(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0093583
(43) 공개일자 2025년06월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
A61P 19/02 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2025-7020109(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년12월21일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2020-7021048
원출원일자(국제) 2018년12월21일
심사청구일자 2021년12월20일
(85) 번역문제출일자 2025년06월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/067299
(87) 국제공개번호 WO 2019/126756
국제공개일자 2019년06월27일
(30) 우선권주장
62/609,759 2017년12월22일 미국(US)

(71) 출원인
테네오바이오, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 91320-1799, 싸우전드 옥스, 원 암젠 센터 드라이브
(72) 발명자
알드레드, 셸리 포스
미국, 캘리포니아 94560, 뉴어크, 스위트 320, 게이트웨이 블러바드 7999
반 스호텐, 윔
미국, 캘리포니아 94560, 뉴어크, 스위트 320, 게이트웨이 블러바드 7999
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김성남

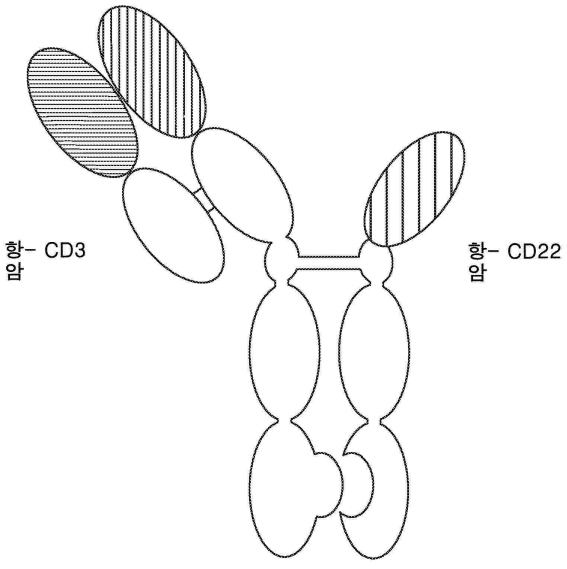
전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 **CD22에 결합하는 중쇄 항체**

(57) 요 약

항-CD22 중쇄 항체 (예: UniAbs™)가, 이러한 항체의 제조 방법, 이러한 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한 조성물, 및 CD22의 발현을 특징으로 하는 B 세포 장애의 치료를 위한 이들의 용도와 함께 개시된다.

대 표 도 - 도5d



(52) CPC특허분류
A61P 35/02 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/522 (2013.01)
C07K 2317/567 (2013.01)
C07K 2317/732 (2013.01)

(72) 발명자
오가나, 헤더 앤 엔.
미국, 캘리포니아 94560, 뉴어크, 스위트 320, 게이트웨이 블러바드 7999
데이비슨, 로라 마리
미국, 캘리포니아 94560, 뉴어크, 스위트 320, 게이트웨이 블러바드 7999
해리스, 캐서린
미국, 캘리포니아 94560, 뉴어크, 스위트 320, 게이트웨이 블러바드 7999
랑가스와미, 우다야
미국, 캘리포니아 94560, 뉴어크, 스위트 320, 게이트웨이 블러바드 7999
트린크레인, 나단 디.
미국, 캘리포니아 94560, 뉴어크, 스위트 320, 게이트웨이 블러바드 7999

명 세 서

청구범위

청구항 1

(a) 서열 번호: 1 내지 10의 아미노산 서열 중 임의의 것에서 2개 이하의 치환을 갖는 CDR1; 및/또는

(b) 서열 번호: 11 내지 17의 아미노산 서열 중 임의의 것에서 2개 이하의 치환을 갖는 CDR2; 및/또는

(c) 서열 번호: 18 내지 23의 아미노산 서열 중 임의의 것에서 2개 이하의 치환을 갖는 CDR3

을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 CD22에 결합하는 중쇄-단독 항체.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열이 인간 프레임워크에 존재하는 것인, 중쇄-단독 항체.

청구항 3

제1항에 있어서, CH1 서열의 부재 하에 중쇄 불변 영역 서열을 추가로 포함하는 중쇄-단독 항체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 서열 번호: 1 내지 10으로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR1 서열; 및/또는

(b) 서열 번호: 11 내지 17로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR2 서열; 및/또는

(c) 서열 번호: 18 내지 23으로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR3 서열

을 포함하는 중쇄-단독 항체.

청구항 5

제4항에 있어서,

(a) 서열 번호: 1 내지 10으로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR1 서열; 및

(b) 서열 번호: 11 내지 17로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR2 서열; 및

(c) 서열 번호: 18 내지 23으로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR3 서열

을 포함하는 중쇄-단독 항체.

청구항 6

제5항에 있어서,

(a) 서열 번호: 1의 CDR1 서열, 서열 번호: 11의 CDR2 서열, 및 서열 번호: 18의 CDR3 서열; 또는

(b) 서열 번호: 1의 CDR1 서열, 서열 번호: 12의 CDR2 서열, 및 서열 번호: 19의 CDR3 서열; 또는

(c) 서열 번호: 1의 CDR1 서열, 서열 번호: 12의 CDR2 서열, 및 서열 번호: 20의 CDR3 서열

을 포함하는 중쇄-단독 항체.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 24 내지 84의 서열 중 임의의 것과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는 중쇄-단독 항체.

청구항 8

제7항에 있어서, 서열 번호: 24 내지 84로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 영역 서열을 포함하는 중쇄-단독 항체.

청구항 9

제8항에 있어서, 서열 번호: 24의 중쇄 가변 영역 서열을 포함하는 중쇄-단독 항체.

청구항 10

(a) 하기 식의 CDR1 서열:

G X_1 S I X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 Y

(X_1은 D 또는 G이고;

X_2는 S, T, I 또는 N이고;

X_3은 S 또는 D이고;

X_4는 G, S 또는 N이고;

X_5는 D, G 또는 S이고;

X_6은 Y 또는 H임);

(b) 하기 식의 CDR2 서열:

X_7 X_8 Y X_9 G X_{10} X_{11}

(X_7은 I 또는 V이고;

X_8은 Y 또는 H이고;

X_9는 S 또는 T이고;

X_{10}은 A, V 또는 S이고;

X_{11}은 T 또는 A임); 및

(c) 하기 식의 CDR3 서열:

X_{12} R X_{13} D S S X_{14} W R S

(X_{12}는 T, A 또는 K이고;

X_{13}은 D 또는 E이고;

X_{14}는 N 또는 S임)

을 포함하는 중쇄 가변을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 CD22에 결합하는 중쇄-단독 항체.

청구항 11

인간 VH 프레임워크에서 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 CDR 서열은 서열 번호:1-23으로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR 서열에서 2개 이하의 치환을 갖는 서열인, CD22에 결합하는 중쇄-단독 항체.

청구항 12

제11항에 있어서, 인간 VH 프레임워크에서 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 CDR 서열은 서열 번호:1-23으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 중쇄-단독 항체.

청구항 13

인간 VH 프레임워크에서

(a) 서열 번호: 1의 CDR1 서열, 서열 번호: 11의 CDR2 서열, 및 서열 번호: 18의 CDR3 서열; 또는

(b) 서열 번호: 1의 CDR1 서열, 서열 번호: 12의 CDR2 서열, 및 서열 번호: 19의 CDR3 서열; 또는

(c) 서열 번호: 1의 CDR1 서열, 서열 번호: 12의 CDR2 서열, 및 서열 번호: 20의 CDR3 서열

을 포함하는, CD22에 결합하는 중쇄-단독 항체.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 다중특이성인 중쇄-단독 항체.

청구항 15

제14항에 있어서, 이중특이성인 중쇄-단독 항체.

청구항 16

제15항에 있어서, 2개의 상이한 CD22 단백질에 대한 결합 친화도를 갖는 중쇄-단독 항체.

청구항 17

제15항에 있어서, 동일한 CD22 단백질 상의 2개의 상이한 에피토프에 대한 결합 친화도를 갖는 중쇄-단독 항체.

청구항 18

제14항에 있어서, 효과기 세포에 대한 결합 친화도를 갖는 중쇄-단독 항체.

청구항 19

제14항에 있어서, T-세포 항원에 대한 결합 친화도를 갖는 중쇄-단독 항체.

청구항 20

제19항에 있어서, CD3에 대한 결합 친화도를 갖는 중쇄-단독 항체.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, CAR-T 포맷의 것인 중쇄-단독 항체.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 중쇄-단독 항체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 23

CD22의 발현을 특징으로 하는 B-세포 장애를 갖는 대상체에게 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 항체 또는 제22항의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, CD22의 발현을 특징으로 하는 B-세포 장애의 치료 방법.

청구항 24

CD22의 발현을 특징으로 하는 B-세포 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 항체의 용도.

청구항 25

CD22의 발현을 특징으로 하는 B-세포 장애의 치료를 위한 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 항체.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장애가 미만성 B형 대세포 림프종 (DLBCL)인 방법.

청구항 27

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장애가 비호지킨 림프종 (NHL)인 방법.

청구항 28

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장애가 전신 홍반성 루프스 (SLE)인 방법.

청구항 29

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장애가 류머티스성 관절염 (RA)인 방법.

청구항 30

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장애가 다발성 경화증 (MS)인 방법.

청구항 31

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 32

제31항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 33

제32항의 벡터를 포함하는 세포.

청구항 34

제31항에 따른 세포를 항체의 발현이 허용되는 조건 하에 성장시키고, 상기 세포로부터 항체를 단리하는 것을 포함하는, 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 항체의 생성 방법.

청구항 35

UniRat 동물을 CD22로 면역화하고, CD22-결합 중쇄 서열을 동정하는 것을 포함하는, 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 항체 제조 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 12월 22일자로 출원된 미국 가출원 제62/609,759호의 출원일의 우선권을 주장하며, 그 개시 내용은 그 전체가 참조로 본원에서 인용된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 그 전체가 참조로 포함된다. 2019년 2월 7일에 작성된 ASCII 사본의 이름은 TNO-0009-WO_SL.txt이며 크기는 80,329 바이트이다.

[0005] 기술 분야

[0006] 본 발명은 CD22에 결합하는 인간 중쇄 항체(예를 들어, UniAbs™)에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 이러한 항체의 제조 방법, 이러한 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 조성물, 및 CD22의 발현을 특징으로하는 B-세포 장애를 치료하기 위한 이들의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] CD22

[0008] CD22 (또한, SIGLEC-2 (UniProt P20273)로서 공지됨)는, 성숙 B-세포 상에서 발현되는 세포-표면 수용체이다. CD22는 다수의 Ig 도메인을 함유하고 면역글로불린 수퍼패밀리의 구성원이다. CD22의 세포외 도메인은, CD45 세포 표면 단백질 상에 존재하는 것들을 포함한 시알산 모이어티와 상호작용한다. CD22는 B-세포 수용체 신호전달에 대한 억제성 수용체로서 기능하는 것으로 생각된다. CD20 및 CD19와 함께, CD22의 제한된 B-세포 발현은 이를 B-세포 악성종양의 치료적 치료를 위한 매력적인 표적으로 만든다. CD22에 대해 특이적인 단일클론 항체는 문헌에 기술되어 있고 (예: Jabbour, Elias, et al. "Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia." *Blood* 125.26 (2015): 4010-4016), 표준 단일클론 (예: 에프라투주맙) 뿐만 아니라 항체-약물 컨쥬게이트 (이노투주맙 오조가미신)로서 치료적으로 사용되었다. 추가로, 항-CD22 키메라 항원 수용체 T-세포가 백혈병 치료를 위해 임상에서 사용되었다 (Fry, Terry J., et al. "CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy." *Nature medicine* (2017)).

[0009] 중쇄 항체

[0010] 종래의 IgG 항체에서, 중쇄와 경쇄의 연결은 부분적으로 경쇄 불변 영역 및 중쇄의 CH1 불변 도메인 사이의 소수성 상호작용으로 인한 것이다. 중쇄 및 경쇄 사이의 이러한 소수성 상호작용에도 또한 기여하는 중쇄 프레임워크 2 (FR2) 및 프레임워크 4 (FR4) 영역에는 추가 잔기들이 있다.

[0011] 그러나, 낙타과 (낙타, 단봉낙타(dromedaries) 및 라마를 포함하는 낙타아목(Tylopoda))의 혈청은 H-사슬 (중쇄-단독 항체 또는 UniAbs™)의 쌍으로만 구성된 항체의 주요 유형을 함유하는 것으로 알려져 있다. 낙타과 *(Camelidae)* [단봉낙타*(Camelus dromedarius)*, 쌍봉낙타*(Camelus bactrianus)*, 라마*(Lama glama)*, 구아나코*(Lama guanaco)*, 알파카*(Lama alpaca)* 및 비쿠냐*(Lama vicugna)*]의 UniAbs™는, 단일 가변 도메인 (VHH), 힌지 (hinge) 영역 및 2개의 불변 도메인 (CH2 및 CH3)으로 이루어진 독특한 구조를 가지며, 이는 고전적 항체의 CH2 및 CH3 도메인과 매우 상동이다. 이들 UniAbs™는 게놈에 존재하지만, mRNA 프로세싱 도중 스플라이싱되어 없어지는(spliced out) 불변 영역 (CH1)의 제1 도메인이 결여된다. CH1 도메인의 부재가 UniAbs™의 경쇄의 부재를 설명하는데, 이 도메인이 경쇄의 불변 도메인에 대한 고정 부위이기 때문이다. 이러한 UniAbs™는 통상적인 항체 또는 이들의 단편의 3개의 CDR에 의해 항원-결합 특이성 및 높은 친화도를 부여받도록 자연적으로 진화되었다 (Muyldermans, 2001; *J Biotechnol* 74: 277-302; Revets 등, 2005; *Expert Opin Biol Ther* 5: 111-124). 상어와 같은 연골 어류(Cartilaginous fish)는 또한 IgNAR로 명명된, 독특한 유형의 면역글로불린을 진화시켰으며, 이는 경쇄 폴리펩티드가 결여되고 전체적으로 중쇄에 의해 구성된다. IgNAR 분자는 단일 중쇄 폴리펩티드의 가변 도메인 (vNARs)을 생산하기 위해 분자공학기술에 의해 조작될 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)].

[0012] 1960년대에 경쇄가 없는 중쇄-단독 항체의 항원에 대한 결합 능력은 확립되었다 [Jaton 등 (1968) *Biochemistry*, 7, 4185-4195]. 경쇄로부터 물리적으로 분리된 중쇄 면역글로불린은 사량체 항체에 비해 항원-결합 활성의 80%를 유지하였다. 문헌 [Sitia 등 (1990) *Cell*, 60, 781-790]은, 재배열된 마우스 μ 유전자로부터 CH1 도메인을 제거함으로서 포유류 세포 배양에서 경쇄가 없는 중쇄-단독 항체의 생산을 초래한다는 것을 입증하였다. 생성된 항체는 VH 결합 특이성 및 효과기(effector) 기능을 유지하였다.

[0013] 면역화를 통해 다양한 항원에 대해 높은 특이성 및 친화도를 가지는 중쇄 항체를 생성할 수 있고 [van der Linden, R. H., 등 *Biochim. Biophys. Acta*. 1431, 37-46 (1999)], 효모에서 VHH 부분은 쉽게 클로닝되고 발현될 수 있다 [Frenken, L. G. J., 등 *J. Biotechnol*. 78, 11-21 (2000)]. 이들의 발현, 가용성 및 안정성 수준은, 고전적 F(ab) 또는 Fv 단편의 수준보다 현저하게 높다 [Ghahroudi, M. A. 등 *FEBS Lett*. 414, 521-526 (1997)].

[0014] λ (람다) 경(L) 쇄 유전자좌 및/또는 λ 및 κ (카파) L 사슬 유전자좌를 기능적으로 침묵시킨(silenced) 마우스, 및 이러한 마우스에 의해 생산된 항체가 미국 특허 제7,541,513호 및 제8,367,888호에 기술된다. 마우스 및 랫트에서의 중쇄-단독 항체의 재조합 생산은, 예를 들어, 문헌 [WO2006008548; 미국 출원 공개 제20100122358호; Nguyen 등, 2003, *Immunology*; 109(1), 93-101; Brüggemann 등, *Crit. Rev. Immunol.*; 2006, 26(5): 377-90; 및 Zou 등, 2007, *J Exp Med*; 204(13): 3271-3283]에서 보고되었다. 아연 핑거 뉴클레아제 (zinc-finger nuclease)의 배아 미세주입을 통한 넉아웃 랫트의 생산은, 문헌 [Geurts 등, 2009, *Science*,

325(5939): 433]에 기술된다. 가용성 중쇄-단독 항체 및 그러한 항체를 생산하는 이종 중쇄 유전자좌를 포함하는 형질전환 설치류는, 미국 특허 제8,883,150호 및 제9,365,655호에 기술된다. 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 기술된다.

발명의 내용

[0015] 본 발명의 측면은 CD22에 대한 결합 친화도를 갖는, UniAbs™을 포함하나 이에 제한되지 않는 중쇄 항체에 관한 것이다. 본 발명의 추가의 측면은 이러한 항체의 제조 방법, 이러한 항체를 포함하는 조성물, 및 CD22의 발현을 특징으로 하는 B-세포 장애의 치료에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

[0016] 일부 양태에서, CD22에 결합하는 중쇄-단독 항체는 (a) 서열 번호: 1 내지 10의 아미노산 서열 중 임의의 것에서 2개 이하의 치환을 갖는 CDR1; 및/또는 (b) 서열 번호: 11 내지 17의 아미노산 서열 중 임의의 것에서 2개 이하의 치환을 갖는 CDR2; 및/또는 (c) 서열 번호: 18 내지 23의 아미노산 서열 중 임의의 것에서 2개 이하의 치환을 갖는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열은 인간 프레임워크에 존재한다. 일부 양태에서, 중쇄-단독 항체는 CH1 서열의 부재 하에 중쇄 불변 영역 서열을 추가로 포함한다.

[0017] 일부 양태에서, 중쇄-단독 항체는 (a) 서열 번호: 1 내지 10으로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR1 서열; 및/또는 (b) 서열 번호: 11 내지 17로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR2 서열; 및/또는 (c) 서열 번호: 18 내지 23으로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR3 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 중쇄-단독 항체는 (a) 서열 번호: 1 내지 10으로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR1 서열; 및 (b) 서열 번호: 11 내지 17로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR2 서열; 및 (c) 서열 번호: 18 내지 23으로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR3 서열을 포함한다.

[0018] 일부 양태에서, 중쇄-단독 항체는 (a) 서열 번호: 1의 CDR1 서열, 서열 번호: 11의 CDR2 서열, 및 서열 번호: 18의 CDR3 서열; 또는 (b) 서열 번호: 1의 CDR1 서열, 서열 번호: 12의 CDR2 서열, 및 서열 번호: 19의 CDR3 서열; 또는 (c) 서열 번호: 1의 CDR1 서열, 서열 번호: 12의 CDR2 서열, 및 서열 번호: 20의 CDR3 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 중쇄-단독 항체는 서열 번호: 24 내지 84의 서열 중 임의의 것과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 중쇄-단독 항체는 서열 번호: 24 내지 84로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 영역 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 중쇄-단독 항체는 서열 번호: 24의 중쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0019] 일부 양태에서, CD22에 결합하는 중쇄-단독 항체는, (a) 하기 식의 CDR1 서열:

[0020] G X_1 S I X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 Y (서열번호 85)

[0021] (여기서, X_1은 D 또는 G이고; X_2는 S, T, I 또는 N이고; X_3은 S 또는 D이고; X_4는 G, S 또는 N이고; X_5는 D, G 또는 S이고; X_6은 Y 또는 H임); 및 (b) 하기 식의 CDR2 서열:

[0022] X_7 X_8 Y X_9 G X_{10} X_{11} (서열번호 86)

[0023] (여기서, X_7은 I 또는 V이고; X_8은 Y 또는 H이고; X_9는 S 또는 T이고; X_{10}은 A, V 또는 S이고; X_{11}은 T 또는 A임); 및 (c) 하기 식의 CDR3 서열:

[0024] X_{12} R X_{13} D S S X_{14} W R S (서열번호 87)

[0025] (여기서, X_{12}는 T, A 또는 K이고; X_{13}은 D 또는 E이고; X_{14}는 N 또는 S임)을 포함하는 중쇄 가변을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0026] 일부 양태에서, CD22에 결합하는 중쇄-단독 항체는 인간 VH 프레임워크에서 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 CDR 서열은 서열 번호:1-23으로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR 서열에서 2개 이하의 치환을 갖는 서열이다.

[0027] 일부 양태에서, 중쇄-단독 항체는 인간 VH 프레임워크에서 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 CDR 서열은 서열 번호:1-23으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0028] 일부 양태에서, CD22에 결합하는 중쇄-단독 항체는, 인간 VH 프레임워크에서, a) 서열 번호: 1의 CDR1 서열, 서

열 번호: 11의 CDR2 서열, 및 서열 번호: 18의 CDR3 서열; 또는 (b) 서열 번호: 1의 CDR1 서열, 서열 번호: 12의 CDR2 서열, 및 서열 번호: 19의 CDR3 서열; 또는 (c) 서열 번호: 1의 CDR1 서열, 서열 번호: 12의 CDR2 서열, 및 서열 번호: 20의 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0029] 일부 양태에서, 중쇄-단독 항체는 다중특이성이다. 일부 양태에서, 중쇄-단독 항체는 이중특이성이다. 일부 양태에서, 중쇄-단독 항체는 2개의 상이한 CD22 단백질에 대한 결합 친화도를 갖는다. 일부 양태에서, 중쇄-단독 항체는 동일한 CD22 단백질 상의 2개의 상이한 에피토프에 대한 결합 친화도를 갖는다. 일부 양태에서, 중쇄-단독 항체는 효과기 세포에 대한 결합 친화도를 갖는다. 일부 양태에서, 중쇄-단독 항체는 T-세포 항원에 대한 결합 친화도를 갖는다. 일부 양태에서, 중쇄-단독 항체는 CD3에 대한 결합 친화도를 갖는다. 일부 양태에서, 중쇄-단독 항체는 CAR-T 포맷의 것이다.

[0030] 본 발명의 측면은 본원에서 기술된 중쇄-단독 항체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0031] 본 발명의 측면은, B-세포 장애를 갖는 대상체에게 본원에서 기술된 항체 또는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, CD22의 발현을 특징으로 하는 B-세포 장애의 치료 방법에 관한 것이다. 특정 다른 측면에서, 본 발명은, CD22의 발현을 특징으로 하는 B-세포 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 본원에서 기술된 항체의 용도에 관한 것이다. 또한 다른 측면에서, 본 발명은 CD22의 발현을 특징으로 하는 B-세포 장애의 치료에서의 사용을 위한 본원에서 기술된 항체에 관한 것이다. 이들 측면과 관련하여, 또한 일부 양태에서, 장애는 미만성 B형 대세포 림프종 (DLBCL)이다. 일부 양태에서, 장애는 비호지킨림프종 (NHL)이다. 일부 양태에서, 장애는 전신 홍반성 루프스 (SLE)이다. 일부 양태에서, 장애는 류머티스성 관절염 (RA)이다. 일부 양태에서, 장애는 다발성 경화증 (MS)이다.

[0032] 본 발명의 측면은 본원에서 기술된 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드, 이러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터, 및 이러한 벡터를 포함하는 세포에 관한 것이다.

[0033] 본 발명의 측면은, 본원에서 기술된 세포를 항체의 발현이 허용되는 조건 하에 성장시키고, 세포로부터 항체를 단리하는 것을 포함하는, 본원에서 기술된 항체의 생성 방법에 관한 것이다.

[0034] 본 발명의 측면은, UniRat 동물을 CD22로 면역화하고, CD22-결합 중쇄 서열을 동정하는 것을 포함하는, 본원에서 기술된 항체의 제조 방법에 관한 것이다.

[0035] 이들 및 추가의 측면을 실시예를 포함한 본 개시 내용의 나머지 부분에서 추가로 설명할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0036] 도 1은 항-CD22 중쇄 항체 특유 CDR 아미노산 서열을 나타낸다.

도 2는 항-CD22 중쇄 항체 가변 도메인 아미노산 서열을 나타낸다.

도 3은 항-CD22 중쇄 항체 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열을 나타낸다.

도 4는 항-CD22 중쇄 항체 생물학적 활성을 나타낸다.

도 5a는 다우디(Daudi) 세포에 대한 항체 농도의 함수로서의 퍼센트 특이적 용해를 도시한 그래프이다.

도 5b는 라지(Raji) 세포에 대한 항체 농도의 함수로서의 퍼센트 특이적 용해를 도시한 그래프이다.

도 5c는 라모스(Ramos) 세포에 대한 항체 농도의 함수로서의 퍼센트 특이적 용해를 도시한 그래프이다.

도 5d는 본 발명의 하나의 양태에 따른 이중특이성 항-CD22 x 항-CD3의 개략도이다.

도 6은 희석의 함수로서의 혈청 역가를 나타내는 일련의 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 달리 지시되지 않는 한, 본 발명의 실시는 분자생물학 (재조합 기술 포함), 미생물학, 세포생물학, 생화학 및 면역학의 통상적인 기술을 사용하며, 이는 당업계의 기술 범위 내이다. 이러한 기술은 하기와 같은 문헌에 충분히 설명되어 있다: "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 정기 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 및 Harlow, Using Antibodies: A Laboratory Manual: Portable Protocol No.I, Cold Spring Harbor Laboratory (1998); 및 Harlow 및 Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory; (1988).

[0038] 값의 범위가 제공되는 경우, 범위의 상한 내지 하한 사이의 각각의 중간 값 (문맥에서 분명하게 달리 지시되지 않는 한, 하한 단위의 1/10까지), 및 명시된 범위 내의 임의의 다른 명시된 또는 중간 값은 본 발명에 포함되는 것으로 이해된다. 더 작은 범위에 독립적으로 포함될 수 있는 이들 더 작은 범위의 상한 및 하한도, 또한 본 발명에 포함되며, 명시된 범위 내 임의의 특별히 배제된 한계에 적용된다. 명시된 범위가 상기 한계들 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우, 이들 포함된 한계 중 하나 또는 둘 모두를 제외하는 범위가 또한 본 발명에 포함된다.

[0039] 달리 지시되지 않는 한, 본원에서 항체 잔기는 카밧 계수 시스템(Kabat numbering system)에 따라 번호가 매겨진다 [*예를 들어*, Kabat *등*, Sequences of Immunological Interest. 5판. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991) 참조].

[0040] 하기의 설명에서, 본 발명의 보다 철저한 이해를 제공하기 위해 다수의 특정 세부 사항이 제시된다. 그러나, 본 발명이 하나 이상의 이들 세부 사항 없이 실행될 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 다른 예시에서, 당업자에게 공지된, 공지된 특징 및 절차는 본 발명을 모호하게 하는 것을 피하기 위해 기술되지 않는다.

[0041] 특허 출원 및 출판물을 포함하는, 본 개시에 걸쳐 인용된 모든 참고 문헌은 그 전체가 본원에서 참조로 포함된다.

[0042] I. 정의

[0043] "포함하는"은 언급된 요소가 조성물/방법/키트에서 요구되지만, 다른 요소가 청구항의 범위 내에서 조성물/방법/키트 등을 형성하기 위해 포함될 수 있음을 의미한다.

[0044] "~로 본질적으로 이루어지는"은, 본 발명의 기본적이고 신규한 특성(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 특정 물질 또는 단계에 대해 기술된 조성물 또는 방법의 범위의 제한을 의미한다.

[0045] "~로 이루어지는"은, 청구항에 명시되지 않은 임의의 요소, 단계, 또는 성분이 조성물, 방법, 또는 키트로부터의 배제됨을 의미한다.

[0046] 본 발명의 항체 잔기는 카밧 계수 시스템(Kabat numbering system) 및 EU 계수 시스템(EU numbering system)에 따라 번호가 매겨진다. 카밧 계수 시스템(Kabat numbering system)은 일반적으로 가변 도메인의 잔기(중쇄의 대략 1-113 잔기)를 언급할 때 사용한다 [예를 들어, Kabat 등, Sequences of Immunological Interest. 5판. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)]. "EU 계수 시스템"또는 "EU 인덱스"는 일반적으로 면역글로불린 중쇄 불변 영역에서 잔기를 언급 할 때 사용한다 (예를 들어, Kabat 등, 상기 문헌에 보고된 EU 인덱스). "카밧에서 EU 지수"는 인간 IgG1 EU 항체의 잔기 계수를 지칭한다. 본 발명에서 달리 언급되지 않는 한, 항체의 가변 도메인에서 잔기 번호에 대한 언급은 카밧 계수 시스템에서 잔기 번호를 의미한다. 본 발명에서 달리 언급되지 않는 한, 항체의 불변 도메인에서 잔기 번호에 대한 언급은 EU 계수 시스템에서 잔기 번호를 의미한다.

[0047] 본원에서 사용된 용어 "단클론 항체"는, 실질적으로 상동 항체의 집단으로부터 획득한 항체를 지칭하며, 즉, 집단을 포함하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연적으로 발생하는 돌연변이를 제외하고 동일하다. 단클론 항체는 매우 특이적이고, 단일 항원 부위로 향한다. 더욱이, 전형적으로 상이한 결정기 (에피토프)들로 향하는 상이한 항체들을 포함하는 통상적인 (다클론) 항체와 대조적으로, 각각 단클론 항체는 항원 상의 단일 결정기로 향한다. 본 발명에 따른 단클론 항체는 Kohler et al. (1975) *Nature* 256:495에 의해 처음 기술된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있고, 또한 예를 들어 재조합 단백질 생산 방법 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,816,567 참조)을 통해 제조될 수있다.

[0048] 항체와 연결되어 사용되는 용어 "가변적인"은, 항체 가변 도메인의 일부 부분이 항체들 중에서 넓은 범위로 상이하고 그의 특정 항원에 대한 각각 특정 항체의 결합 및 특이성에 사용된다는 사실을 지칭한다. 그러나, 가변성은 항체의 가변 도메인에 전체에서 고르게 분포되지 않는다. 이는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 모두 초가변 영역으로 불리는 3개의 세그먼트(segment)에 집중된다. 가변 도메인의 보다 고도로 보존된 부분을, 프레임워크 영역 (framework region, FR)이라 부른다. 천연 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은, 대체로 3개의 초가변 영역에 의해

연결되어 루프 연결을 형성하는 β-시트 배치, 일부 경우에는 β-시트 구조의 형성 부분을 채택하는 4개의 FR을 각각 포함한다. 각각 사슬 내 초가변 영역은 FR에 매우 근접하여 모여 있고, 다른 사슬로부터의 초가변 영역과 함께 항체의 항원-결합 부위의 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 항원에 대한 항체의 결합에 직접적으로 관여하지는 않지만, 항체 의존성 세포독성 (ADCC)에의 항체의 참여와 같은 다양한 효과기 기능을 보여준다.

[0049] 본원에서 사용되는 용어 "초가변 영역"은, 항원-결합을 담당하는 항체의 아미노산 잔기를 지칭한다. 초가변 영역은 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"로부터의 아미노산 잔기 [*예를 들어,* 중쇄 가변 도메인의 잔기 31 내지 35 (H1), 50 내지 65 (H2), 및 95 내지 102 (H3); Kabat *등, Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5판 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)], 및/또는 중쇄 가변 도메인의 "초가변 루프" 잔기 26-32 (H1), 53-55 (H2) 및 96-101 (H3)로부터의 이들 잔기 ; Chothia 및 Lesk *J. Mol. Biol.* 196: 901-917 (1987)]. "프레임워크 영역" 또는 "FR" 잔기는, 본원에서 정의된 바와 같이 초가변 영역 잔기 이외의 가변 도메인 잔기이다.

[0050] 예시적인 CDR 지정을 본원에서 나타내지만, 그러나 당업자는 이것이 서열 가변성에 근거하며, 가장 흔히 사용되는 카밧(Kabat) 정의를 포함한 CDR의 다수의 정의가 흔히 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). 초티아(Chothia) 정의는 구조적 루프 영역의 위치를 기초로 한다 [Chothia 등 "Conformations of immunoglobulin hypervariable regions. "*Nature*. 1989; 342: 877-883). 대체적인 관심 CDR 정의는 제한없이 문헌[Honegger, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool. "*J Mol Biol*. 2001;309: 657-670; Ofran 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: 133-139.]에 개시되고, 이들 각각은 본원에서 구체적으로 참조로 인용된다].

[0051] 용어 "중쇄 단독 항체"와 "중쇄 항체"는 상호교환적으로 사용되고, 가장 넓은 의미에서, 통상적인 항체의 경쇄가 결여된 항체를 지칭한다. 상기 용어는 구체적으로 CH1 도메인의 부재하에, VH 항원-결합 도메인과 CH2 및 CH3 불변 도메인을 포함하는 동종이량체 항체, 그러한 항체의 기능성(항원-결합) 변이체, 가용성 VH 변이체, 하나의 가변 도메인(V-NAR)의 동종이량체 및 5가지 C-유사 불변 도메인(C-NAR) 및 이들의 기능성 단편을 포함하는 Ig-NAR 및 가용성 단일 도메인 항체(sUniDabs™)를 포함하며, 이에 제한되지 않는다. 한 실시 예에서, 중쇄 단독 항체는 프레임워크 1, CDR1, 프레임워크 2, CDR2, 프레임워크 3, CDR3 및 프레임워크 4로 구성하는 가변 영역 항원-결합 도메인으로 구성한다. 또 다른 실시 예에서, 중쇄 단독 항체는 항원-결합 도메인, 적어도 일부의 힌지 영역, CH2 및 CH3 도메인으로 구성한다. 또 다른 실시 예에서, 중쇄 단독 항체는 항원-결합 도메인, 적어도 일부의 힌지 영역 및 CH2 도메인으로 구성한다. 추가적인 실시 예에서, 중쇄 단독 항체는 항원-결합 도메인, 적어도 일부의 힌지부위 및 CH3 도메인으로 구성한다. CH2 및/또는 CH3 도메인이 단축된 중쇄 단독 항체가 또한 본 발명에서 포함된다. 추가적인 실시 예에서 중쇄는 항원-결합 도메인 및 적어도 하나 이상의 CH(CH1, CH2, CH3, 또는CH4) 도메인으로 구성되지만, 힌지 영역은 없다. 중쇄 단독 항체는 2개의 중쇄가 이황화(disulfide) 결합되거나, 서로 공유결합 또는 비공유결합으로 부착된 이량체 형태일 수 있다. 중쇄 단독 항체는 IgG 서브 클래스에 속할 수 있지만, IgM, IgA, IgD 및 IgE 서브 클래스와 같은 다른 서브 클래스에 속하는 항체도 또한 본 발명에 포함된다. 특정 실시 예에서, 중쇄 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 서브 타입이고, 특히 IgG1 서브 타입이다. 한 실시 예에서, 본원의 중쇄 단독 항체는 키메라 항원 수용체(CAR)의 결합(표적화) 도메인으로 사용된다. 이 정의는 구체적으로 UniAbs™로 불리는, 인간 면역글로불린 형질전환 랫트(UniRat™)에서 생성한 인간 중쇄 단독 항체를 포함한다. UniAbs™의 가변 영역(VH)를 UniDabs™라고 지칭하며, 이는 다중특이성이고 효능이 증가하며 반감기가 연장한 새로운 치료제 개발을 위해 Fc 영역 또는 혈청 알부민에 연결할 수 있는 다목적 빌딩 블록이다. 동종이량체 UniAbs™는 경쇄인 VL 도메인이 결여되어 있으므로, 항원은 하나의 단일 도메인인 중쇄 항체의 중쇄 가변 도메인(VH)에서 인식한다.

[0052] 본원에 사용된 용어 "CD22" 및 "분화 클러스터-22"는 성숙 B 세포의 표면에서 발견되고 일부 미성숙한 B 세포에

서는 더 적게 발견되는 SIGLEC 렉틴 패밀리에 속하는 분자를 지칭한다. 용어 "CD22"는 임의의 인간 및 인간이 아닌 동물 종의 CD22 단백질을 포함하고, 구체적으로 인간이 아닌 포유 동물의 CD22뿐만 아니라 인간 CD22를 포함한다.

[0053] 본원에 사용된 용어 "인간 CD22"은 그의 공급원 또는 제조 방식에 관계없이, 인간 CD22의 임의의 변이체, 이소형 및 종 상동체(UniProt P20273)를 포함한다. 따라서, "인간 CD22"은 세포에 의해 자연적으로 발현한 인간 CD22 및 인간 CD22 유전자로 형질감염된 세포에서 발현한 CD22을 포함한다.

[0054] 용어 "항-CD22 중쇄 단독 항체", "CD22 중쇄 단독 항체", "항-CD22 중쇄 항체" 및 "CD22 중쇄 항체"는 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 상기 정의한 바와 같이, 중쇄 단독 항체를 지칭하고 인간 CD22을 포함하는 CD22에 면역특이적으로 결합한다. 본 정의는 상기 정의한 바와 같이, 인간 항-CD22 UniAb™ 항체를 생성하는 UniRats™를 포함하여 형질전환 동물, 예를 들어 인간 면역글로불린을 발현하는 형질전환 랫트 또는 형질전환 마우스에 의해 생성한 인간 중쇄 항체를 제한없이 포함한다.

[0055] 참조 폴리펩티드 서열에 대한 "백분율 (%) 아미노산 서열 동일성"은 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하기 위해, 그리고 서열 동일성의 일부로서 보존적 치환을 고려하지 않기 위해, 서열을 정렬하고 갭을 도입 한 후, 필요한 경우 참조 폴리펩티드 서열에서 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에서 아미노산 잔기의 백분율로 정의된다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하기 위한 정렬은 예를 들어 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 메갈리그(Megalign) (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 당업자에게 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 당업자는 비교될 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여, 서열 정렬을 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다. 그러나, 본원의 목적상, % 아미노산 서열 동일성 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 사용하여 생성된다.

[0056] "단리된(isolated)" 항체는, 본래 환경의 성분으로부터 동정되고 분리되고/거나 회수된 항체이다. 본래 환경의 오염물질 성분은 항체의 진단적 또는 치료적 용도를 방해하는 물질이며, 효소, 호르몬, 및 다른 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 바람직한 양태에서, 항체는 (1) 로리(Lowry)법에 의해 측정시 항체의 95% 중량 초과, 가장 바람직하게는 99% 중량 초과까지, (2) 방적컵 배열분석장치(spinning cup sequenator)의 사용시 적어도 15개 잔기의 N-말단 또는 내부 아미노산 서열을 획득하기에 충분한 정도까지, 또는 (3) 쿠마시블루(Coomassie blue) 또는 바람직하게는 은염색을 사용하여 환원성 또는 비환원성 조건 하에 SDS-PAGE에 의한 동질성까지 정제될 것이다. 단리된 항체는, 항체의 본래 환경의 적어도 하나의 구성요소가 존재하지 않을 것이기 때문에, 재조합 세포 내에 *제자리(in situ)* 항체를 포함한다. 그러나, 통상적으로 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.

[0057] 본 발명의 항체는 다중 특이적 항체를 포함한다. 다중 특이적 항체는 하나 이상의 결합 특이성을 가진다. 용어 "다중 특이적(multi-specific)"은 구체적으로 고차 다항원결정(polyepitopic) 특이성와 같은 고차 독립 특이적 결합 친화도 뿐만 아니라 "이중특이적" 및 "3중특이적", 뿐만 아니라 4가 항체 및 항체 단편을 포함한다. "다중 특이적" 항체는 구체적으로 하나 초과의 동일한 결합 엔티티(entity)를 포함하는 항체, 뿐만 아니라 상이한 결합 엔티티들의 조합을 포함하는 항체를 포함한다. 용어 "다중 특이적 항체", "다중 특이적 중쇄 단독 항체", "다중 특이적 종쇄 항체" 및 "다중 특이적 UniAb™"는, 가장 넓은 의미로 본원에서 사용되고, 하나 이상의 결합 특이성을 가지는 모든 항체를 다룬다. 본 발명의 다중 특이적 중쇄 항-CD22 항체는 구체적으로 인간 CD22과 같은 CD22 단백질 상의 하나 이상의 비중첩 에피토프에 면역특이적으로 결합하는 항체를 포함한다.

[0058] "에피토프(epitope)"는 단일 항체 분자가 결합하는 항원 분자의 표면 상의 부위이다. 일반적으로, 항원은 복수 또는 다수의 상이한 에피토프를 가지며 다수의 상이한 항체와 반응한다. 이 용어는 구체적으로 선형 에피토프 및 입체형태의 에피토프를 포함한다.

[0059] "에피토프 매핑"은, 표적 항원 상의 항체의 결합 부위 또는 에피토프를 확인하는 과정이다. 항체 에피토프는 선형 에피토프 또는 입체형태의 에피토프일 수 있다. 선형 에피토프는 단백질 내의 아미노산의 연속적 서열에 의해 형성된다. 입체형태의 에피토프는 단백질 서열에서 불연속적이지만, 단백질이 3차원 구조로 접힐 때 함께 결합되는 아미노산으로 형성된다.

[0060] "다항원결정 특이성"은 구체적으로 동일 또는 상이한 표적(들) 상의 둘 이상의 상이한 에피토프에 결합하는 능력을 지칭한다. 위에서 언급한 바, 본 발명은 구체적으로 다항원결정 특이성을 갖는 항-CD22 중쇄 항체, 즉 인간 CD22과 같은 CD22 단백질상에서 둘 이상의 중첩되지 않는 에피토프에 결합하는 항-CD22 중쇄 항체를 포함한다.용어 항원의 "중첩되지 않는 에피토프(들)" 또는 "비경쟁적 에피토프(들)"은 본 발명에서 나머지 구성원이

아닌, 한 쌍의 항원 특이적 항체의 한 구성원이 인식하는 에피토프(들)을 의미하는 것으로 정의한다. 한 쌍의 항체 혹은 다중특이성 항체에서 동일한 항원을 표적으로 하는 항원-결합 부위는 중첩되지 않는 에피토프를 인식하고, 해당 항원에 결합하는 데 경쟁하지 않고 동시에 결합할 수 있다.

[0061] 항체는 2개의 항체가 동일하거나 입체적으로 중첩되는 에피토프를 인식하는 경우, 참고 항체로서 "본질적으로 동일한 에피토프"에 결합한다. 2개의 에피토프가 동일하거나 입체적으로 중첩되는 에피토프에 결합하는지 여부를 결정하기 위한 가장 널리 사용하고 신속한 방법은 경쟁 검정(competition assay)이고, 이는 표지된 항원 또는 표지된 항체를 사용하여 모든 수의 상이한 형식으로 구성될 수 있다. 보통, 항원을 96-웰 플레이트에 고정시키고, 비표지 항체의 표지된 항체의 결합을 차단하는 능력을 방사성 또는 효소 표지를 사용하여 측정한다.

[0062] 본원에서 사용된 용어 "가(valent)"는, 항체 분자 내 특정 수의 결합 부위를 지칭한다.

[0063] "다가" 항체는 둘 이상의 결합 부위를 가진다. 따라서, 용어 "2가", "3가", 및 "4가"는 각각 2개의 결합 부위, 3개의 결합 부위, 및 4개의 결합 부위의 존재를 지칭한다. 따라서, 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 적어도 2가이고 3가, 4가, 또는 다가일 수 있다.

[0064] 이중특이적 단클론 항체 (BsMAB), 3중특이적 항체 등의 제조에 대해, 다양한 방법 및 단백질 배열이 공지되고 사용된다.

[0065] 용어 "이중특이적 3사슬 항체 유사 분자(bispecific three-chain antibody like molecule)" 또는 "TCA"는, 3개의 폴리펩티드 하위단위(subunit)를 포함하거나, 본질적으로 이로 이루어지거나, 또는 이로 이루어지는 항체-유사 분자를 지칭하기 위해 본원에서 사용되고, 이들 중 2개는 단클론 항체의 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄, 또는 항원-결합 영역 및 적어도 하나의 CH 도메인을 포함하는 그러한 항체 사슬의 기능성 항원-결합 단편을 포함하거나, 본질적으로 이로 이루어지거나, 또는 이로서 이루어진다. 이러한 중쇄/경쇄 쌍은 제1 항원에 대해 결합 특이성을 가진다. 세 번째 폴리펩티드 하위단위는 CH1 도메인의 부재 하에 CH2 및/또는 CH3 및/또는 CH4 도메인, 및 제2 항원의 에피토프 또는 제1 항원의 상이한 에피토프에 결합하는 항원 결합 도메인 (그러한 결합 도메인은 항체 중쇄 또는 경쇄의 가변 영역으로부터 유래되거나 이와 서열 동일성을 갖는다)을 포함하는 Fc 부분을 포함하는 중쇄-단독 항체를 포함하거나, 본질적으로 이로 이루어지거나, 또는 이로 이루어진다. 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 정의된 바와 같은 중쇄-단독 항체를 사용한다.

[0066] 용어 "키메라 항원 수용체" 또는 "CAR"는, 조작된 수용체를 지칭하기 위해 가장 넓은 의미로 본원에서 사용되고, 이는 막-관통 및 세포 내 신호 도메인에 대한 원하는 결합 특이성(예를 들어, 단클론 항체 또는 다른 리간드의 항원-결합 영역)을 형질전환한다. 전형적으로, 수용체는 T 세포 상에 단클론 항체의 특이성을 형질전환하여 키메라 항원 수용체 (CAR)를 생성하기 위해 사용된다. [*J Natl Cancer Inst*, 2015; 108(7): dvj439; 및 Jackson 등, *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2016; 13: 370-383.]

[0067] 용어 "인간 항체"는 본 발명에서 사람 배선(germline) 면역글로불린 서열에서 유래한 가변 영역 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함한다. 본원의 인간 항체는, 사람 배선 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기를 포함할 수 있다 (예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이체). 용어 "인간 항체"는 구체적으로 형질전환 동물, 예를 들어 형질전환 랫트 또는 마우스에서 생성한 인간 중쇄 가변 영역 서열을 갖는 중쇄 단독 항체, 특히 상기 정의된 바와 같이, UniRats™에 의해 생성된 UniAb™ 항체와 같은 것을 포함한다.

[0068] "키메라 항체" 또는 "키메라 면역글로불린"은, 적어도 2개의 상이한 Ig 유전자좌로부터의 아미노산 서열을 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 분자, 예를 들어, 인간 Ig 유전자좌에 의해 암호화된 부분, 및 랫트 Ig 유전자좌에 의해 암호화된 부분을 포함하는 형질전환 항체를 의미한다. 키메라 항체는 비인간 Fc-영역 또는 인공 Fc-영역을 가지는 형질전환 항체, 및 인간 개별특이형을 포함한다. 이러한 면역글로불린은 이러한 키메라 항체를 생산하도록 조작된 본 발명의 동물로부터 단리될 수 있다.

[0069] 본 발명에서 사용하는 용어 "효과기 세포"는 면역 반응의 인식 및 활성화 단계와는 달리, 면역 반응의 효과기 단계에 관여하는 면역세포를 지칭한다. 일부 효과기 세포는 특정 Fc 수용체를 발현하고 특정 면역 기능을 수행한다. 일부 실시 예에서, 천연 킬러 세포와 같은 효과기 세포는 항체의존성 세포 매개 세포독성(ADCC)을 유도할 수 있다. 예를 들어, FcR을 발현하는 단핵구 및 대식세포는 표적 세포의 특정한 사멸 및 면역계의 다른 성분에

항원을 제시하거나 항원을 제시하는 세포에 결합하는 데 관여한다. 일부 실시 예에서, 효과기 세포는 표적 항원 또는 표적 세포를 포식 작용할 수 있다.

[0070] "인간 효과기 세포(Human effector cell)"는, T 세포 수용체 또는 FcR과 같은 수용체를 발현하고 효과기 기능을 수행하는 백혈구이다. 바람직하게, 세포는 적어도 FcγRIII를 발현하고 ADCC 효과기 기능을 수행한다. ADCC를 매개하는 인간 백혈구의 예로는, 자연 살해(NK) 세포, 단핵세포, 세포독성 T 세포 및 호중구를 포함하고며, NK 세포가 바람직하다. 효과기 세포는 이들의 천연 공급원, 예를 들어 본 발명에서 기재된(개시된) 바와 같은 혈액 또는 PBMC로부터 단리될 수 있다.

[0071] 본 발명에서 용어 "면역 세포"는 제한되지 않는 가장 넓은 의미로, 골수성 또는 림프성 기원의 세포, 예를 들어 림프구 (예를 들어 B 세포 및 세포 용해성 T 세포(CTL)를 포함하는 T 세포)), 살해 세포, 자연 살해(NK) 세포, 대식세포, 단핵구, 호산구, 다형핵 세포로서 호중구, 과립구, 비만 세포 및 호염기구를 포함한다.

[0072] 항체 "효과기 기능(effector function)"은, 항체의 Fc 영역 (천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인하는 이들 생물학적 활성을 지칭한다. 항체 효과기 기능의 예는 C1q 결합; 보체-의존성 세포독성; Fc 수용체 결합; 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC); 식균작용; 세포 표면 수용체 (*예를 들어*, B 세포 수용체; BCR)의 하향 조절 등을 포함한다.

[0073] "항체-의존성 세포-매개 세포독성 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)" 및 "ADCC"는, Fc 수용체(FcR)를 발현하는 비특이적 세포독성 세포 [*예를 들어* 자연 살해(NK) 세포, 호중구, 및 대식 세포]가 표적 세포 상에 결합한 항체를 인식하고, 후속적으로 표적 세포의 용해를 일으키는 세포-매개 반응을 지칭한다. ADCC, NK 세포를 매개하는 1차 세포는 FcγRIII만 발현시키고, 반면 단핵세포는 FcγRI, FcγRII 및 FcγRIII를 발현시킨다. 조혈 세포 상의 FcR 발현이 Ravetch 및 Kinet, *Annu. Rev. Immunol 9: 457-92 (1991)*의 464쪽의 표 3에 요약되어 있다. 관심있는 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위해, 미국 특허 제5,500,362호 또는 제5,821,337호에 기술된 바와 같은 *생체 외(in vitro)* ADCC 검정을 수행할 수 있다. 이러한 검정을 위한 유용한 효과기 세포는, 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 및 자연 살해 (NK) 세포를 포함한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 관심있는 분자의 ADCC 활성은 예를 들어, 문헌[Clynes 등 PNAS (USA) 95: 652-656 (1998)에 개시된 바와 같은 동물 모델에서 생체 내(in vivo)]에서 평가할 수 있다.

[0074] "보체-의존성 세포독성(Complement dependent cytotoxicity)" 또는 "CDC"는, 보체의 존재 하에 표적을 용해시키는 분자의 능력을 지칭한다. 보체 활성화 경로는 동족 항원과 복합체를 이루는 분자(*예를 들어*, 항체)와 보체 시스템의 제1 구성요소(C1q)와의 결합에 의해 개시된다. 보체 활성화를 평가하기 위해, *예를 들어* 문헌 [Gazzano-Santoro *등*, *J. Immunol. Methods* 202: 163 (1996)]에 기술된 CDC 검정을 수행할 수 있다.

[0075] "결합 친화도(Binding affinity)"은, 분자 (*예를 들어*, 항체)의 단일 결합 부위와 이의 결합 상대 (*예를 들어*, 항원) 사이의 비공유 상호작용의 총합의 강도를 지칭한다. 달리 지시되지 않는 한 본원에서 사용된 "결합 친화도"는, 결합 쌍의 구성원들 (*예를 들어*, 항체 및 항원) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 내재적 결합 친화도를 지칭한다. 분자 X의 이의 상대 Y에 대한 친화도는 일반적으로 해리 상수 (Kd)로 나타낼 수 있다. 친화도는 당업계에 공지된 통상의 방법에 의해 측정될 수 있다. 저-친화도 항체는 일반적으로 항원에 천천히 결합하고 쉽게 해리되는 경향이 있고, 반면 고-친화도 항체는 일반적으로 항원에 빠르게 결합하고 결합을 유지하는 경향이 있다.

[0076] 본원에서 사용된 "Kd" 또는 "Kd 값"은, 동역학 모드에서 Octet QK384 기구 (Fortebio Inc., Menlo Park, CA)를 사용하여 BioLayer 간섭계(Interferometry)에 의해 측정된 해리 상수를 지칭한다. 예를 들어, 항-마우스 Fc 센서를 마우스-Fc 융합 항원으로 로딩된 후, 농도 의존 결합률 (kon)을 측정하기 위해 항체-함유 웰에 침지시킨다. 항체 해리율 (koff)은 센서를 완충액만을 함유하는 웰에 침지시키는 최종 단계에서 측정된다. Kd는 koff/kon의 비율이다. (자세한 내용은 Concepcion, J, 등, *Comb Chem High Throughput Screen*, 12(8), 791-800, 2009를 참고하라).

[0077] 용어 "치료", "치료하는" 등은, 일반적으로 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 획득하는 것을 의미하는 것으로 본원에서 사용된다. 효과는 이들의 질환 또는 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방하는 면에서 예방적일 수 있고/있거나, 질환 및/또는 질환에 기인하는 부작용에 대한 부분적 또는 완전한 치료 면에서 치료적일 수 있다. 본원에서 사용되는 "치료"는, 포유류의 질환에서의 임의의 치료를 다루며, 하기를 포함한다: (a) 질환에 걸리기 쉬울 수 있지만 아직 질환이 있는 것으로 진단되지 않은 대상체에서 질환이 발병하는 것을 예방하는 것; (b) 질환을 억제하는 것, 즉, 질환의 발달을 저지하는 것; 또는 (c) 질환을 완화시키는 것, 즉, 질환의 퇴행을

초래하는 것. 치료제는 질환 또는 부상의 발병 전, 발병 동안 또는 발병 후 투여될 수 있다. 치료가 바람직하지 않은 환자의 임상 증상을 안정화시키거나 감소시키는, 진행 중인 질환의 치료는 특히 중요하다. 이러한 치료는 바람직하게는 발병 조직에서 기능의 완전한 손실 이전에 수행된다. 개체 치료법은 질환의 증상 단계 중에, 그리고 일부 경우에는 질환의 증상 단계 후에 투여될 수 있다.

[0078] "치료학적 유효량"은 개체에 치료 혜택을 주기에 충분한 활성제의 양을 의미한다. 예를 들어, "치료학적 유효량"은 질환과 관련되는 병리적 증상, 질환 진행 또는 생리적 상태에서 개선을 유도, 완화 또는 초래하거나, 또는 질환에 대한 저항성을 개선시키는 양이다.

[0079] 본 발명의 문맥에서 용어 "B-세포 종양" 또는 "성숙한 B-세포 종양"은, 소 림프구림프종(small lymphocytic lymphoma), B-세포 전림프구성 림프종(B-cell prolymphocytic lymphoma), B-세포 만성 림프구성 백혈병(B-cell chronic lymphocytic leukemia, 맨틀 세포 림프종(mantle cell lymphoma), 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma), 여포 림프종(follicular lymphoma), 미만성 B형 대세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma)(DLBCL), 다발골수종(multiple myeloma), 림포형질세포 림프종(lymphoplasmacytic lymphoma), 비장변연부 림프종(splenic marginal zone lymphoma), 형질 세포 골수종(plasma cell myeloma), 형질세포종(plasmacytoma)과 같은 형질세포종양(plasma cell neoplasms), 단일 클론성 면역글로불린 질환(monoclonal immunoglobulin deposition disease), 중쇄 질환(heavy chain disease), 말트 림프종(MALT lymphoma), 림프절 변연부 B세포 림프종 (nodal marginal B cell lymphoma), 혈관내 B대세포 림프종(intravascular large B cell lymphoma), 원발성 삼출 림프종(primary effusion lymphoma), 림프종모양육아종증(lymphomatoid granulomatosis), 비호지킨림프종(non-Hodgkins lymphoma), 호지킨림프종(Hodgkins lymphoma), 털세포 백혈병(hairy cell leukemia), 원발성 삼출 림프종(primary effusion lymphoma) 및 후천성 면역 결핍증 관련 호지킨림프종(AIDS-related non-Hodgkins lymphoma)을 포함한다.

[0080] 용어 "대상체(subject)", "개체(individual)" 및 "환자"는, 치료에 대해 평가되는 및/또는 치료되는 포유류를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 한 양태에서, 포유류는 인간이다. 용어 "대상체", "개체", 및 "환자"는 암을 가진 개인, 자가면역 질환을 가진 개인, 병원균 감염을 가진 개인 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 개체는 인간일 수 있지만, 또한 다른 포유류, 특히 인간 질환에 대한 실험실 모델에 유용한 포유류, *예를 들어,* 마우스, 랫트 등을 포함할 수 있다.

[0081] 용어 "약제학적 제제"는 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적이도록 하는 형태이고, 제제가 투여될 대상에 허용할 수 없는 독성을 갖는 추가 성분을 함유하지 않는 제조용 물질을 지칭한다. 이러한 제제는 멸균성이다. "약제학적으로 허용가능한" 부형제 (비히클, 첨가제)는 사용된 활성 성분의 유효 용량을 제공하기 위해 대상 포유동물에게 합리적으로 투여될 수 있는 것들이다.

[0082] "살균" 제제는 모든 살아있는 미생물 및 그들의 포자가 무균적이거나 또는 없거나 본질적으로 없다. "냉동된" 제제는 0 ℃ 미만의 온도에서의 제제이다.

[0083] "안정한" 제제는 그 안에 단백질이 저장시 그의 물리적 안정성 및/또는 화학적 안정성 및/또는 생물학적 활성을 본질적으로 유지하는 제제이다. 바람직하게는, 제제는 본질적으로 그의 물리적 및 화학적 안정성뿐만 아니라 저장시 그의 생물학적 활성을 유지한다. 저장 기간은 일반적으로 제제의 의도된 저장 수명에 기초하여 선택된다. 단백질 안정성을 측정하기 위한 다양한 분석 기술이 관련 기술 분야에서 이용가능하고 [펩티드 및 단백질 약물 전달, 247-301]에서 검토된다. 예를 들어, [Vincent Lee Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs. (1991) 및 Jones. A. Adv. Drug Delivery Rev. 10:29-90) (1993)]. 선택된 온도에서 선택된 시간 동안 안정성을 측정할 수 있다. 안정성은 응집체 형성의 평가 (예를 들어, 크기 배제 크로마토그래피, 탁도 측정 및/또는 육안 검사를 사용)를 포함하여; 양이온 교환 크로마토그래피, 이미지 모세관 등전 포커싱 (icIEF) 또는 모세관 구역 전기영동; 아미노-말단 또는 카르복시-말단 서열 분석; 질량 분석; 환원된 항체 및 온전한 항체를 비교하기위한 SDS-PAGE 분석; 펩티드 맵 (예를 들어 트립신 또는 LYS-C) 분석; 항체의 생물학적 활성 또는 항원 결합 기능을 평가하는 단계를 사용하여 전하 불균일성을 평가함으로써 다양한 방식으로 정성적 및/또는 정량적으로 평가될 수 있다. 불안정성은 응집, 탈아미드화 (예를 들어, Asn 탈아미드화), 산화 (예를 들어, Met 산화), 이성질화 (예를 들어, Asp 이성화), 클리핑/가수분해/단편화 (예를 들어, 힌지 영역 단편화), 숙신이미드 형성, 짝지어지지 않은 시스테인(들), N-말단 연장, C-말단 처리, 글리코실화 차이 등 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0084] II. 상세한 설명

[0085] *항-CD22 항체*

[0086] 본 발명은 인간 CD22에 결합하는 밀접하게 관련된 중쇄-단독 항체의 패밀리를 제공한다. 이 패밀리의 항체는 본원에서 정의되고 도 1에 나타낸 바와 같은 CDR의 세트를 포함하고, 도 2에 나타낸 서열 번호: 24 내지 84의 제공된 중쇄 가변 영역 (VH) 서열로 예시된다. 항체의 패밀리는 임상 치료제(들)로서의 유용성에 기여하는 많은 이점을 제공한다. 항체는 다양한 결합 친화도를 갖는 구성원을 포함하고, 이는 원하는 결합 친화도를 갖는 특정 서열의 선택을 가능하게 한다.

[0087] 적합한 항체는, 예를 들어, 도 5b에 나타낸 바와 같은 이중특이성 항체, 또는 삼중특이성 항체, 또는 CAR-T 구조의 부분으로서의 사용을 포함하나 이에 제한되지 않는, 개발 및 치료적 또는 다른 사용을 위해 본원에서 제공된 것들로부터 선택될 수 있다.

[0088] 후보 단백질에 대한 친화도의 결정은 Biacore 측정과 같은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 항체 패밀리의 구성원은, 약 10^{-6} 내지 약 10^{-10}; 약 10^{-6} 내지 약 10^{-9}; 약 10^{-6} 내지 약 10^{-8}; 약 10^{-8} 내지 약 10^{-11}; 약 10^{-8} 내지 약 10^{-10}; 약 10^{-8} 내지 약 10^{-9}; 약 10^{-9} 내지 약 10^{-11}; 약 10^{-9} 내지 약 10^{-10}; 또는 이들 범위 내의 임의의 값을 포함하나 이에 제한되지 않는, 약 10^{-6} 내지 약 10^{-11}의 Kd로 CD22에 대한 친화도를 가질 수 있다. 친화도 선택은, 예를 들어, 시험관내 검정, 전임상 모델 및. 임상 시험 뿐만 아니라 잠재적 독성의 평가를 포함한, CD22 생물학적 활성을 조절, 예를 들어 차단하는 것에 대한 생물학적 평가로 확인될 수 있다.

[0089] 본원에서의 항체 패밀리의 구성원은 사이노몰구스 마카크의 CD22 단백질과 교차-반응성이 아니지만, 사이노몰구스 마카크의 CD22 단백질과, 또는 원하는 경우 임의의 다른 동물종의 CD22와의 교차-반응성을 제공하도록 조작될 수 있다.

[0090] 본원에서 CD22-특이성 항체의 패밀리는 인간 VH 프레임워크에서 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함한다. CDR 서열은, 일례로서, 서열 번호: 24 내지 84에 기재된 제공된 예시적 가변 영역 서열의, 각각, CDR1, CDR2 및 CDR3에 대한 아미노산 잔기 26-35; 53-59; 및 98-117 주위의 영역에 위치할 수 있다. 상이한 프레임워크 서열이 선택되면, 일반적으로 서열의 순서가 동일하게 남아있을지라도, CDR 서열은 상이한 위치에 있을 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0091] 본 발명의 항-CD22 항체의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열은 하기 구조식에 포함될 수 있으며, 여기서 X는 가변 아미노산을 나타내고, 이는 하기에 나타낸 바와 같이 특이성 아미노산일 수 있다.

[0092] CDR1

[0093] G X_1 S I X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 Y (서열번호 85)

[0094] 여기서, X_1은 D 또는 G이고;

[0095] X_2는 S, T, I 또는 N이고;

[0096] X_3은 S 또는 D이고;

[0097] X_4는 G, S 또는 N이고;

[0098] X_5는 D, G 또는 S이고;

[0099] X_6은 Y 또는 H이다.

[0100] CDR2

[0101] X_7 X_8 Y X_9 G X_{10} X_{11} (서열번호 86)

[0102] 여기서, X_7은 I 또는 V이고;

[0103] X_8은 Y 또는 H이고;

[0104] X_9는 S 또는 T이고;

[0105] X_{10}은 A, V 또는 S이고;

[0106] X_{11}은 T 또는 A이다.

[0107] CDR3

[0108] X_{12} R X_{13} D S S X_{14} W R S (서열번호 87)

[0109] 여기서, X_{12}는 T, A 또는 K이고;

[0110] X_{13}은 D 또는 E이고;

[0111] X_{14}는 N 또는 S이다.

[0112] 대표적 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열은 도 1 및 도 3에 나타나 있다.

[0113] 일부 양태에서, 본 발명의 항-CD22 중쇄-단독 항체는 서열 번호: 1-10 중 어느 하나의 CDR1 서열을 포함한다. 특정 양태에서, CDR1 서열은 서열 번호: 1이다.

[0114] 일부 양태에서, 본 발명의 항-CD22 중쇄-단독 항체는 서열 번호: 11-17 중 어느 하나의 CDR2 서열을 포함한다. 특정 양태에서, CDR2 서열은 서열 번호: 11이다.

[0115] 일부 양태에서, 본 발명의 항-CD22 중쇄-단독 항체는 서열 번호: 18-23 중 어느 하나의 CDR3 서열을 포함한다. 특정 양태에서, CDR2 서열은 서열 번호: 18이다.

[0116] 추가의 양태에서, 본 발명의 항-CD22 중쇄-단독 항체는 서열 번호: 1의 CDR1 서열; 서열 번호: 11의 CDR2 서열; 및 서열 번호: 18의 CDR3 서열을 포함한다.

[0117] 추가의 양태에서, 본 발명의 항-CD22 중쇄-단독 항체는 서열 번호: 24 내지 84의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 (도 2) 중 임의의 것을 포함한다.

[0118] 또한 추가의 양태에서, 본 발명의 항-CD22 중쇄-단독 항체는 서열 번호: 24의 중쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0119] 일부 양태에서, 본 발명의 항-CD22 중쇄-단독 항체에서 CDR 서열은 서열 번호:1 내지 23 (도 1) 중 어느 하나에서 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 서열 또는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열의 세트에 대하여 1 또는 2개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 아미노산 치환(들)은, 상기에서 제공된 식에 대하여, CDR1의 아미노산 위치 4-6 중 1 또는 2개, CDR2의 아미노산 위치 2, 4-7 중 1 또는 2개, 및/또는 CDR3의 아미노산 위치 5 및 12 중 1 또는 2개이다. 일부 양태에서, 본원에서 중쇄-단독 항-CD22 항체는 서열 번호: 24 내지 84의 중쇄 가변 영역 서열 (도 2에 나타냄) 중 임의의 것과 적어도 약 85% 동일성, 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 적어도 98% 동일성, 또는 적어도 99% 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 서열을 포함할 것이다.

[0120] 일부 양태에서, 이중특이성 3쇄 항체 유사 분자를 포함하나 이에 제한되지 않는, 본원에서 논의된 구성 중 임의의 것을 가질 수 있는 이중특이성 또는 다중특이성 항체가 제공된다. 일부 양태에서, 이중특이성 항체는 CD22에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 하나의 중쇄 가변 영역, 및 CD22 이외의 단백질에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 하나의 중쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 이중특이성 항체는 제1 항원에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄/경쇄 쌍, 및 제2 항원의 에피토프 또는 제1 항원의 상이한 에피토프에 결합하는 항원 결합 도메인, 및 CH1 도메인의 부재 하에, CH2 및/또는 CH3 및/또는 CH4 도메인을 포함하는 Fc 부분을 포함하는 중쇄-단독 항체로부터의 중쇄를 포함할 수 있다. 하나의 특정 양태에서, 이중특이성 항체는 효과기 세포 상의 항원 (예: T 세포 상의 CD3 단백질)에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄/경쇄 쌍, 및 CD22에 대한 결합 특이성을 갖는 항원-결합 도메인을 포함하는 중쇄-단독 항체로부터의 중쇄를 포함한다.

[0121] 일부 양태에서, 본 발명의 단백질이 이중특이성 항체인 경우, 항체의 하나의 아암(arm) (하나의 결합 모이어티)은 인간 CD22에 대해 특이성이면서, 다른 아암은 표적 세포, 종양-관련 항원, 표적화 항원, 예를 들어 인테그린 등, 병원체 항원, 체크포인트 단백질 등에 대한 특이성을 가질 수 있다. 표적 세포는 구체적으로, 하기에서 논의되는 바와 같은, 혈액 종양, 예를 들어 B-세포 종양으로부터의 세포를 포함하나 이에 제한되지 않는 암 세포를 포함한다.

[0122] 이중특이성 항체의 다양한 포맷이 본 발명의 범위 내에 있고, 이는 단쇄 폴리펩티드, 2쇄 폴리펩티드, 3쇄 폴리펩티드, 4쇄 폴리펩티드, 및 이들의 연쇄물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본원에서 이중특이성 항체는 구

체적으로, 성숙 B-세포 상에서 선택적으로 발현되는 CD22, 및 CD3에 결합하는 T 세포 이중특이성 항체 (항-CD22 x 항-CD3 항체)를 포함한다. 이러한 항체는 CD22를 발현하는 세포의 강력한 T 세포 매개 사멸을 유도한다.

[0123] *항-CD22 중쇄 항체의 제조*

[0125] *본 발명의 중쇄 항체는 당해 분야에서 공지된 방법에 의해 제조 될 수있다. 바람직한 실시 예에서, 본 발명의 중쇄 항체는 형질전환 마우스와 랫트를 포함하는 형질전환 동물, 바람직하게는 형질전환 랫트에서 생성한다. 이는 내인 면역글로불린 유전자가 녹아웃 또는 비활성화된 것이다. 바람직한 실시 예에서, 본 발명의 중쇄 항체는 UniRat™에서 생산한다. UniRat™은 다양하면서 자연적으로 최적화된 완전한 인간 HCAbs의 레퍼토리를 발현하도록, 침묵한 내인 면역글로불린 유전자를 갖고 인간 면역글로불린 중쇄 전좌를 사용한다. 랫트의 내인 면역글로불린 유전자좌는 다양한 기술을 사용하여 녹아웃되거나 침묵될 수 있지만, UniRat™에서는 아연-핑거 (엔도)뉴클레아제(ZNF) 기술이 내인 랫트 중쇄 J-유전자좌, 경쇄 Cκ유전자좌 및 경쇄 Cλ유전자좌를 비활성화시켰다. 난모세포 안으로 미세주입을 위한 ZNF 작제물은 IgH 및 IgL 녹아웃(KO) 라인을 생산할 수 있다. 세부사항에 대해서는, 예를 들어, Geurts 등, 2009, Science 325:433를 참고하고, Ig 중쇄 녹아웃 랫트의 특성은 Menoret 등, 2010, Eur.J. Immunol.40:2932-2941.에서 보고하였다. ZNF 기술의 이점은 최대 몇 개의 kb 결실을 통한 유전자 또는 유전자좌를 침묵화시키기 위해 연결하는 비-상동성 말단이 상동성 통합을 위한 표적 부위를 제공할 수 있다는 것이다 (Cui 등, 2011, Nat Biotechnol 29:64-67). UniRat™에서 생산한 인간 중쇄 항체를 UniAbs™라고 하고, 기존 항체로는 공격할 수 없는 에피토프에 결합 할 수 있다. 높은 특이성, 친화도 및 작은 크기는 단일 및 다중특이적으로 적용하는데 이상적이다.

[0126] UniAbs™ 이외에도, 낙타과 VHH 프레임 워크 및 돌연변이가 없는 중쇄 단독 항체 및 이들의 기능적 VH 부위가 특히 본원에 포함된다. 이러한 중쇄 단독 항체는, 예를 들어, 다른 형질전환 포유동물, 예컨대 토끼, 기니아피그, 랫트가 또한 사용될 수 있지만, 예를 들어 WO2006/008548에서 기재된 바와 같이 완전하게 인간 중쇄 단독 유전자좌를 포함하는 형질전환 랫트 또는 마우스에서 생산될 수 있고, 랫트 및 마우스가 바람직하다. 중쇄 단독 항체는, 또한 그것의 VHH 또는 VH 기능적 단편을 포함하여, 예를 들어, 포유 동물 세포 (예를 들어, CHO 세포), 대장균 또는 효모를 포함한 적합한 진핵 또는 원핵 숙주에서 암호화하는 핵산의 발현에 의해, 재조합 DNA 기술로 생산될 수 있다.

[0127] 중쇄 단독 항체의 도메인은 항체와 소분자 약물의 이점을 갖춘다. 일가 또는 다가일 수 있고, 낮은 독성을 가지며, 제조 비용이 효율적이다. 크기가 작기 때문에, 이들 도메인은 경구 또는 국소 투여를 포함하여 투여하기가 용이하고, 위장 안정성을 비롯하여 안정성이 높고 그것의 반감기는 사용 목적 또는 적응증에 맞추어 질 수 있다. 또한, HCAbs의 VH 및 VHH 도메인은 효율적인 비용으로 제조될 수 있다.

[0128] 특정 실시 예에서, UniAbs™를 포함하는 본 발명의 중쇄 항체는 다른 아미노산으로 치환되는 FR4 부위의 제1 위치 (Kabat 계수 시스템에 따른 아미노산 위치 101)에서 천연 아미노산 잔기를 갖는다. 그리고 이 아미노산 잔기는 그 위치에 있는 천연 아미노산 잔기를 포함하거나 이와 관련된 표면 노출 소수성 패치를 교란할 수 있다. 이러한 소수성 패치는 항체 경쇄불변 영역와의 계면에 일반적으로 매립되지만, HCAb에서 노출된 표면이 되고, 적어도 부분적으로, HCAb의 원하지 않는 응집 및 경쇄 연합에 대해 존재한다. 치환된 아미노산 잔기는 바람직하게는 하전되고, 그리고 더 바람직하게는 양으로, 예컨대 라이신(Lys, K), 아르기닌(Arg, R) 또는 히스티딘(His, H), 바람직하게는 아르기닌(R)으로 하전된다. 바람직한 실시 예에서, 형질전환 동물에서 유래한 중쇄 단독 항체는 위치 101에서 Trp을 Arg으로 변이시킨 돌연변이를 포함한다. 생성된 HCAb는 바람직하게는 응집이 없는 생리 조건 하에서 높은 항원-결합 친화도 및 용해도를 갖는다.

[0129] 본 발명의 일부로서, UniRat™ 동물로부터 독특한 서열을 갖는 인간 IgG 항-CD22 중쇄 항체(UniAb™)가 ELISA(재조합 CD22 세포 외 도메인) 단백질 및 세포 결합 분석에서 인간 CD22에 결합하는 것으로 확인되었다. 확인된 중쇄 가변 영역(VH) 서열(도 2 참조)은 인간 CD22 단백질 결합 및/또는 CD22+ 세포에 대한 결합에 양성이고, CD22을 발현하지 않는 세포에 대한 결합에 대해서는 모두 음성이다.

[0130] 본원에 기재된 항체는 CD22-양성 버킷 림프종 세포주 다우디 (ATCC® CCL-213™)에 결합하고, 일부는 사이노몰구스 마카크(Cynomolgus macaque)의 CD22 단백질과 교차-반응한다. 또한, 필요한 경우 임의의 동물종의 CD22 단백질과 교차 반응하도록 조작될 수 있다.

[0131] 본원의 UniAbs™와 같은 항-CD22 중쇄 항체는 약 10^{-6} 내지 약 10^{-11}의 Kd를 갖는 CD22에 대한 친화도를 가질 수 있으며, 이에 제한되지는 않는다: 약10^{-6} 내지 약10^{-10}, 약10^{-6} 내지 약10^{-9}, 약10^{-6} 내지 약10^{-8}, 약10^{-8} 내지 약 10^{-11}, 약10^{-8} 내지 약 10^{-10}, 약10^{-8} 내지 약10^{-9}, 약10^{-9} 내지 약10^{-11}, 약10^{-9} 내지 약10^{-10}, 또는이 범위 내의 모든 값을 가질 수 있다. 친화도 선정은 예를 들어, 차단 혹은 CD22 생물학적 활성을 조절하는 것에 관한 평가를 체내 측정, 전임상 모델 및 임상 시험뿐만 아니라 잠재적 독성의 평가를 포함하는 생물학적 평가로 확인될 수 있다.

[0132] CD22 단백질 상의 중첩되지 않는 에피토프에 결합하는 중쇄 항체, 예를 들어, UniAbs™는 효소면역측정법(ELISA 검정) 또는 유세포 분석 경쟁 결합 측정과 같은 경쟁 결합 측정으로 식별될 수 있다. 예를 들어, 표적 항원에 결합하는 공지된 항체와 주목 대상인 항체 사이의 경쟁을 이용할 수있다. 이 접근법을 사용하여 일련의 항체를 참고 항체와 경쟁하는 것과 그렇지 않은 것으로 나눌 수있다. 비경쟁 항체는 참고 항체와 결합하는 에피토프와 겹치지 않는 별개의 에피토프에 결합하는 것으로 식별된다. 종종, 하나의 항체가 고정되고, 항원이 결합하고 제2의 표지된(예를 들어, 비오티닐화) 항체를 포획된 항원에 결합하는 능력에 대해서 ELISA 측정으로 시험한다. ProteOn XPR36(BioRad, Inc), Biacore 2000 및 Biacore T200(GE Healthcare Life Sciences), 및 MX96 SPR 영상(Ibis Technologies B.V.)를 포함한 표면 플라즈몬 공명(SPR) 플랫폼과 함께 Octet Red384 및 Octet HTX(ForteBio, Pall Inc)와 같은 생물학적 막 플랫폼을 사용하여 수행할 수도 있다. 자세한 내용은 본원의 실시예를 참조한다.

[0133] 항체는 표준 기술, 예를 들어 상기 경쟁 결합 측정에 의해 결정된 바와 같이, 표적 항원에 대한 참조 항체의 결합이 약 15 내지 100% 감소를 야기한다면 전형적인 경우로서 참조 항체와 "경쟁"하는 것이다. 다양한 실시 예에서, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상 약 55% 이상, 약 60% 이상, 약 65% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 적어도 약 95% 이상 상대적으로 억제된다.

[0134] *약학 조성물, 용도 및 치료 방법*

[0135] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 하나 이상의 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체와 혼합하여 제공하는 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같은 약제학적으로 허용가능한 담체는 치료 성분, 또는 이들의 조합을 보유하기 위해 당업계에서 사용되는 보조제, 고체 담체, 물, 완충제, 또는 다른 담체가 예시되지만, 이에 제한되지 않는다.

[0136] 일 실시 예에서, 약제학적 조성물은 CD22에 결합하는 중쇄 항체 (예를 들어, UniAb™)를 포함한다. 다른 실시 예에서, 약제학적 조성물은 CD22 단백질상의 2 개 이상의 중첩되지 않는 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 다중 특이적 (이중 특이적 포함) 중쇄 항체 (예를 들어, UniAb™)를 포함한다. 바람직한 실시 예에서, 약제학적 조성물은 CD22에 대한 결합 특이성 및 효과기 세포 상의 결합 표적(예를 들어, T 세포상의 CD3 단백질과 같은 T 세포 상의 결합 표적)에 대한 결합 특이성을 갖는 다중 특이적 (이중 특이적 포함) 중쇄 항체 (예를 들어, UniAb™)를 포함한다.

[0138] *본 발명에 따라 사용되는 항체의 약제학적 조성물은 원하는 정도의 순도를 가지는 단백질과 선택적인 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제 (예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences 16판, Osol, A. Ed. (1980) 참조)와 혼합함으로써, 예컨대 동결 건조 제제 또는 수용액의 형태로 저장을 위해 제조된다. 허용가능한 담체, 부형제, 또는 안정화제는 투여된 용량 및 농도에서 수용자에게 독성이 없으며, 인산염, 시트르산, 및 다른 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제 (예를 들어, 옥타데실디메틸벤질 염화암모늄, 헥사메토늄 염화물 (hexamethonium chloride); 벤즈알코늄 염화물(benzalkonium chloride), 벤즈에토늄 염화물(benzethonium chloride); 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥사놀; 3-펜타놀; 및 m-크레졸; 저분자량 (약 10개 잔기 미만) 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 리신과 같은 아미노산; 단당류, 이당류 및 글루코스, 만노스 또는 덱스트린을 포함하는 다른 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 수크로오스, 만니톨, 트레할로스 또는 솔비톨과 같은 당; 나트륨과 같은 염 형성 카운터-이온; 금속 착물 (예를 들어, Zn-단백질 착

물); 및/또는 TWEEN™, PLURONICS™ 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)와 같은 비이온성 계면활성제를 포함한다.

[0139] 비경구 투여용 약제학적 조성물은 바람직하게는 멸균되고 실질적으로 등장 성이고 의약품 제조 및 품질관리 기준 (Good Manufacturing Practice, GMP) 조건하에서 제조된다. 약제 학적 조성물은 단위 투여 형태 (즉, 단일 투여용 투여량)로 제공될 수 있다. 제제는 선택된 투여 경로에 의존한다. 본원의 항체는 정맥 주사 또는 주입 또는 피하 투여될 수 있다. 주사 투여를 위해, 본원의 항체는 수용액, 바람직하게는 생리학적으로 적합한 완충제로 제제화되어 주사 부위에서의 불편함을 감소시킬 수 있다. 용액은 상기 논의된 바와 같이 담체, 부형제 또는 안정화제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 항체는 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 멸균 발열원이 없는 물로 구성하기 위해 동결 건조된 형태일 수 있다.

[0140] 항체 제제는 예를 들어, 미국 특허 제9,034,324호에 개시된다. 유사한 제제가 본 발명의 UniAbs™을 포함하는 중쇄 항체에 대해 사용될 수 있다. 피하 항체 제제는 예를 들어 US20160355591 및 US20160166689에 기재되어 있다.

[0141] *사용 방법*

[0142] 본원에서 기술된 중쇄-단독 항-CD22 항체, 다중특이성 항체, 및 약제학적 조성물은, 본원에서 추가로 기재되는 상태 및 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는, CD22의 발현을 특징으로 하는 질환 및 상태의 치료에 사용될 수 있다. 본 발명의 측면은 또한, CD22의 발현을 특징으로 하는 B-세포 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 본원에서 기술된 항체의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 측면은 또한, CD22의 발현을 특징으로 하는 B-세포 장애의 치료에서의 사용을 위한 본원에서 기술된 항체에 관한 것이다.

[0143] CD22는 조숙 및 미성숙 B 세포 상에서 낮은 수준으로, 성숙 B 세포 상에서 최대로 발현되고, 궁극적으로 혈장 세포 상에서 하향조절되는 135-kDa I형 막 관통 단백질이다. (예를 들어, Walker et al., Immunology, 2008 Mar; 123(3) 314-25). CD22는 여포 (1차 및 2차 B 세포 대역), 맨틀, 및 가장자리 대역 B 세포에서 강하게 발현되고, B 세포 악성종양을 갖는 환자로부터의 샘플의 60% 내지 80%에 존재하는 것으로 보고되었다 (Alderson et al., Clin. Cancer Res 2009;15(3) February 11, 2009). 많은 혈액 악성종양에서 그의 발현이 관찰됨으로 인해, CD22는 항체-기반 요법에 대한 유망한 표적이다.

[0144] 하나의 측면에서, 본원에서 CD22 중쇄 항체 (예: UniAbs™) 및 약제학적 조성물은, 미만성 B형 대세포 림프종 (DLBCL), 비호지킨 림프종, B-세포 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 및 B-세포 급성 림프모구 백혈병 (ALL)을 포함하나 이에 제한되지 않는, CD22의 발현을 특징으로 하는 혈액 악성종양의 치료에 사용될 수 있다.

[0145] 미만성 B형 대세포 림프종 (DLBCL 또는 DLBL)은 성인에서 비호지킨 림프종의 가장 통상적인 형태이고 (Blood 1997 89 (11): 3909-18), 미국 및 영국에서 연간 100,000명 당 7 내지 8건의 추정 연간 발생률을 갖는다. 이는 신체의 실질적으로 임의의 부분에서 나타날 수 있는 공격성 암으로서 특성화된다. DLBCL의 원인은 잘 이해되지 않고, 이는 림프종 또는 백혈병 세포의 다른 유형의 악성 변환 뿐만 아니라 정상 B 세포로부터 발생할 수 있다. 치료 접근은 일반적으로 화학요법 및 방사선을 포함하고, 이는 성인에서 대략 58%의 전체적 5년 생존율 평균을 제공하였다. 일부 단일클론 항체는 DLBCL 치료에 대한 가능성을 나타내었지만, 결과적으로 일관적인 임상 효능이 아직 입증되지 않았다. 따라서, DLBCL에 대한, 면역요법을 포함한 새로운 요법에 대한 큰 필요성이 존재한다.

[0146] 또 다른 측면에서, 본원에서의 CD22 중쇄 항체 (예: UniAbs™) 및 약제학적 조성물은, 전신 홍반성 루프스 (SLE), 류머티스성 관절염 (RA), 및 다발성 경화증 (MS)을 포함하나 이에 제한되지 않는, CD22를 발현하는 병원성 B-세포를 특징으로 하는 자가면역 장애의 치료에 사용될 수 있다.

[0147] 질환의 치료를 위한 본 발명의 조성물의 유효 용량은, 투여 수단, 표적 부위, 환자의 생리학적 상태, 환자가 인간인지 동물인지 여부, 다른 투여된 약물, 및 치료가 예방적인지 치료적인지 여부를 포함하는 다수의 상이한 인자에 따라 다양하다. 보통, 환자는 인간이지만, 비인간 포유류, 예를 들어 개, 고양이, 말 등과 같은 반려동물, 토끼, 마우스, 랫트 등과 같은 실험실 포유류 등 또한 치료될 수 있다. 치료 용량을 안전성 및 유효성을 최적화하기 위해 적정할 수 있다.

[0148] 용량 수준은 통상적으로 숙련된 임상의에 의해 결정될 수 있고, 필요한 바와 같이 예를 들어, 치료법에 대한 개체의 반응을 변경하기 위해 필요한 바와 같이 변경될 수 있다. 단일 투여 형태를 제조하기 위한 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은, 치료되는 숙주 및 투여의 특정 방식에 따라 다르다. 투여 단위 형태는 일반적

으로 약 1mg 내지 약 500mg의 활성 성분을 함유한다.

[0149] 일부 양태에서, 치료학적 용량 약제는 숙주 체중의 약 0.0001 내지 100 mg/kg, 더욱 통상적으로 0.01 내지 5 mg/kg 범위일 수 있다. 예를 들어, 투여량은 1 mg/체중 kg, 또는 10 mg/체중 kg, 또는 1-10 mg/kg의 범위 내일 수 있다. 예시적인 치료 요법은 매2주 당 1회, 또는 월 1회, 또는 매 3 내지 6 개월 당 1회 투여를 수반한다. 본 발명의 치료학적 엔티티는 보통 여러 번 투여된다. 단일 투여 사이 간격은 매주, 매월 또는 매년일 수 있다. 간격은 또한 환자 내 치료학적 개체의 혈중 수준 측정에 의해 나타나는 바와 같이 불규칙적일 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 치료학적 엔티티는 서방출성 제형으로 투여될 수 있고, 이 경우 덜 빈번한 투여가 요구된다. 투여량 및 빈도는 환자 내 폴리펩티드의 반감기에 따라 다르다.

[0150] 전형적으로, 조성물은 액체 용액 또는 현탁액으로서 주사용 제제로 제조되고; 주사 전 액체 비히클 중의 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태로 또한 제조될 수 있다. 본원의 약제학적 조성물은 직접 또는 고형 (예를 들어, 동결 건조된) 조성물의 재구성 후 정맥 내 또는 피하 투여에 적합하다. 조제물은 또한 상기 논의된 바와 같이, 강화된 보조제 효과를 위해 유화되거나, 또는 리포좀 또는 폴리락티드, 폴리글리코라이드 또는 공중합체와 같은 미세입자 내에 캡슐화될 수 있다 [Langer, Science 249: 1527, 1990 및 Hanes, Advanced Drug Delivery Reviews 28: 97-119, 1997]. 본 발명의 약제는 활성 성분의 지속형 또는 박동성 방출을 허용하는 방식으로 제제화될 수 있는 저장형(depot) 주사 또는 형질전환 제제의 형태로 투여될 수 있다. 약제학적 조성물은 일반적으로 멸균된, 실질적으로 등장성인 것으로 제제화되고 미국 식품의약품안전처의 모든 우수의약품품질관리(GMP) 규정에 완전히 따른다.

[0151] 본원에서 기술된 항체 및 항체 구조의 독성은, 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 약제학적 절차, *예를 들어*, LD50 (집단 50%에 대한 치사량) 또는 LD100 (집단 100%에 대한 치사량)를 측정함으로써 측정될 수 있다. 독성과 치료학적 효과 사이의 용량 비율이 치료 지수이다. 이들 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 획득한 데이터는 인간에서 사용하기에 독성이 없는 투여량 범위를 생성하는데 사용될 수 있다. 본원에서 기술된 항체의 용량은, 바람직하게는 독성이 거의 또는 전혀 없는 유효 투여량을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 투여량은 사용된 투여 형태 및 이용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다. 정확한 제형, 투여 경로 및 용량은 환자의 상태를 고려하여 개별 의사에 의해 선택될 수 있다.

[0152] 투여를 위한 조성물은 일반적으로 약제학적으로 허용가능한 담체, 바람직하게는 수용성 담체에 용해된 항체 또는 다른 융제 용제(ablative agent)를 포함할 것이다. 다양한 수용성 담체, 예를 들어, 완충 식염수 등을 사용할 수 있다. 이들 용액은 멸균 처리되고, 일반적으로 바람직하지 않은 물질을 포함하지 않는다. 이들 조성물은 통상적인, 공지된 멸균 기술에 의해 멸균될 것이다. 조성물은 pH 조정제 및 완충제, 독성 조정제 등, 예를 들어, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 젖산나트륨 등과 같은 생리학적 조건을 근사화시키는데 필요한 약제학적으로 허용가능한 보조 물질을 함유할 수 있다. 이 제형의 활성제의 농도는 광범위하게 다를 수 있고, 선택된 투여의 특정 방식 및 환자의 요구에 따라 유체 부피, 점도, 체중 등을 주요 기준으로 선택될 것이다 [예를 들어, Remington's Pharmaceutical Science (15판, 1980) 및 Goodman & Gillman, The Pharmacological Basis of Therapeutics (Hardman 등, eds., 1996)].

[0153] 또한 본 발명의 범위 내에서 본 발명의 활성제 및 이의 제제를 포함하는 키트 및 사용 설명서가 있다. 키트는 적어도 하나의 추가 시약, 예를 들어 화학요법 약물, 등을 더 함유할 수 있다. 키트는 전형적으로 키트의 내용물의 사용 목적을 표시하는 표지를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "표지"는 키트 상에 또는 키트 내에 제공되는, 또는 그렇지 않으면 키트에 부속하는 임의의 서면, 또는 기록된 자료를 포함한다.

[0154] 본 발명은 지금 충분히 기술되었으며, 본 발명의 사상 또는 범위를 벗어나지 않으면서 다양한 변경 및 수정이 이루어질 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다.

[0155] **실시예**

[0156] 재료 및 방법

[0157] CD22 단백질 결합

[0158] 항원-항체 친화도를 판단하기 위한 동역학 결합 실험을 이중층 간섭계(bilayer interferometry)를 사용하여 Octet QK-384 시스템(ForteBio)에서 수행하였다. 항-인간 IgG Fc 캡처(AHC) 바이오 센서(Forte Bio, Part No: 18-5064)를 분석 완충액(1x PBS, 0.1% BSA, 0.02% Tween-20, pH 7.2)에서 수화시키고 100mM pH 1.5 글리신에서 전처리하였다. 기준선을 120초 동안 분석 완충액에서 설정하였다. AHC 바이오 센서를 UniAbs™와 5 μg/mL의 농

도로 120초 동안 고정시켰다. 다른 기준선(120초)을 분석 완충액에서 설정하였다. 이어서, 이들은 250 nM에서 시작하여 분석 완충액에 인간 CD22 단백질의 7-포인트, 1:2 희석 시리즈에 침지시켰다. 완충액과 놓아둔 바이오센서 사이에서 비특이적인 결합을 시험하기 위해서, 분석물 컬럼의 마지막 웰(well)은 완충액만 함유하였고, 기준 웰로 사용하였다. 600초 동안 접합이 관찰된 후, 900초 동안 해리가 관찰되었다. Octet Data Analysis v9.0(ForteBio)을 사용하여 데이터를 분석하였다. 표준 1:1 결합 모델을 사용하여 결합 역학을 분석하였다.

[0159] CD22 세포 결합

[0160] CD22 양성 세포에 대한 결합은 다우디 세포주(ATCC)를 사용하여 흐름 세포 측정(Guava easyCyte 8HT, EMD Millipore)으로 평가하였다. 간략하게, 100,000개의 표적 세포를 4℃에서 30분 동안 정제 UniAbs™의 희석 시리즈로 염색하였다. 배양 후 세포-결합 항체를 검출하기 위해서, 세포를 흐름 세포 측정 완충액(1X PBS, 1% BSA, 0.1% NaN_3)으로 2회 세척하고, R-피코에리트린 (PE) (Southern Biotech, cat. #2042-09)에 접합된 염소 $F(ab')_2$ 항-인간 IgG(Southern Biotech, cat. #2042-09)로 염색하였다. 4℃에서 20 분동안 배양한 후, 세포를 흐름 세포 측정 완충액으로 2회 세척한 다음, 흐름 세포 측정을 통해 평균형광강도(MFI)를 측정하였다. EC50 값은 GraphPad Prism 7을 사용하여 계산하였다. 사이노몰구스 CD22 양성 세포와 결합은 하기 변형을 갖는 동일한 프로토콜을 사용하여 측정하였다: 표적 세포는 사이노몰구스 CD22의 세포 외 도메인을 발현하기 위해 안정적으로 핵산전달감염된 CHO 세포에서 유래하였고, 각 항체는 단일 농도(~1.7 μg/mL)에서 시험하여 EC50 값은 계산하지 않았다.

[0161] 실시예 1: 중쇄-단독 항체를 발현하는 유전자 조작 랫트

[0163] *"인간-랫트" IgH 유전자좌를 작제하고, 여러 부분으로 조립하였다. 이는 인간 J_H의 하류에서 랫트 C 영역 유전자의 변경 및 연결, 및 이후 인간 V_H6 -D-세그먼트 영역의 상류 첨가와 관련된다. 인간 V_H 유전자 [BAC6 및 BAC3]의 분리된 클러스터(cluster)를 갖는 2개의 BAC를, (인간 V_H6, 모든 D, 모든 J_H, 및 변형된 랫트 Cγ 2a/1/2b (ΔC_H1)를 포함하는) 조립되고 변경된 영역을 암호화하는 BAC (Georg로 명명됨)와 함께 공동 주입하였다.

[0164] 재배열되지 않은 구성으로 인공 중쇄 면역글로불린 유전자좌를 갖는 형질전환 랫트를 생성하였다. IgG2a(ΔC_H1), IgG1(ΔC_H1), IgG2b(ΔC_H1) 유전자는, C_H1 세그먼트가 결여되었다. 불변 영역 유전자 IgE, IgA 및 3' 인핸서가, Georg BAC에 포함된다. 형질전환 랫트의 RT-PCR 및 혈청 분석 (ELISA)에서는, 형질전환 면역글로불린 유전자좌의 생산적인 재배열, 및 혈청 내에서의 다양한 동형(isotype)의 중쇄-단독 항체의 발현을 나타냈다. 형질전환 랫트를, 이전에 미국 특허 공개 제2009/0098134 A1호에 기술된 돌연변이 내인성 중쇄 및 경쇄 유전자좌를 갖는 랫트와 교배시켰다. 이러한 동물의 분석은, 랫트 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 발현의 불활성화, 및 인간 V, D, 및 J 유전자에 의해 암호화되는 가변 영역을 갖는 중쇄 항체의 높은 수준의 발현을 입증하였다. 형질전환 랫트의 면역화는, 항원-특이적 중쇄 항체의 높은 역가 혈청 반응의 생성을 초래하였다. 인간 VDJ 영역을 갖는 중쇄 항체를 발현하는 형질전환 랫트를, UniRats™로 칭하였다.

[0165] 실시예 2: 면역화

[0166] *CD22의 재조합 세포외 도메인에 의한 면역화.*

[0167] 12마리 UniRat 동물 (6 HC27, 6 HC28)을, 재조합 인간 CD22 단백질을 사용하여 면역화시켰다. 동물을 Titermax/Alhydrogel 보조제를 사용하는 표준 프로토콜에 따라 면역화시켰다. CD22의 재조합 세포외 도메인은 R&D Systems로부터 구매하여, 멸균 식염수로 희석하고, 보조제와 혼합하였다. 면역원을 Titermax 및 Alhydrogel 보조제와 혼합하였다. Titermax 중 면역원을 이용한 제1 면역화 (프라이밍)는, 왼쪽 및 오른쪽 다리에 투여하였다. 후속 부스팅 면역화는 Alhydrogel의 존재 하에 실행하였고, 채취 3일 전에 PBS 중 면역원을 이용하여 부스팅을 수행하였다. 혈청 역가를 측정하기 위해, 최종 채혈 시 랫트로부터 혈청을 수집하였다.

[0168] *혈청 역가 결과*

[0169] 혈청 역가 요약 정보는 도 6에 나타나 있다. 도 6에 도시된 그래프에서, 각각의 라인은 개개의 동물을 나타낸다. 그래프의 범례는 개개의 동물 각각의 ID 번호를 나타낸다. 혈청의 8-포인트 희석 시리즈에 대한 결합 활성을 huCD22+Fc 단백질, huCD22+His 택(tag), 레서스(rhesus) CD22+His 택 단백질 단백질, 및 His 택 표

적외 단백질에 대하여 ELISA에 의해 시험하였다. 이 그룹의 동물 중에서, 인간 및 레서스 CD22 단백질 둘 다에 대한 혈청 반응성 수준의 범위를 관찰하였다. His 단백질 택에 대한 혈청 반응 또한 관찰하였다.

[0170] **실시예 3: CD22-발현 세포주에 대한 결합**

[0171] 도 4에 본원에서 기술된 항-CD22 중쇄-단독 항체의 표적 결합 활성을 요약하였다. 1열은 항-CD22 중쇄-단독 항체의 클론 ID 번호를 나타낸다. 2열은 몰 농도 단위로 측정된 단백질에 대한 결합 친화도 (KD)를 나타낸다. 3열은 초 단위로 측정된 단백질에 대한 결합의 해리 상수 (K-off율)를 나타낸다. 4열은 백그라운드 MFI 신호에 대한 배수로 측정된 다우디 세포에 대한 결합을 나타낸다. 5열은 백그라운드 MFI 신호에 대한 배수로 측정된 시노 (cyno) CD22를 안정적으로 발현하는 CHO 세포에 대한 결합을 나타낸다. 6열은 백그라운드 MFI 신호에 대한 배수로 측정된 CD22 단백질을 발현하지 않는 CHO 세포에 대한 결합을 나타낸다.

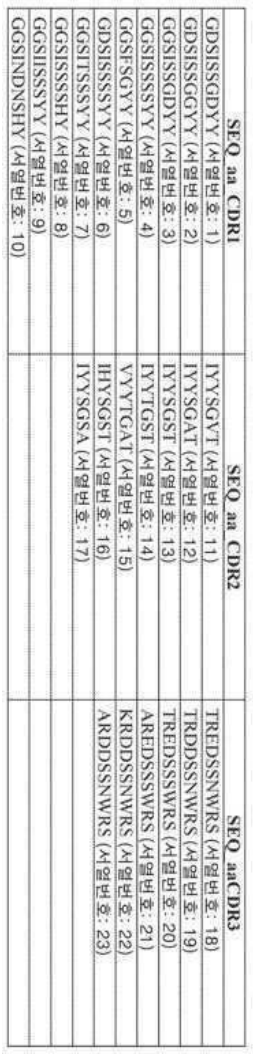
[0172] **실시예 4: 활성화된 T 세포의 재지향을 통한 인간 종양 세포의 이중특이성 항체 매개된 사멸**

[0173] 3개의 상이한 CD22-양성 버킷 림프종 종양 세포주 (다우디, 라지, 및 라모스)을 염료-표지하고, 사전 활성화된 인간 T 세포의 존재 하에 이중특이성 항체의 양을 증가시키며 배양하였다. 이중특이성 항체는, 도 5d에 개략적으로 도시된 바와 같이, 항-CD22 VH 결합 도메인과 쌍을 이루는 항-CD3 결합 아암으로 구성되었다. 음성 대조군 항체는 CD22에 결합하지 않는 VH 결합 도메인을 포함하였다. CD22-음성 K562 세포는 특이성 용해를 나타내지 않았다 (데이터 나타내지 않음). 동일한 항-CD3 결합 도메인과 쌍을 이루는 3개의 상이한 항-CD22 중쇄-단독 결합 도메인을 포함하는 3개의 이중특이성 항체로부터의 데이터를, 음성 대조군과 비교하여 도 5a에 나타내었고, 이는 활성화된 T 세포의 재지향을 통한 CD22 양성 다우디 종양 세포의 항체-매개 사멸을 보여준다. 2개의 상이한 항-CD3 결합 도메인과 쌍을 이루는 동일한 항-CD22 중쇄-단독 결합 도메인을 포함하는 2개의 이중특이성 항체로부터의 데이터를, 음성 대조군과 비교하여 도 5b에 나타내었고, 이는 활성화된 T 세포의 재지향을 통한 CD22 양성 라지 종양 세포의 항체-매개 사멸을 보여준다. 2개의 상이한 항-CD3 결합 도메인과 쌍을 이루는 동일한 항-CD22 중쇄-단독 결합 도메인을 포함하는 2개의 이중특이성 항체로부터의 데이터를, 음성 대조군과 비교하여 도 5c에 나타내었고, 이는 활성화된 T 세포의 재지향을 통한 CD22 양성 라모스 종양 세포의 항체-매개 사멸을 보여준다.

[0174] 본 발명의 바람직한 양태를 본원에서 나타내고 기술하였지만, 당업자에게 그러한 실시예가 단지 예시로서 제공된다는 것은 명백할 것이다. 본 발명을 벗어나지 않고 당업자에게 다양한 변형, 변경, 및 치환이 발생할 것이다. 본원에서 기술된 본 발명의 양태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는 데 사용될 수 있음이 반드시 이해되어야 한다. 하기의 청구항은 본 발명의 범위를 정의하고 청구항의 범위 내의 방법 및 구조 및 이들의 등가물이 그에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

도면

도면1



SEQ_aa CDR1	SEQ_aa CDR2	SEQ_aaCDR3
GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGYT (서열번호: 11)	TREDSSNWRS (서열번호: 18)
GDSISSGGYY (서열번호: 2)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TRDDSSNWRS (서열번호: 19)
GGSISSGDYY (서열번호: 3)	IYYSGST (서열번호: 13)	TREDSSSWRS (서열번호: 20)
GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IYYTGST (서열번호: 14)	AREDSSSWRS (서열번호: 21)
GGSFSGYY (서열번호: 5)	VYYTGAT (서열번호: 15)	KRDDSSNWRS (서열번호: 22)
GDSISSSSYY (서열번호: 6)	IHYSGST (서열번호: 16)	ARDDSSNWRS (서열번호: 23)
GGSITSSSYY (서열번호: 7)	IYYSGSA (서열번호: 17)	
GGSISSSSHY (서열번호: 8)		
GGSIISSSYY (서열번호: 9)		
GGSINDNSHY (서열번호: 10)		

도면2a

클론 ID #	SEQ_aa_FR1_FR4	서열 번호:
335207	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGVTYYNPSLKSR	24
	VTISVDTSRNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTREDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335161	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATYYNPSLENR	25
	VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335254	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGVTYYNPSLKNR	26
	VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTREDSSSWRSRGQGTLVTVSS	
335260	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGVTYYNPSLKNR	27
	VTISVDTSRNQFSLNLSSVTAADTAVYYCTREDSSSWRSRGQGTLVTVSS	
335151	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATYYNPSLKNR	28
	VTISVDTSRNQFSLNLSSVTAADTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335170	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATYYNPSLKNR	29
	VTISVDTSRNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335176	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATYYNPSLKNR	30
	VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335181	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGGYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATYYNPSLKNR	31
	VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335244	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATYYNPSLKNR	32
	VTISVDTSRNQFSLNLSSVTAADTAVYYCTREDSSSWRSRGQGTLVTVSS	
335154	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGVTYYNPSLKNR	33
	VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335201	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGVTYYNPSLKNR	34
	VTISVDTSRNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTREDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335261	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATYYNPSLENR	35
	VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTREDSSWRSRGQGTLVTVSS	
335293	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATYYNPSLKNR	36
	VTISVDTSRNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTREDSSSWRSRGQGTLVTVSS	
335203	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGVTYYNPSLKNR	37
	VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTREDSSNWRSRGQGTLVTVSS	

도면2b

클론 ID #	SEQ_aa_FR1_FR4	서열 번호:
335185	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATYYNPSLKNR	38
335206	VTISVDTSRNQFSLNLSSVTAADTAVYYCTREDSSNWRSRGQGTLVTVSS	39
335245	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATYYNPSLKNR	40
335218	VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTREDSSSWRSRGQGTLVTVSS	41
335160	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATYYNPSLKNR	42
335158	VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGTLVTVSS	43
324508	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATYYNPSLKNR	44
335307	VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGTLVTVSS	45
335301	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGSTYYNPSLKSRV	45
335323	TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTREDSSSWRSRGQGTLVTVSS	46
335271	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIYYSGATYYNPSLKNR	47
335234	VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTREDSSSWRSRGQGTLVTVSS	48
335182	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIYYSGATYYNPSLKNR	49
335186	VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTREDSSNWRSRGQGTLVTVSS	50
335233	QLQLQESGPGLVKPSEILSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRV	51
	TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTREDSSNWRSRGQGTLVTVSS	52

도면2c

클론 ID #	SEQ_aa_FR1_FR4	서열 번호:
335224	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYTGSTYYNPSLKSRV	53
	TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTREDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335210	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATYYNPSLKNR	54
	VTISVDTSRNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTREDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335311	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATYYNPSLKNRV	55
	TISVDTSRNQFSLNLSSVTAADTAVYYCTREDSSWRSRGQGTLVTVSS	
335159	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGVTYYNPSLKNR	56
	VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAAYYCTRDDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335188	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGVTYYNPSLKNR	57
	VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335274	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRV	58
	TISVDTSRNQFSLNLSSVTAADTAVYYCTREDSSSWRSRGQGTLVTVSS	
335226	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRV	59
	TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTREDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335333	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRV	60
	TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDSSSWRSRGQGTLVTVSS	
335283	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATYYNPSLKNRV	61
	TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTREDSSWRSRGQGTLVTVSS	
335297	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATYYNPSLKNR	62
	VTISVDTSRNQFSLNLSSVTAADTAVYYCTREDSSSWRSRGQGTLVTVSS	
335273	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRV	63
	TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTREDSSWRSRGQGTLVTVSS	
335187	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATYYNPSLKNR	64
	VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335295	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATYYNPSLKNRV	65
	TISVDTSRNQFSLNLSSVTAADTAVYYCTREDSSSWRSRGQGTLVTVSS	
335220	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKNRV	66
	TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTREDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335173	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRV	67
	TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGTLVTVSS	

도면2d

클론 ID #	SEQ_aa_FR1_FR4	서열 번호:
335219	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGVTYYNPSLKNRV	68
	TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTREDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335236	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRV	69
	TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTREDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335266	QLQLQESGPGLVRPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRV	70
	TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTREDSSWRSRGQGTLVTVSS	
335268	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATYYNPSLKNRV	71
	TISVDTSRNQFSLNLSSVTAADTAVYYCTREDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335195	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATYYNPSLKNRV	72
	TISVDTSRNQFSLNLSSVTAADTAMYYCTREDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335285	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGVTYYNPSLKNRV	73
	TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTREDSSSWRSRGQGTLVTVSS	
335150	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQSPEKGLEWIGHIYYSGVTYYNPSLKNR	74
	VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCKRDDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335316	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATYYNPSLKNR	75
	VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTREDSSSWRSRGQGTLVTVSS	
335189	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSVYYTGATYYNPSLKNR	76
	VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335179	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWFRHPPGKGLDWIGSIHYSGSTYYNPSLKSRV	77
	TISVDTSRNQFSLNLSSVTAADTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335230	QLQLQESDPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSHYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATYYNPSLKNR	78
	VTISVDTSRNQFSLNLSSVTAADTAVYYCTREDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335166	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKNRV	79
	TISVDTSRNQFSLNLSSVTAADTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335242	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATYYNPSLKNR	80
	VTISVDTSRNQFSLNLSSVTAADTAVYYCTREDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335162	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIISSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSAYYIPSLKSRV	81
	TISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335171	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATYYNPSLKNRV	82
	TISVDTSRNQFSLNLSSVTAADTAVYYCTRDDSSNWRSRGQGTLVTVSS	

도면2e

클론 ID #	SEQ_aa_FR1_FR4	서열 번호:
335232	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGDYYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATYYNPSLKNR	83
	VTISVDTSRNQSSLNLSSVTAADTAVYYCTREDSSNWRSRGQGTLVTVSS	
335263	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSINDNSHYWGWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGATYYNPSLKNR	84
	VTISVDTSRNQFSLNLSSVTAADTAVYYCTREDSSWRSRGQGTLVTVSS	

도면3a

클론 ID #	SEQ_aa_CDR1	SEQ_aa_CDR2	SEQ_aaCDR3
335207	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGVT (서열번호: 11)	TREDSSNWRS (서열번호: 18)
335161	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TRDDSSNWRS (서열번호: 19)
335254	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGVT (서열번호: 11)	TREDSSSWRS (서열번호: 20)
335260	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGVT (서열번호: 11)	TREDSSSWRS (서열번호: 20)
335151	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TRDDSSNWRS (서열번호: 19)
335170	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TRDDSSNWRS (서열번호: 19)
335176	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TRDDSSNWRS (서열번호: 19)
335181	GDSISSGGYY (서열번호: 2)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TRDDSSNWRS (서열번호: 19)
335244	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TREDSSSWRS (서열번호: 20)
335154	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGVT (서열번호: 11)	TRDDSSNWRS (서열번호: 19)
335201	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGVT (서열번호: 11)	TREDSSNWRS (서열번호: 18)
335261	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TREDSSSWRS (서열번호: 20)
335293	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TREDSSSWRS (서열번호: 20)
335203	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGVT (서열번호: 11)	TREDSSNWRS (서열번호: 18)
335185	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TREDSSNWRS (서열번호: 18)
335206	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TREDSSNWRS (서열번호: 18)
335245	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TREDSSSWRS (서열번호: 20)
335218	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TREDSSNWRS (서열번호: 18)
335160	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TRDDSSNWRS (서열번호: 19)
335158	GGSISSGDYY (서열번호: 3)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TRDDSSNWRS (서열번호: 19)
324508	GGSISSGDYY (서열번호: 3)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TRDDSSNWRS (서열번호: 19)
335307	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGST (서열번호: 13)	TREDSSSWRS (서열번호: 20)
335301	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TREDSSSWRS (서열번호: 20)
335323	GDSISSGGYY (서열번호: 2)	IYYSGST (서열번호: 13)	TREDSSSWRS (서열번호: 20)
335271	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TREDSSSWRS (서열번호: 20)
335234	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TREDSSNWRS (서열번호: 18)
335182	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TRDDSSNWRS (서열번호: 19)
335186	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IYYSGST (서열번호: 13)	TRDDSSNWRS (서열번호: 19)

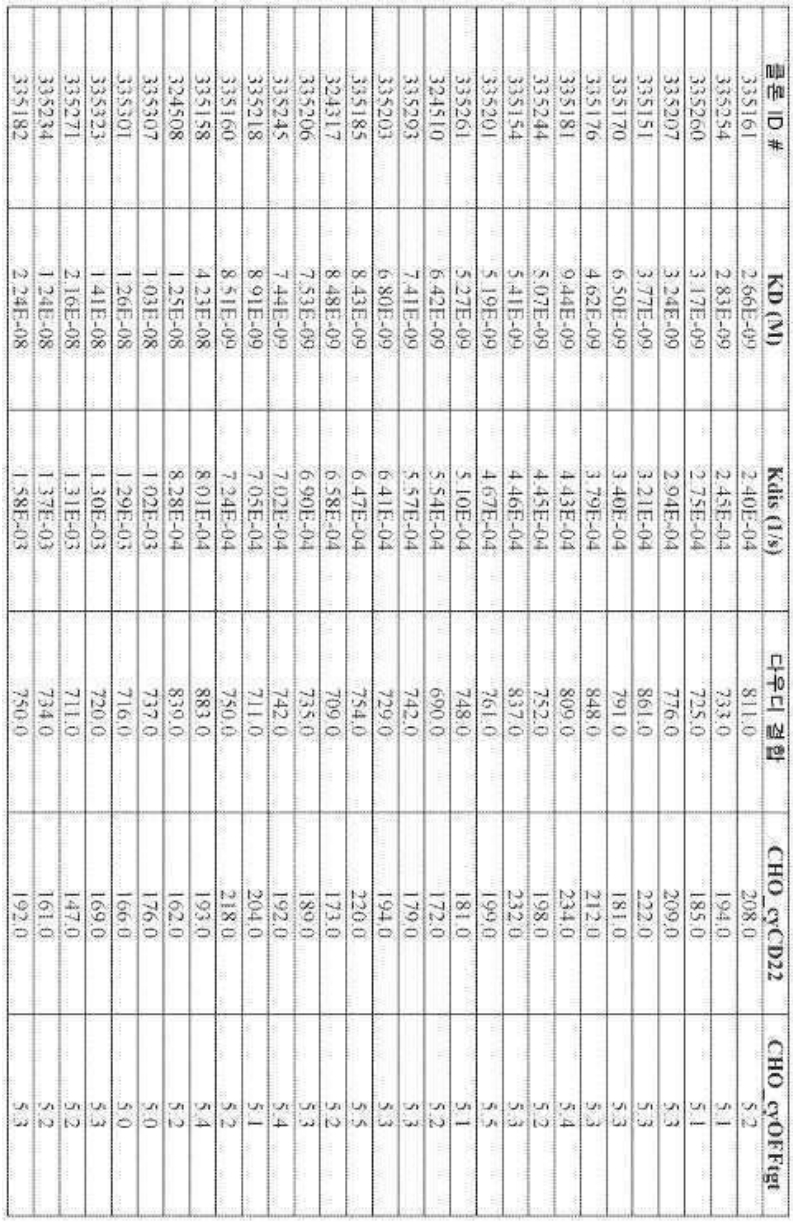
도면3b

클론 ID #	SEQ_aa_CDR1	SEQ_aa_CDR2	SEQ_aaCDR3
335233	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGST (서열번호: 13)	TRDSSNWRS (서열번호: 18)
335224	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYTGST (서열번호: 14)	TRDSSNWRS (서열번호: 18)
335210	GGSISSGDYY (서열번호: 3)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TREDSSNWRS (서열번호: 18)
335311	GGSFSGYY (서열번호: 5)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TREDSSSWRS (서열번호: 20)
335159	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IYYSGVT (서열번호: 11)	TRDDSSNWRS (서열번호: 19)
335188	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IYYSGVT (서열번호: 11)	TRDDSSNWRS (서열번호: 19)
335274	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IYYSGST (서열번호: 13)	TREDSSSWRS (서열번호: 20)
335226	GDSISSSSYY (서열번호: 6)	IYYSGST (서열번호: 13)	TREDSSNWRS (서열번호: 18)
335333	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IYYSGST (서열번호: 13)	AREDSSSWRS (서열번호: 21)
335283	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TREDSSSWRS (서열번호: 20)
335297	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TREDSSSWRS (서열번호: 20)
335273	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IYYSGST (서열번호: 13)	TREDSSSWRS (서열번호: 20)
335187	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TRDDSSNWRS (서열번호: 19)
335205	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TREDSSSWRS (서열번호: 20)
335220	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IYYSGST (서열번호: 13)	TREDSSNWRS (서열번호: 18)
335173	GGSITSSSYY (서열번호: 7)	IYYSGST (서열번호: 13)	TRDDSSNWRS (서열번호: 19)
335219	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IYYSGVT (서열번호: 11)	TREDSSNWRS (서열번호: 18)
335236	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IYYSGST (서열번호: 13)	TREDSSNWRS (서열번호: 18)
335266	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IYYSGST (서열번호: 13)	TREDSSSWRS (서열번호: 20)
335208	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TREDSSNWRS (서열번호: 18)
335195	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TREDSSNWRS (서열번호: 18)
335285	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IYYSGVT (서열번호: 11)	TREDSSSWRS (서열번호: 20)
335150	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGVT (서열번호: 11)	KRDDSSNWRS (서열번호: 22)
335316	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TREDSSSWRS (서열번호: 20)
335189	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	VYYTGAT (서열번호: 15)	TRDDSSNWRS (서열번호: 19)
335179	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IHYSGST (서열번호: 16)	TRDDSSNWRS (서열번호: 19)
335230	GGSISSSSHY (서열번호: 8)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TREDSSNWRS (서열번호: 18)
335166	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IYYSGST (서열번호: 13)	TRDDSSNWRS (서열번호: 19)
335242	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TREDSSNWRS (서열번호: 18)
335162	GGSIISSSYY (서열번호: 9)	IYYSGSA (서열번호: 17)	ARDDSSNWRS (서열번호: 23)

도면3c

클론 ID #	SEQ_aa_CDR1	SEQ_aa_CDR2	SEQ_aaCDR3
335171	GGSISSSSYY (서열번호: 4)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TRDDSSNWRS (서열번호: 19)
335232	GDSISSGDYY (서열번호: 1)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TREDSSNWRS (서열번호: 18)
335263	GGSINDNSHY (서열번호: 10)	IYYSGAT (서열번호: 12)	TREDSSSWRS (서열번호: 20)

도면4a



클론 ID #	KD (M)	Kdis (1/s)	다우디 결합	CHO_cyCD22	CHO_cyOFFgt
335161	2.66E-09	2.40E-04	811.0	208.0	5.2
335254	2.83E-09	2.45E-04	733.0	194.0	5.1
335260	3.17E-09	2.75E-04	725.0	185.0	5.1
335207	3.24E-09	2.94E-04	776.0	209.0	5.3
335151	3.77E-09	3.21E-04	861.0	222.0	5.3
335170	6.50E-09	3.40E-04	791.0	181.0	5.3
335176	4.62E-09	3.79E-04	848.0	212.0	5.3
335181	9.44E-09	4.43E-04	809.0	234.0	5.4
335244	5.07E-09	4.45E-04	752.0	198.0	5.2
335154	5.41E-09	4.46E-04	837.0	232.0	5.3
335201	5.19E-09	4.67E-04	761.0	194.0	5.5
335261	5.27E-09	5.10E-04	748.0	181.0	5.1
324510	6.42E-09	5.54E-04	690.0	172.0	5.2
335293	7.41E-09	5.57E-04	742.0	179.0	5.3
335203	6.80E-09	6.41E-04	729.0	194.0	5.3
335185	8.43E-09	6.47E-04	754.0	220.0	5.5
324317	8.48E-09	6.58E-04	709.0	173.0	5.2
335206	7.53E-09	6.90E-04	735.0	189.0	5.3
335245	7.44E-09	7.02E-04	742.0	192.0	5.4
335218	8.91E-09	7.05E-04	711.0	204.0	5.1
335160	8.51E-09	7.24E-04	750.0	218.0	5.2
335158	4.23E-08	8.01E-04	883.0	193.0	5.4
324508	1.25E-08	8.28E-04	839.0	162.0	5.2
335307	1.03E-08	1.02E-03	737.0	176.0	5.0
335301	1.26E-08	1.29E-03	716.0	166.0	5.0
335323	1.41E-08	1.30E-03	720.0	169.0	5.3
335271	2.16E-08	1.31E-03	711.0	147.0	5.2
335234	1.24E-08	1.37E-03	734.0	161.0	5.2
335182	2.24E-08	1.58E-03	750.0	192.0	5.3

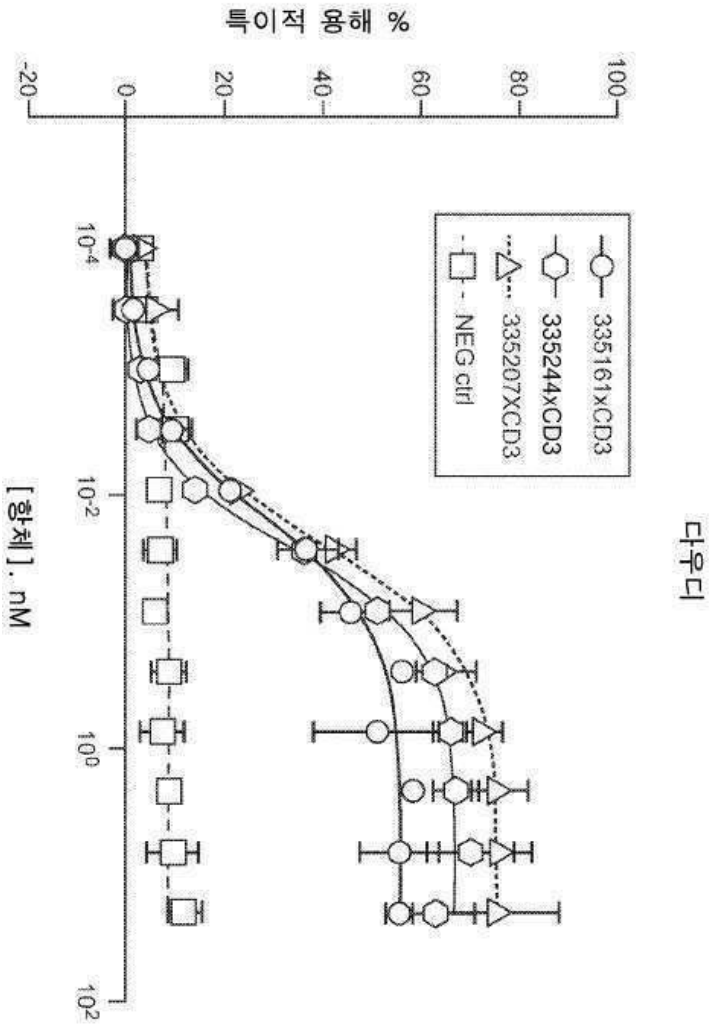
도면4b

클론 ID #	KD (M)	Kdis (1/s)	다우더 결합	CHO cyCD22	CHO cyOFFrgt
335186	1.76E-08	1.72E-03	402.0	33.5	5.5
335233	1.90E-08	2.01E-03	697.0	166.0	5.3
335224	2.34E-08	2.07E-03	689.0	173.0	5.4
335210	6.25E-08	2.28E-03	735.0	159.0	5.2
335311	2.66E-09	2.77E-03	151.0	11.7	5.1
335159	1.61E-08	3.58E-03	532.0	61.7	5.4
335188	5.30E-08	4.12E-03	663.0	113.0	5.3
335274	2.36E-08	4.30E-03	414.0	26.0	5.1
335226	2.55E-08	4.37E-03	221.0	12.0	5.2
335333	2.24E-08	4.37E-03	372.0	21.2	5.0
335283	3.69E-08	4.57E-03	513.0	42.4	5.2
335297	2.88E-08	4.80E-03	107.0	12.3	5.2
335273	4.22E-08	4.87E-03	385.0	23.1	5.2
335187	1.28E-07	5.12E-03	531.0	60.7	6.0
335295	3.16E-08	5.21E-03	491.0	43.8	5.1
335220	4.82E-08	5.31E-03	322.0	18.4	5.4
335173	3.05E-08	5.43E-03	393.0	26.7	5.5
335219	9.06E-08	5.50E-03	590.0	76.2	5.2
335236	2.73E-08	5.62E-03	338.0	18.4	5.3
335266	3.85E-08	5.79E-03	411.0	29.2	5.1
335208	5.84E-08	5.93E-03	452.0	34.0	5.4
335195	1.50E-07	5.96E-03	420.0	33.0	5.4
335285	1.14E-07	6.07E-03	620.0	94.7	5.1
335150	1.41E-08	6.08E-03	86.3	8.8	5.2
335316	2.35E-08	6.62E-03	103.0	9.6	5.1
335189	3.60E-08	6.92E-03	410.0	28.6	5.3
335179	1.48E-07	8.91E-03	88.8	10.5	5.5
335230	7.52E-08	8.92E-03	47.1	7.8	5.3
335166	3.30E-08	9.15E-03	422.0	35.5	5.2
335242	7.97E-08	9.30E-03	136.0	11.3	5.2
335162	9.96E-08	9.41E-03	23.3	9.1	5.2

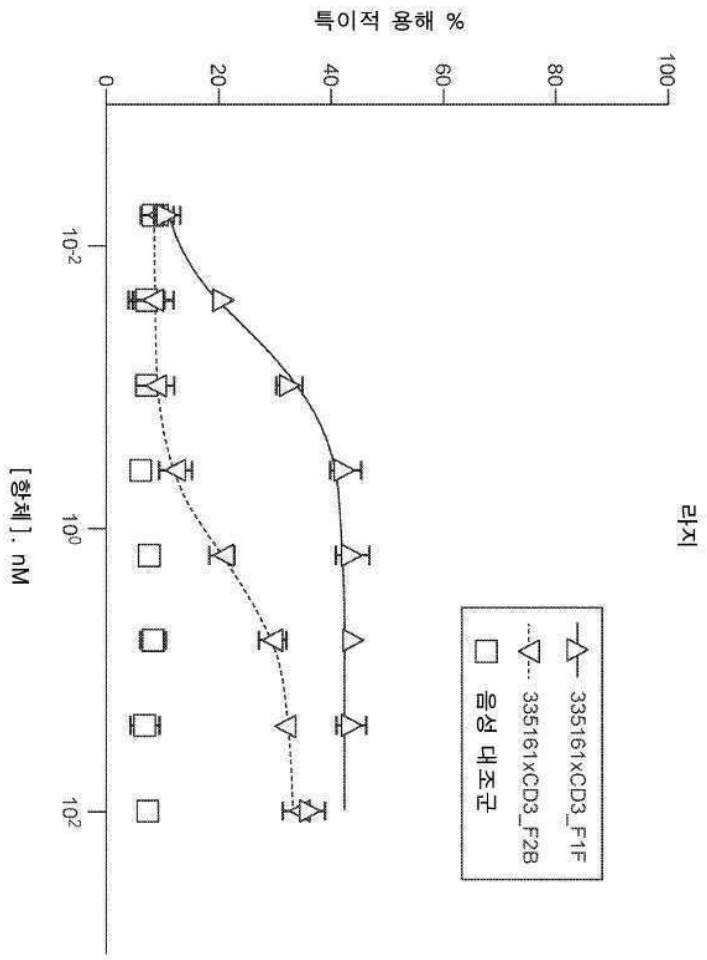
도면4c

클론 ID #	KD (M)	Kdis (1/s)	다우디 결합	CHO_cyCD22	CHO_cyOFFtgt
335171	8.45E-08	1.24E-02	471.0	39.0	5.4
335232	2.46E-08	1.83E-02	288.0	42.5	5.3
335263	2.58E-06	3.85E-02	30.0	8.2	5.2

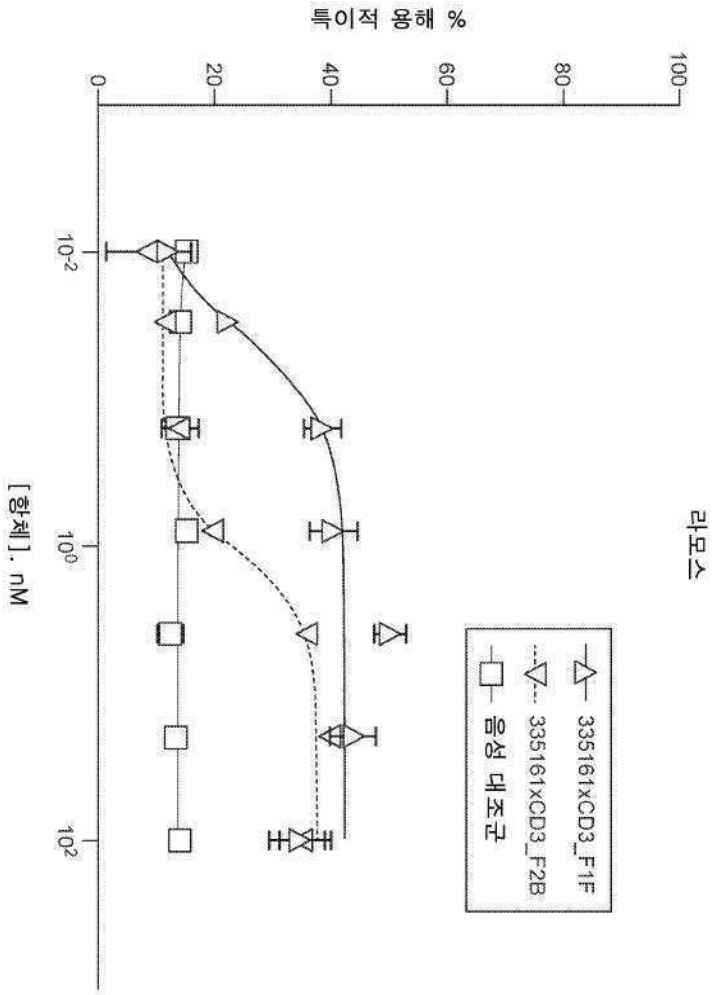
도면5a


특이적 용해 %
-20
0
20
40
60
80
100
335161xCD3
335244xCD3
335207XCD3
NEG ctrl
[항체], nM
10-4
10-2
100
102
다우디

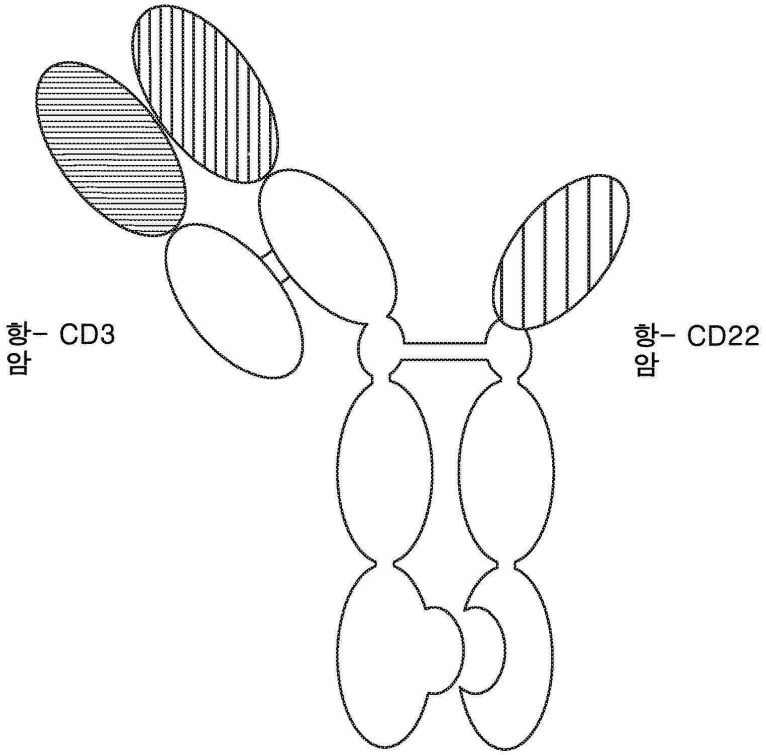
도면5b


특이적 용해 %
0
20
40
60
80
100
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
[항체], nM
335161xCD3_F1F
335161xCD3_F2B
음성 대조군
라지

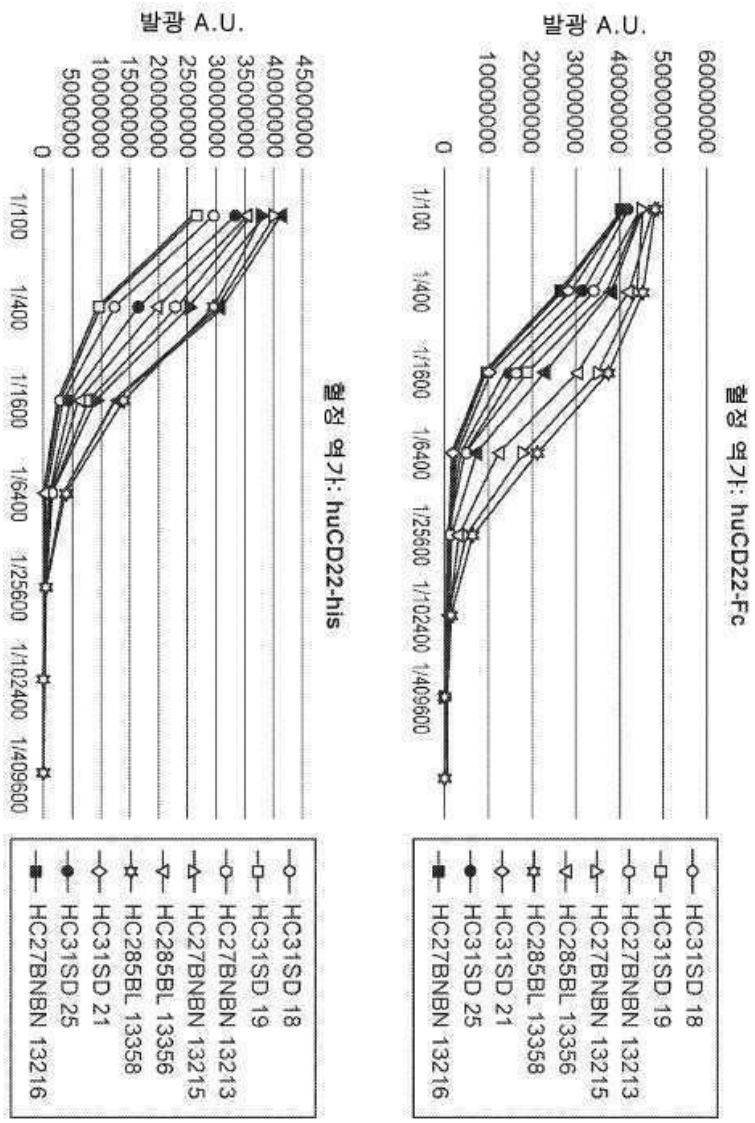
도면5c


특이적 용해 %
0
20
40
60
80
100
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
[항체], nM
라모스
335161xCD3_F1F
335161xCD3_F2B
음성 대조군

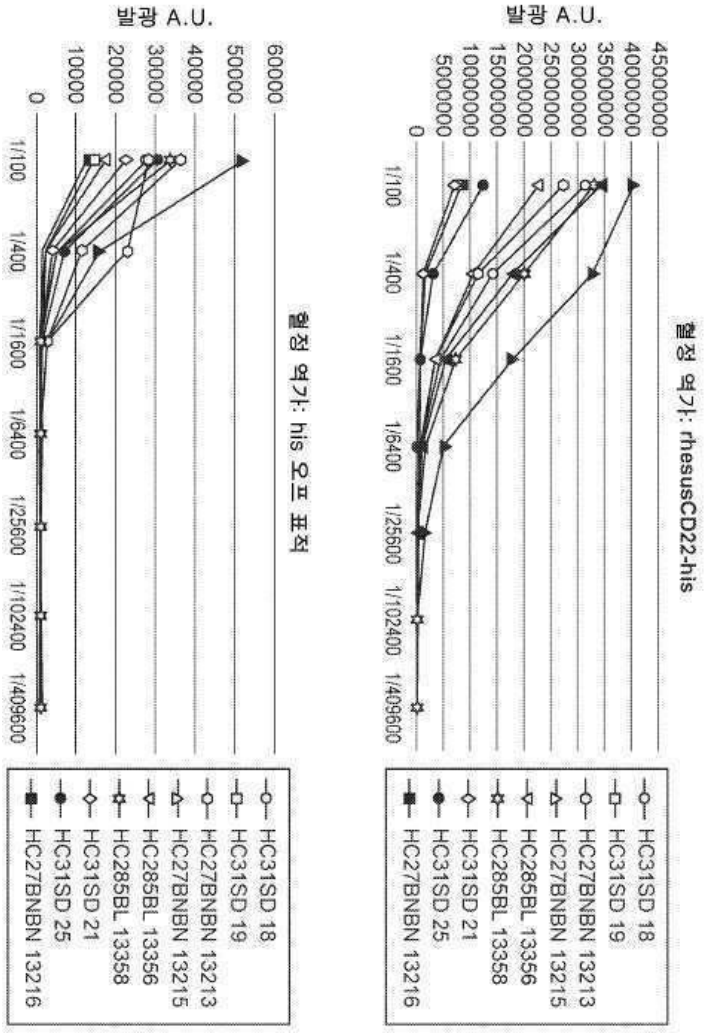
도면5d



도면6a


발광 A.U.
60000000
50000000
40000000
30000000
20000000
10000000
0
1/100
1/400
1/1600
1/6400
1/25600
1/102400
1/409600
희석 역가: huCD22-Fc
HC31SD 18
HC31SD 19
HC27BNBN 13213
HC27BNBN 13215
HC285BL 13356
HC285BL 13358
HC31SD 21
HC31SD 25
HC27BNBN 13216
발광 A.U.
45000000
40000000
35000000
30000000
25000000
20000000
15000000
10000000
5000000
0
1/100
1/400
1/1600
1/6400
1/25600
1/102400
1/409600
희석 역가: huCD22-his
HC31SD 18
HC31SD 19
HC27BNBN 13213
HC27BNBN 13215
HC285BL 13356
HC285BL 13358
HC31SD 21
HC31SD 25
HC27BNBN 13216

도면6b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> TENEOBIO, INC.

ALDRED, SHELLEY FORCE

<120> HEAVY CHAIN ANTIBODIES BINDING TO CD22

<130> TNO-0009-WO

<140> PCT/US2018/067299

<141> 2018-12-21

<150> 62/609,759

<151> 2017-12-22

<160> 87

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 1

Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr
1 5 10

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 2

Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr
1 5 10

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr
1 5 10

<210>

4

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 4

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr

1 5 10

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 5

Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 6

Gly Asp Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr

1 5 10

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 7

Gly Gly Ser Ile Thr Ser Ser Ser Tyr Tyr

1 5 10

<210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 8

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser His Tyr

1 5 10

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 9

Gly Gly Ser Ile Ile Ser Ser Ser Tyr Tyr

1 5 10

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 10

Gly Gly Ser Ile Asn Asp Asn Ser His Tyr

1 5 10

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 11

Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr

1 5

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 12

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr

1 5

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 13

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 14
Ile Tyr Tyr Thr Gly Ser Thr

1 5
<210> 15
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 15
Val Tyr Tyr Thr Gly Ala Thr
1 5
<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 16
Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5
<210> 17
<211> 7

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 17

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala

1 5

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 18

Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser

1 5 10

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 19

Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser

1 5 10

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 20

Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser

1 5 10

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

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

peptide"

<400> 21

Ala Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser

1 5 10

<210> 22

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 22

Lys Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser

1 5 10

<210> 23

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

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

peptide"

<400> 23

Ala Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser

1 5 10

<210> 24

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 24

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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30
Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg 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 Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 25

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 25

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

35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Glu Asn 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 Tyr

85 90 95

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 26

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 26

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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Asn 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 Tyr

85 90 95

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 27

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 27

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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 28

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 28

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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 29

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 29

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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg 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 Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 30
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 30
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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45
Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn 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 Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 31

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 31

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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Asn 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 Tyr

85 90 95

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 32

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 32

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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 33

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 33

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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn 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 Tyr
85 90 95
Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 34
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 34
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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg 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 Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 35

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 35

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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Glu Asn 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 Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 36

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 36

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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg 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 Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 37

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 37

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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn 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 Tyr
85 90 95
Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 38
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 38
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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 39

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 39

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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Asn 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 Tyr

85 90 95

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 40

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 40

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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Asn 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 Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 41

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 41

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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg 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 Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 42
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 42
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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn 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 Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 43
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 43
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 Gly
20 25 30
Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg 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 Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 44
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 44

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 Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Glu Asn 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 Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 45

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 45

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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser 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 Tyr
85 90 95
Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 46
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 46

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

35 40 45
Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn 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 Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 47

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 47

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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Asn 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 Tyr

85 90 95

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 48

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 48

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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg His Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Asn 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 Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 49

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 49

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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn 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 Tyr
85 90 95
Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 50
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 50
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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn 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 Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 51

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 51

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 Tyr Tyr Ser Gly Ser 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 Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 52

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 52

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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser 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 Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 53

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 53

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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Thr Gly Ser 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 Tyr
85 90 95
Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 54
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 54

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

35 40 45
Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg 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 Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 55

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 55

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 Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 56

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 56

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 His Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Asn 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 Ala Tyr Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 57

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 57

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 His Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn 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 Tyr
85 90 95
Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 58
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 58
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 Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg Asn Gln Phe

65 70 75 80
Ser Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 59
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 59
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 Asp 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 Tyr Tyr Ser Gly Ser 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 Tyr
85 90 95
Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 60
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 60

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 Tyr Tyr Ser Gly Ser 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 Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 61

<211> 118

<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

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn 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 Tyr
85 90 95
Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 62
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 62
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 His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 63

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 63

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 Tyr Tyr Ser Gly Ser 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 Tyr

85 90 95

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 64

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 64

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 His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Asn 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 Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 65

<211> 118

<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

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

Ser Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 66
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 66
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 Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn 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 Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 67
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 67
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 Thr 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 Tyr Tyr Ser Gly Ser 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 Tyr
85 90 95
Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 68
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 68

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 Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Asn 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 Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 69

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 69

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 Tyr Tyr Ser Gly Ser 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 Tyr
85 90 95
Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 70
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 70

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg 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 Tyr Tyr Ser Gly Ser 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 Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 71

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 71

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 Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 72

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 72

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 Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Met Tyr Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 73

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 73

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 Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn 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 Tyr
85 90 95
Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 74
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 74
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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Val Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn 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 Tyr
85 90 95

Cys Lys Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 75
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 75
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 His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Asn 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 Tyr
85 90 95
Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 76
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 76

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 Tyr Tyr Thr Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Asn 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 Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 77

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 77

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 Phe Arg His Pro Pro Gly Lys Gly Leu Asp

35 40 45

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 78
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 78

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Asp 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 His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

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

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 79

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 79

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 Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 80

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 80

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 His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 81

<211> 118

<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 Ile 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 Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr His Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile 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 Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 82
<211> 118
<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
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg Asn Gln Phe

65 70 75 80
Ser Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 83
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 83
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 Asp Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg Asn Gln Ser
65 70 75 80
Ser Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 84
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 84

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 Asn Asp Asn
20 25 30

Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Thr Arg Glu Asp Ser Ser Ser Trp Arg Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 85

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="Gly"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Thr" or "Ile" or "Asn"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Asp"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Ser" or "Asn"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Gly" or "Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> /replace="His"

<220><221> SITE

<222> (1)..(10)

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

<400> 85

Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr
1 5 10

<210> 86

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Val"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="His"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Thr"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Val" or "Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Ala"

<220><221> SITE

<222> (1)..(7)

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

<400> 86

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr

1 5

<210> 87

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Ala" or "Lys"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Glu"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Ser"

<220><221> SITE

<222> (1)..(10)

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

<400> 87

Thr Arg Asp Asp Ser Ser Asn Trp Arg Ser
1 5 10