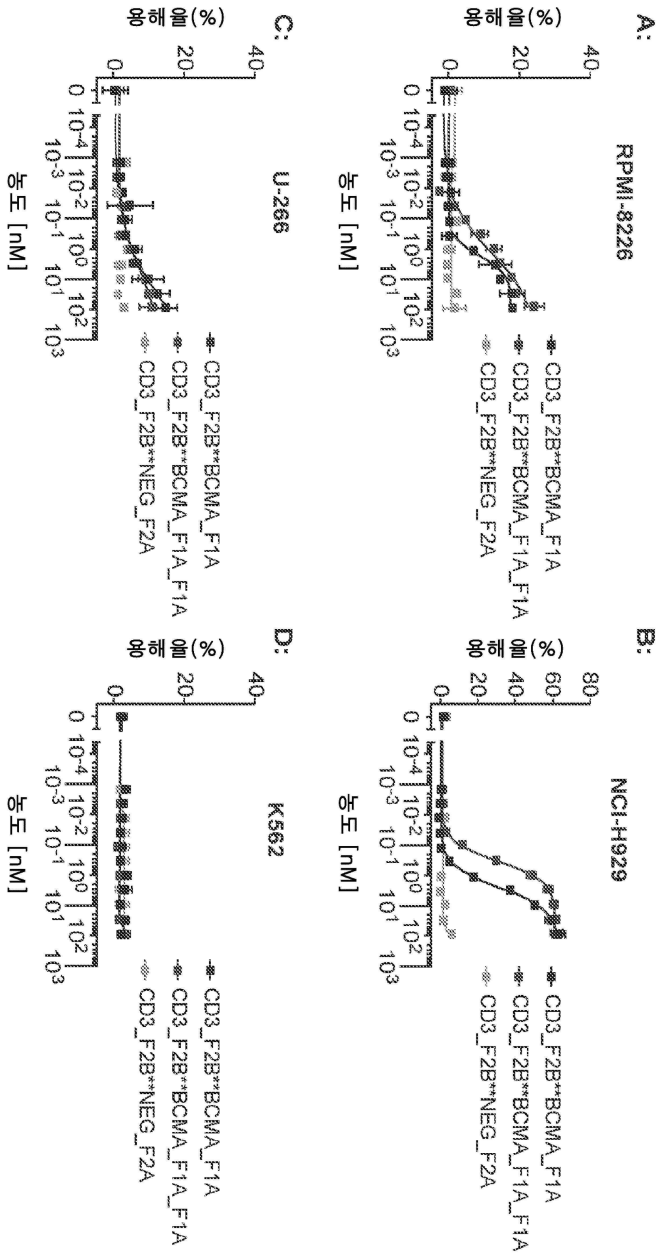
도면19



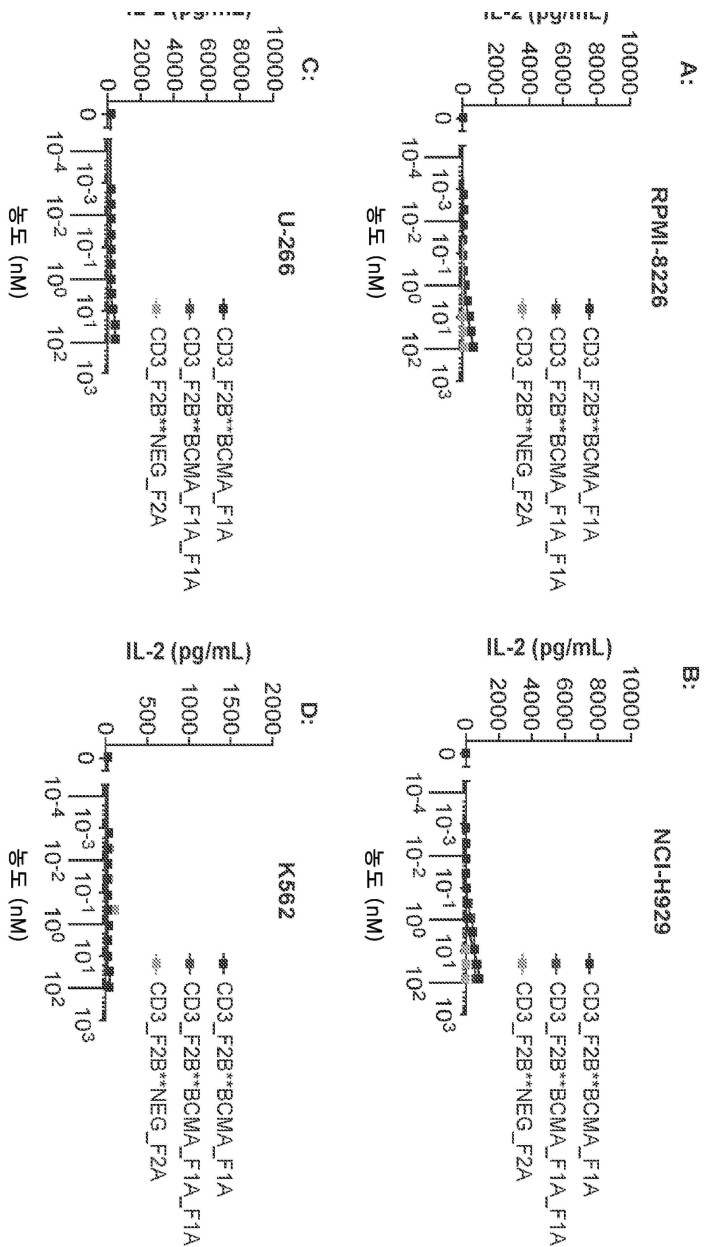
도면20



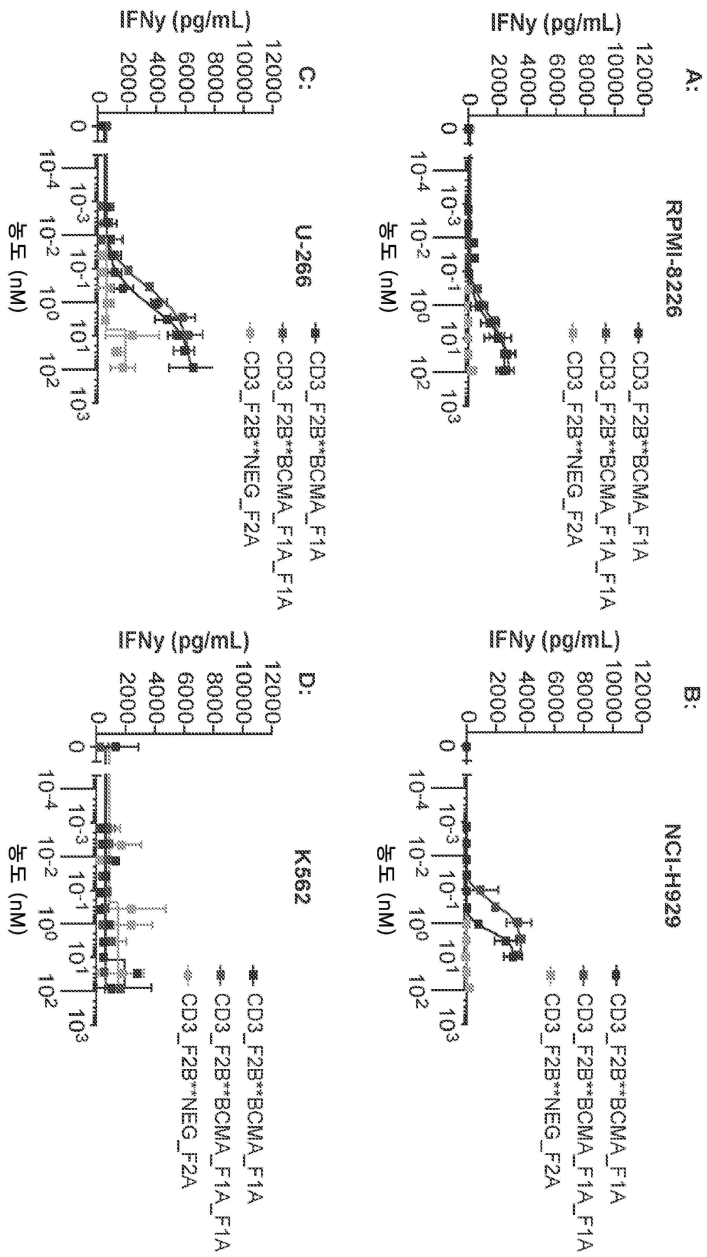
도면21



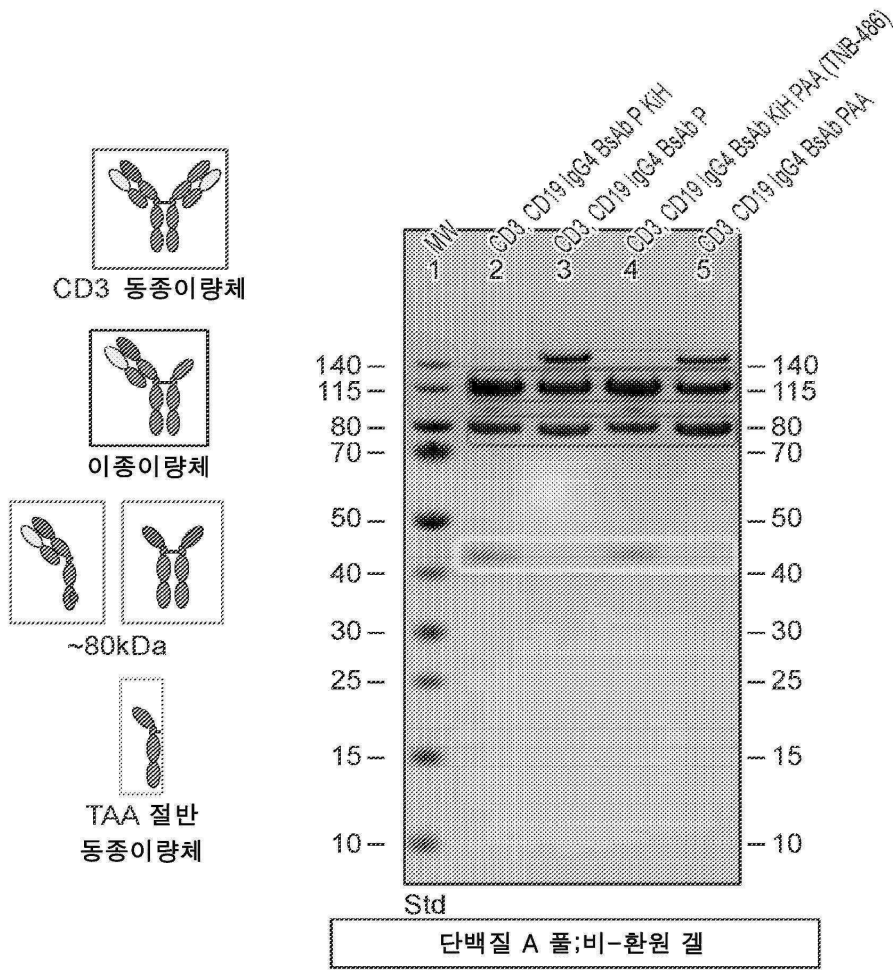
도면22



도면23



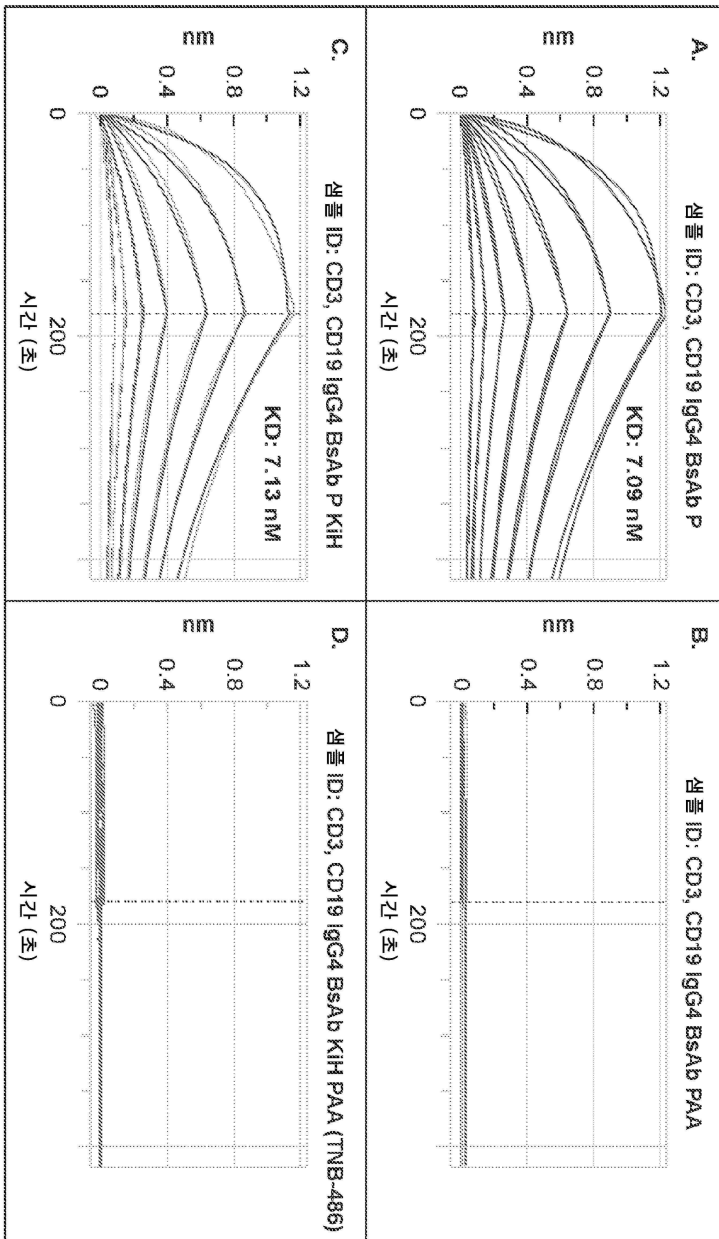
도면24



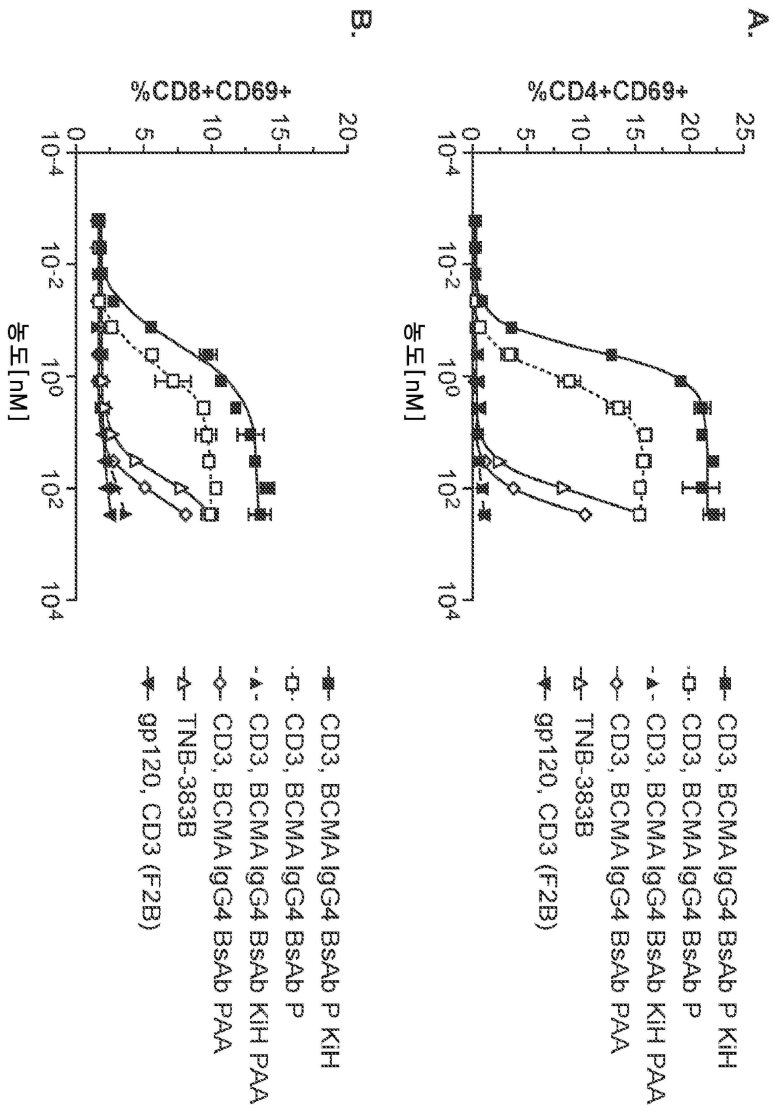
도면25

발원 ID	형식	% HMM	% 단량체	% LMW
385171_394399_312325	CD3, CD19 IgG4 BsAb P KIH	0.10	99.9	0.0
385173_394256_312325	CD3, CD19 IgG4 BsAb P	2.33	97.7	0.0
318390_338683_312325	CD3, CD19 IgG4 BsAb KIH PAA (TNB-486)	0.05	99.9	0.07
316220_394259_312325	CD3, CD19 IgG4 BsAb PAA	2.09	97.9	0.0

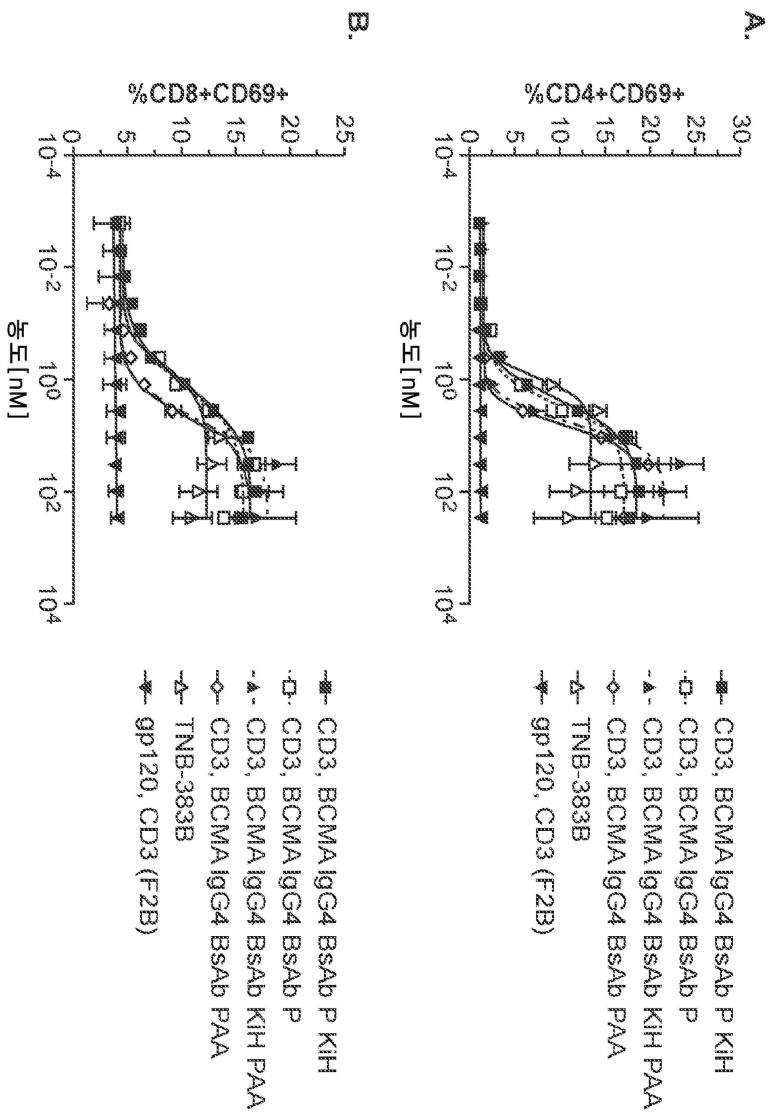
도면26



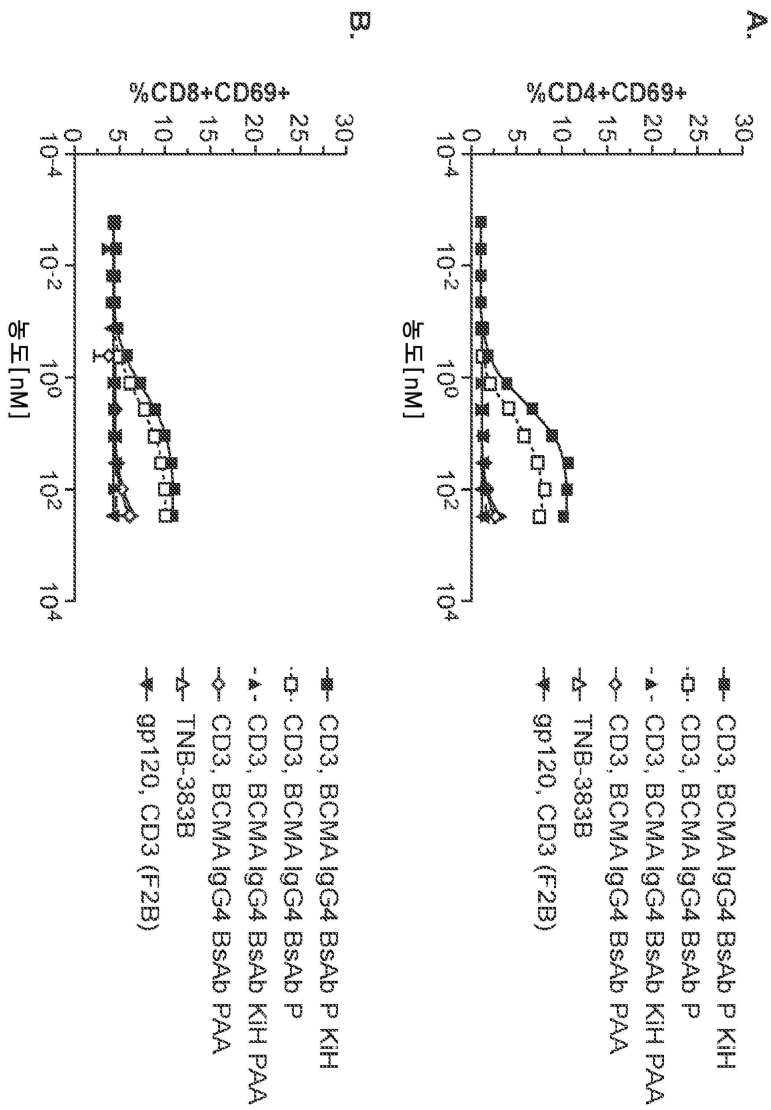
도면27



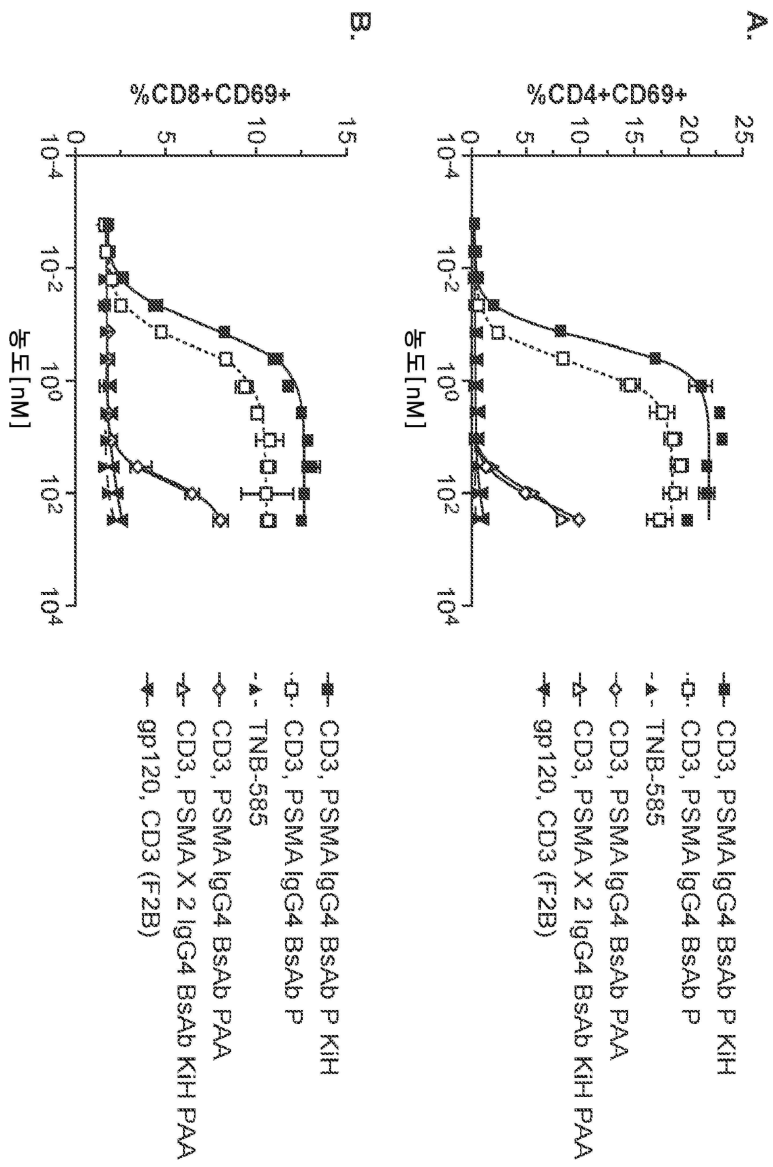
도면28



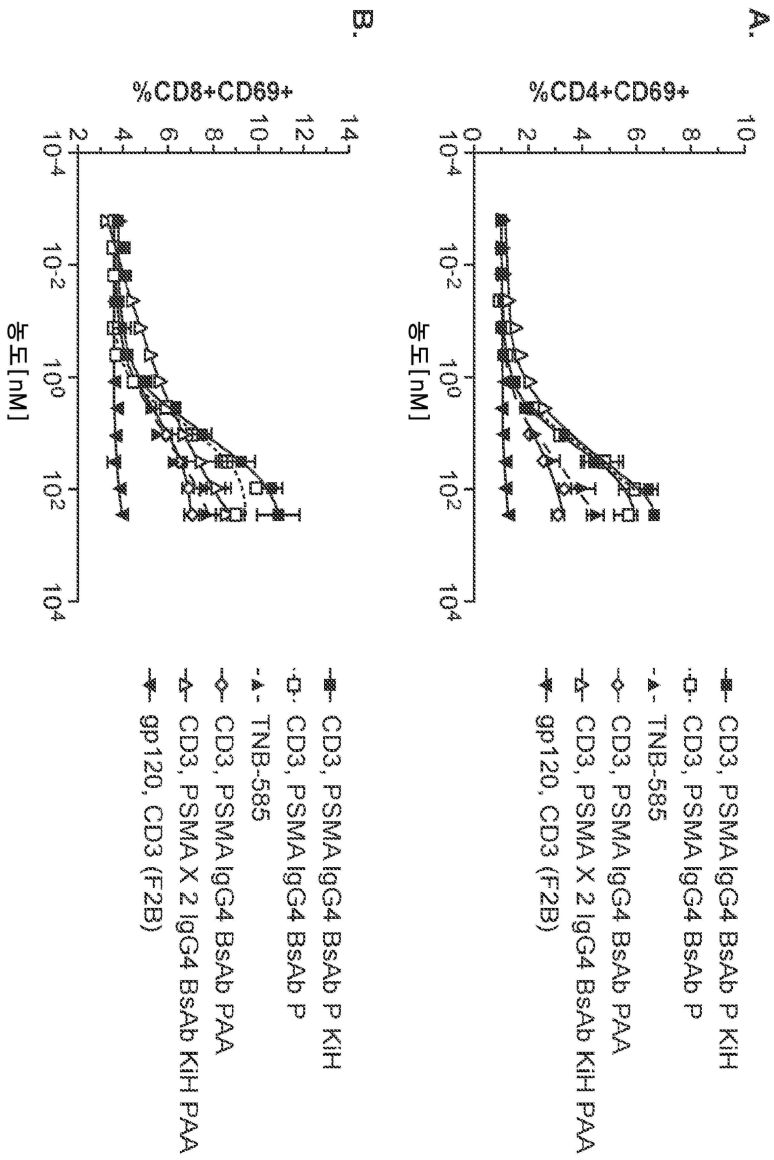
도면29



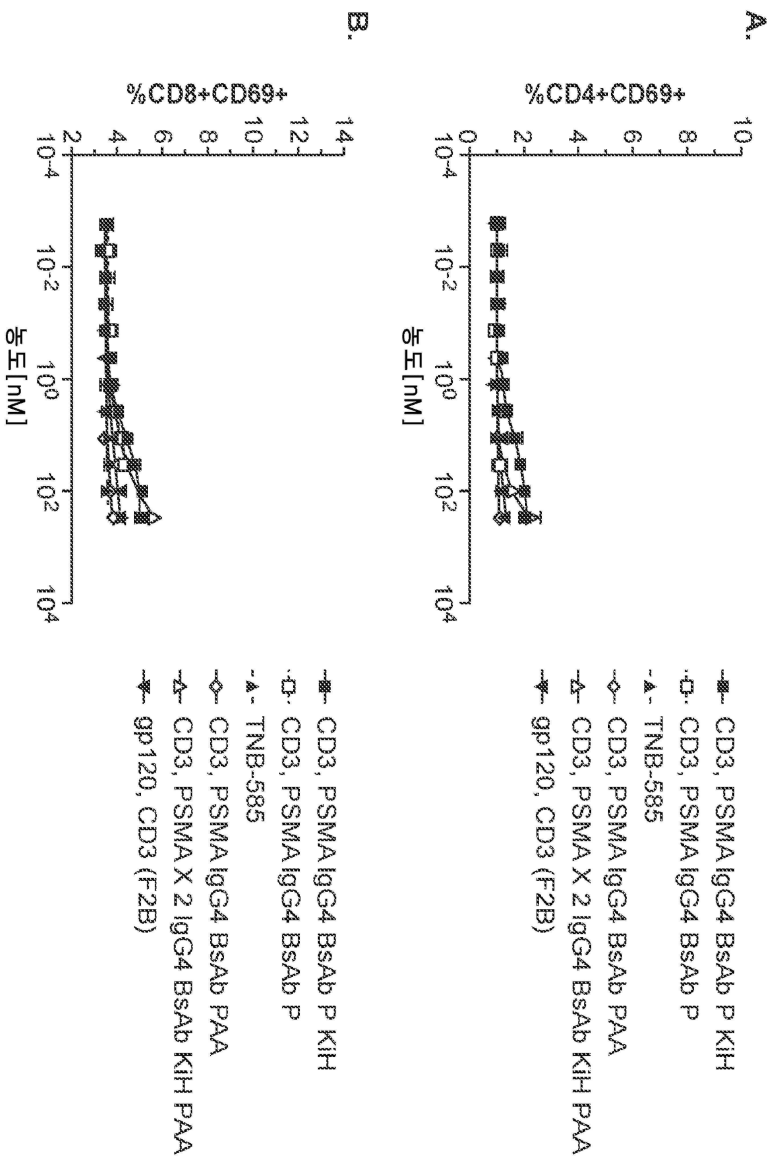
도면30



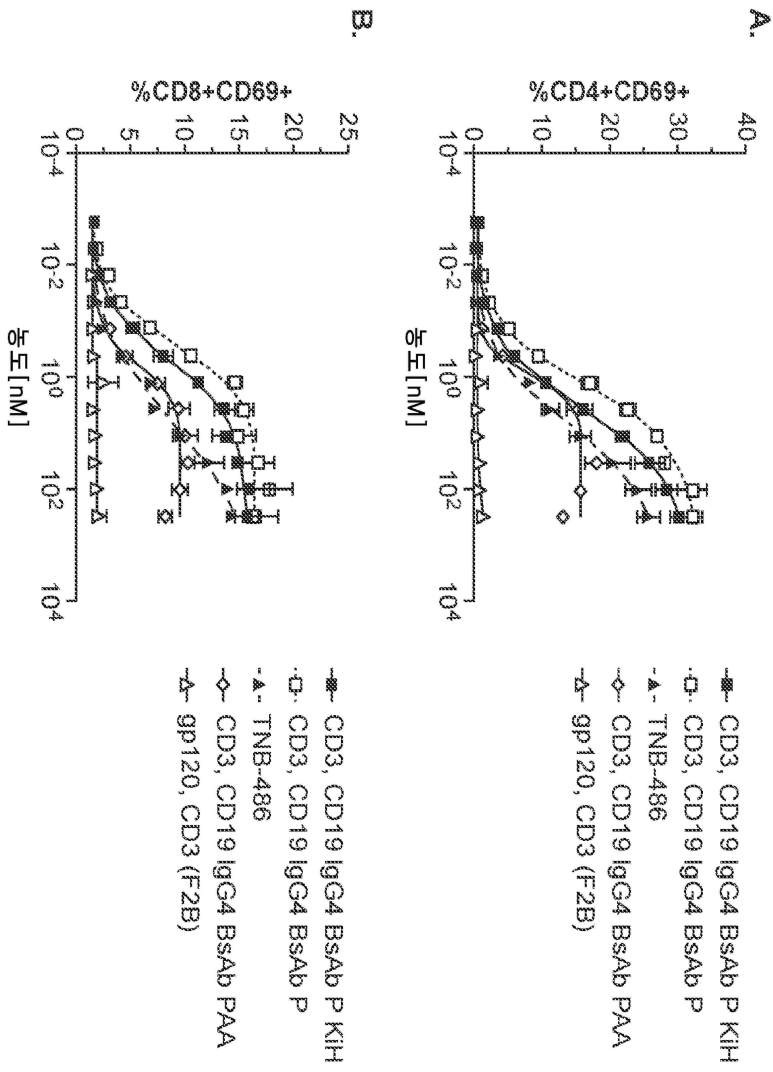
도면31



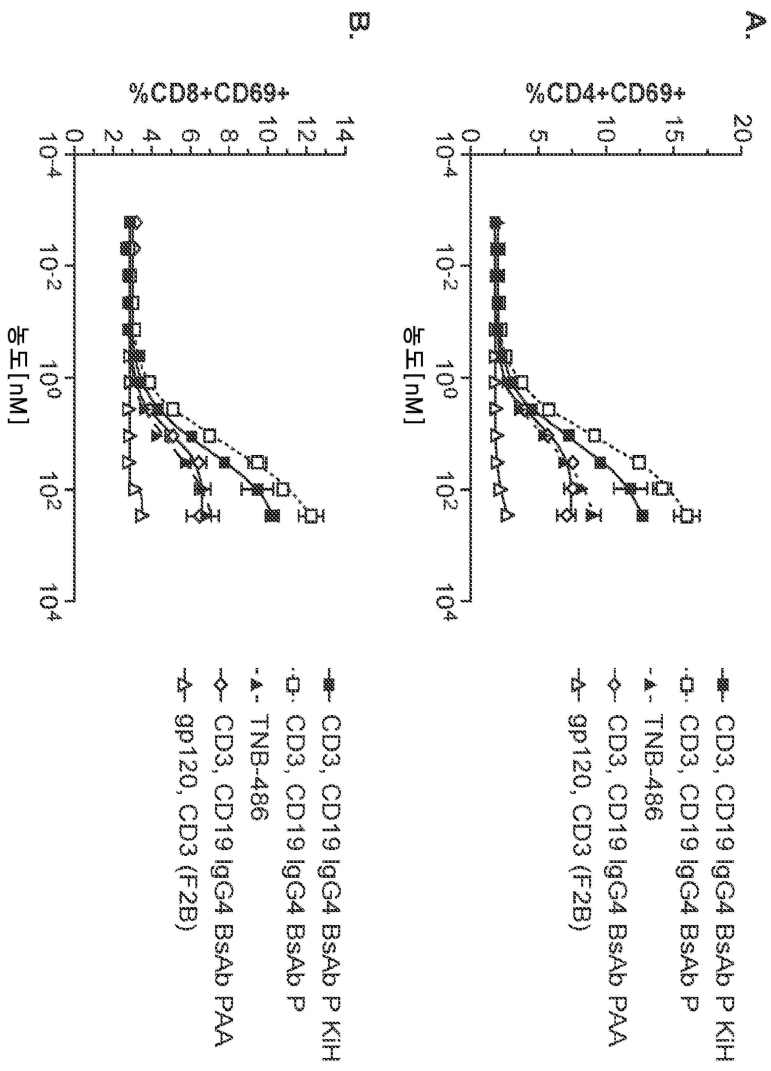
도면32



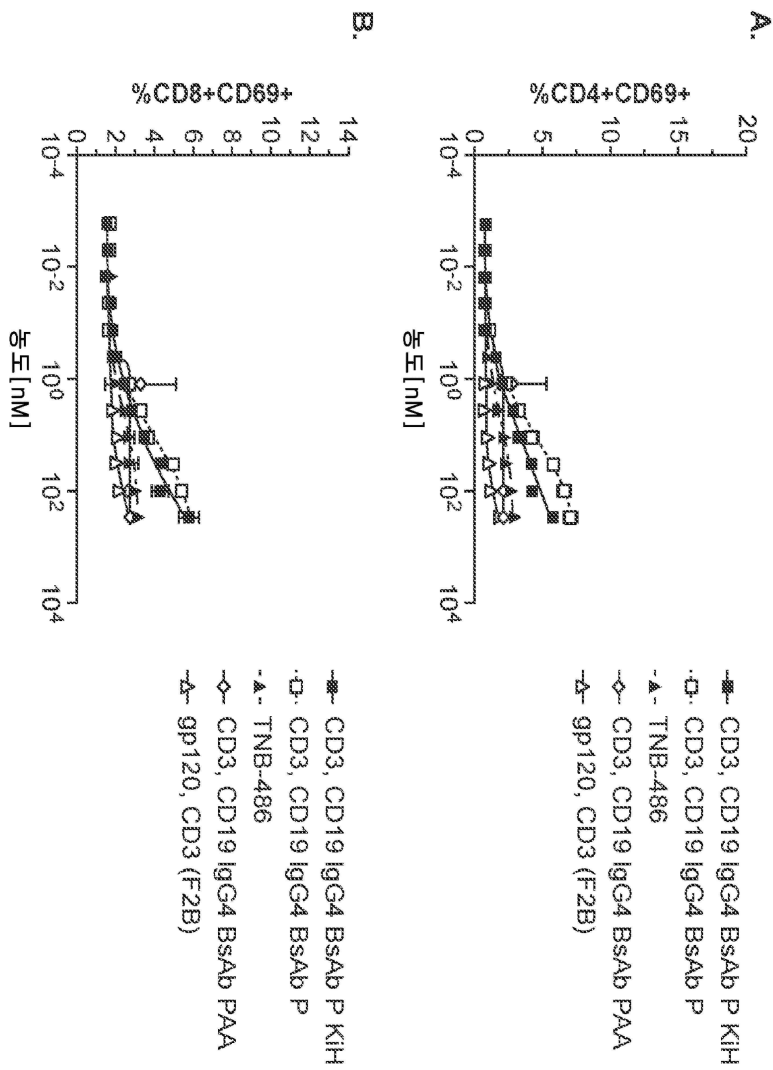
도면33



도면34



도면35



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> TENEOBIO, INC.

<120> MULTISPECIFIC HEAVY CHAIN ANTIBODIES WITH MODIFIED HEAVY CHAIN
CONSTANT REGIONS

<130> 60792.00035W001 (TNO-0018-WO)

<140> PCT/US2021/029909

<141> 2021-04-29

<150> 63/108,796

<151> 2020-11-02

<150> 63/017,589

<151> 2020-04-29

<160> 93

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400

> 1

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

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

<210> 2

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 2

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

 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Asn
 85 90 95
 Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 3

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 3

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 4

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 4

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 5

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 5

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

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

Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 6

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 6

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

 85 90 95
 Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Asp
 100 105 110
 Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 7

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 7

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

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

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

85 90 95
 Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Asp

100 105 110
 Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125
 <210> 8

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 9

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 10

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Asp

100 105 110

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

115 120 125

<210> 11

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 11

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Asp

100 105 110

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

115 120 125

<210> 12

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 12

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Asp

100 105 110

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

115 120 125

<210> 13

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 14

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 14

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Asp

100 105 110

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

115 120 125

<210> 15

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 16

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Val Gly Tyr Tyr Tyr Glu Thr Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 17

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 17

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 18

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 18

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 19

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 19

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 20

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 21

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 22

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 22

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 23

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 24

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 25

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 26

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 27

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 28

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 29

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 29

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Asp

100 105 110

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

115 120 125

<210> 30

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 30

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
 100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 31

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 31

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

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

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

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 32

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 32

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 33

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 33

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 34

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 34

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 35

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 35

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
 100 105 110
 Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 36

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala

1 5

<210> 37

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 37

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile

1 5

<210> 38

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 38
 Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Arg Leu Gly Gly Ala Tyr
 1 5 10 15

<210> 39
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 39
 Gln Ser Val Ser Ser Asn
 1 5
 <210> 40
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 40
 Gly Ala Ser
 1
 <210> 41
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 41
 Gly Ala Ser
 1
 <210> 41
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

peptide"

<400> 41

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Trp Thr

1 5

<210> 42

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 42

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 43

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

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

<400> 43

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

<210> 44

<211> 329

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

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

325

<210> 45

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro

 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

 115 120 125

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

 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

 165 170 175

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

 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

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 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met 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> 47

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 47

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325
 <210> 48
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 48
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 1 5 10 15

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

<210> 49

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 49

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 50

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 50

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

305 310 315 320
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

 325 330 335
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

 340 345 350
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

 355 360 365
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

 370 375 380
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

 405 410 415
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

 420 425 430
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

 435 440 445
 Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210

> 51

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 51

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 52

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 52

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

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

260 265 270
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

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

370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445
 Gly Lys

450

<210> 53

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 53

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

 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Arg Leu Gly Gly Ala Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

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

 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Gly Lys

450

<210> 54

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 54

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80

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

 85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

 100 105 110

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

115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140

Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

 165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
 225

<210

> 55

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 55

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
 1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
 225

<210> 56

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

221> source

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

<400> 56

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Arg Leu Gly Gly Ala Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365
 Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445
 Gly Lys

450

<210> 57

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 57

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Gly Lys
 450

<210> 58

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 58

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
 35 40 45

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

305 310 315 320
 Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

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

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

 450 455 460
 Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 465 470
 <210> 59
 <211> 477
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 59
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 275 280 285

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
 290 295 300

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 305 310 315 320

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 325 330 335

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 340 345 350

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 355 360 365

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 370 375 380

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys
 385 390 395 400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 420 425 430

Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 435 440 445

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 465 470 475

<210>

60

<211> 348

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 60

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Lys Gln Gly Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp His Arg Gly Gln Gly

 100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

 245 250 255

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

 260 265 270

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

 275 280 285

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

 290 295 300

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

305 310 315 320

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

 325 330 335

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

 340 345

<210> 61

<211> 349

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 61

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

 50 55 60

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

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

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
 100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu
 115 120 125

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 130 135 140

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 165 170 175

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 180 185 190

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 195 200 205

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 210 215 220

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
 225 230 235 240

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 245 250 255

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 260 265 270

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 275 280 285

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 290 295 300

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr
 305 310 315 320

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 325 330 335

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

340

345

350

Ser Leu Gly Lys

355

<210> 64

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 64

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35

40

45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr

100

105

110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala

145 150 155 160

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

405 410 415
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

420 425 430
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

435 440 445
 Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

450 455 460
 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

465 470 475 480
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

485 490
 <210> 65

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 65

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Asn

85 90 95

Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
 130 135 140
 Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser
 145 150 155 160
 Arg Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 165 170 175
 Gly Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp
 180 185 190
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 195 200 205
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 210 215 220
 Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly
 225 230 235 240
 Tyr Tyr Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 245 250 255
 Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 260 265 270
 Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 275 280 285
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 290 295 300
 Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 305 310 315 320
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 325 330 335
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

340 345 350
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

355 360 365
 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

370 375 380
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn

385 390 395 400
 Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

405 410 415
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

420 425 430
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg

435 440 445
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

450 455 460
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

465 470 475 480
 Ser Leu Ser Leu Gly Lys

485

<210> 66

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 66

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 290 295 300

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 305 310 315 320

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 325 330 335

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 340 345 350

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 355 360 365

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 370 375 380

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
 385 390 395 400

Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 405 410 415

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 420 425 430

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg
 435 440 445

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
 450 455 460

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 465 470 475 480

Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 485

<210> 67

<211> 345

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 67

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

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

 115 120 125
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 130 135 140
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 145 150 155 160
 Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
 165 170 175
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

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

225 230 235 240
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met

 245 250 255
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro

 260 265 270
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

 275 280 285
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

 290 295 300
 Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val

305 310 315 320
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

 325 330 335
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

 340 345
 <210> 68

<211> 466
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source

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

<400> 68
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe

 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

 35 40 45
 Ala Thr Ile Ser Gln Ala Gly Ser Glu Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val

 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ser Gly Val Tyr Ser Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
 115 120 125
 Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala

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

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

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

305 310 315 320
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

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

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

 450 455 460
 Gly Lys
 465
 <210> 69
 <211> 471
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 69
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe

	20		25		30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val					
	35		40		45
Ala Thr Ile Ser Gln Ala Gly Ser Glu Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val					
	50		55		60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr					
	65		70		75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
		85		90	95
Ala Ser Gly Val Tyr Ser Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val					
	100		105		110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val					
	115		120		125
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu					
	130		135		140
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe Trp Met					
	145		150		155
					160
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Thr					
		165		170	175
Ile Ser Gln Ala Gly Ser Glu Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly					
		180		185	190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr Leu Gln					
	195		200		205
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser					
	210		215		220
Gly Val Tyr Ser Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val					
	225		230		235
Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro					
		245		250	255
Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys					
	260		265		270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 275 280 285

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 340 345 350

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser
 420 425 430

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 450 455 460

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 465 470

<210> 70

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 70

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 71

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 71

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 72

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 72

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr

65 70 75 80

325

<210> 73

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 73

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

 100 105 110

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

 115 120 125

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

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

 165 170 175

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

180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 74

<400> 74

000

<210> 75

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 75

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

1

5

10

15

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

 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Arg Leu Gly Gly Ala Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

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

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

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

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

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

<210> 76

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 76

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

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

 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
 115 120 125
 Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
 130 135 140
 Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr Gly Met Ser Trp
 145 150 155 160
 Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Gly Ile Arg
 165 170 175

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

Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 245 250 255

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 260 265 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 275 280 285

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
 290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 305 310 315 320

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
 340 345 350

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
 370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
 420 425 430

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
 435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 465 470

<210> 77
 <211> 476

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 77

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

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

 20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

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

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

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

 85 90 95
Ala Lys Gln Gly Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp His Arg Gly Gln Gly

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

 115 120 125
Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

 130 135 140
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser

145 150 155 160
Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp

 165 170 175
Val Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

 180 185 190
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu

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

450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

465 470 475

<210> 78

<211> 344

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 78

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

115 120 125

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

130 135 140

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

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

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

 275 280 285
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 290 295 300
 Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
 305 310 315 320
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 325 330 335
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 340

<210> 79

<211> 465

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 79

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

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

 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
 115 120 125
 Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
 130 135 140
 Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe Trp Met Ser Trp Val Arg Gln
 145 150 155 160
 Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Gln Ala Gly
 165 170 175

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

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

 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 305 310 315 320
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 355 360 365

 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 370 375 380
 Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 405 410 415
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp
 420 425 430

 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 435 440 445
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 450 455 460
 Gly
 465
 <210> 80
 <211> 470

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 80

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe

 20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

 35 40 45
Ala Thr Ile Ser Gln Ala Gly Ser Glu Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val

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

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

 85 90 95
Ala Ser Gly Val Tyr Ser Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val

 100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val

 115 120 125
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu

 130 135 140
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe Trp Met

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

 165 170 175
Ile Ser Gln Ala Gly Ser Glu Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly

 180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr Leu Gln

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

450 455 460

Leu Ser Leu Ser Leu Gly

465 470

<210> 81

<211> 348

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 81

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Asn

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
 165 170 175
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 180 185 190
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 195 200 205
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 210 215 220

 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 225 230 235 240
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 245 250 255
 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys
 260 265 270
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 275 280 285

 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 290 295 300
 Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 305 310 315 320
 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 325 330 335
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 340 345

 <210> 82
 <211
 > 478
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 82

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

 50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Asn

 85 90 95

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

 100 105 110

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

 115 120 125

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

 130 135 140

Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser

145 150 155 160

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

 165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn

 180 185 190

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

 195 200 205

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

 210 215 220

Tyr Asn Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg

<210> 83
 <211> 355
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 83

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

 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
 100 105 110
 Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu
 115 120 125

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

180 185 190

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 195 200 205

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 210 215 220

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
 225 230 235 240

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 245 250 255

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 260 265 270

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 275 280 285

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 290 295 300

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr
 305 310 315 320

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 325 330 335

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 340 345 350

Ser Leu Gly
 355

<210> 84

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 84

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr

 100 105 110

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

 115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala

145 150 155 160

Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln

 165 170 175

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly

 180 185 190

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

195 200 205

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

210 215 220

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly

225 230 235 240

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

245 250 255
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys

260 265 270
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

275 280 285
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

290 295 300
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln

305 310 315 320
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

325 330 335
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

340 345 350
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

355 360 365
 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

370 375 380
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

385 390 395 400
 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys

405 410 415
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

420 425 430
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

435 440 445
 Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

450 455 460
 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

465 470 475 480
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

485 490

<210> 85

<211> 485

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 85

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

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

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

 35 40 45
 Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

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

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

 85 90 95
 Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln

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

 115 120 125
 Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

 130 135 140
 Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser

 145 150 155 160
 Arg Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

 165 170 175
 Gly Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp

 180 185 190

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 195 200 205
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 210 215 220
 Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly
 225 230 235 240
 Tyr Tyr Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 245 250 255
 Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 260 265 270
 Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 275 280 285
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 290 295 300
 Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 305 310 315 320
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 325 330 335
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 340 345 350
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 355 360 365
 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 370 375 380
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
 385 390 395 400
 Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 405 410 415
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 420 425 430
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg

435 440 445
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

450 455 460
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 465 470 475 480

Ser Leu Ser Leu Gly
 485

<210> 86

<211> 485

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 86

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
 100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
 385 390 395 400

Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 405 410 415

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 420 425 430

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg
 435 440 445

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
 450 455 460

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 465 470 475 480

Ser Leu Ser Leu Gly
 485

<210> 87

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 87

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Met Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

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

85 90 95

Ala Lys Gln Gly Gly Asn Asp Gly Pro Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 88

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 88

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Gln Gly Gly Asn Asp Gly Pro Phe Asp His Arg Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 89

<211> 119

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 89
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

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

<210> 90
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 90
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

<210> 91

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 91

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

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

<210> 92

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 92

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

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

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

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

Ala Lys Gln Gly Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 93

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> SITE

<222> (1)..(50)

<223> /note="This sequence may encompass 1-10 'Gly Gly Gly Gly Ser' repeating units"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 93

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1	5	10	15
Gly Gly Gly Ser	Gly Gly Gly Gly Ser	Gly Gly Gly Gly Ser	Gly Gly
20	25	30	
Gly Gly Ser	Gly Gly Gly Gly Ser	Gly Gly Gly Gly Ser	Gly Gly Gly
35	40	45	
Gly Ser			
50			